

RÜLICHE, TH. 2001. Transgene, Transgenese, transgene Tiere: Methoden der nichthomologen DNA-Rekombination. X + 166 Seiten, 29 Abbildungen, 1 in Farbe, 5 Tabellen, broschiert. Karger, Basel usw. ISBN 3-8055-7163-1, Fr. 52.—.

Die vorliegende, vom Leiter des Biologischen Zentrallabors des Universitätsspitals Zürich verfasste Monographie über Methoden zur Herstellung transgener Mäuse mittels nichthomologer Rekombination enthält zahlreiche faszinierende Antworten auf Fragen, die sich WissenschaftlerInnen stellen, die transgene Mäuse in ihrer Arbeit benötigen, ohne selbst Spezialisten in der Entwicklungsbiologie von Säugetieren zu sein.

Der Verfasser hat selbst viele tausende von Vorkerninjektionen durchgeführt, die zu hunderten von verschiedenen Tiermodellen geführt haben. Diese langjährige Erfahrung ist auf jeder Seite seines Buches zu spüren. Die Darstellung der Techniken zur Herstellung transgener Mäuse folgt teilweise der historischen Entwicklung, die vor mehr als 20 Jahren begann. Seitdem sind genetisch veränderte Tiere, insbesondere transgene Mäuse, ein wichtiger Bestandteil der biomedizinischen Forschung von noch immer steigender Bedeutung. Transgen bedeutet in diesem Zusammenhang, dass ein im Labor mit molekularbiologischen Methoden zusammengefügtes DNA-Molekül (das Transgen) ins Erbmaterial (Genom) eines Tieres eingebracht und auf Nachkommen dieses Tieres weitervererbt wird. Die wichtigste Technik zur Herstellung transgener Mäuse ist die Injektion einiger DNA-Moleküle (ca. 20–1000) in einen der beiden Zellkerne der befruchteten Eizelle. Allein die vom Autor illustrierte Tatsache, dass der Zellkern durch die Injektion des Volumens von etwa 1 Pikoliter deutlich anschwillt, verdeutlicht die Dimensionen, in denen sich diese Technologie abspielt, und es ist immer wieder erstaunlich, dass das Verfahren relativ routinemässig funktioniert. Um dieses «relativ routinemässig» herum ist das Buch verfasst, denn der Bezugspunkt der Vielfalt biologischer und genetischer Fragestellungen ist die Aktivität der injizierten Transgene, die nach wie vor nicht vorausgesagt werden kann, sondern experimentell bestimmt werden muss. Bei vielen Genen kann ein Unterschied in der Genaktivität um das Doppelte einen erheblichen Unterschied für den sich entwickelnden Organismus bedeuten. Dementsprechend ist ein grosser Teil des Buches der Struktur und Aktivität der ins Mausgenom eingefügten Transgene gewidmet. Zu diesem Abschnitt gehören unter anderem Kapitel über Methylierung und genomische Prägung («Imprinting») von Transgenen. Andere Abschnitte behandeln die gezielte Regulation von Transgenen durch Strategien wie Tetracyclin-vermittelte Aktivierung und Cre/loxP-vermittelte Rekombi-

nation. Ausführlich werden auch die Transgenese durch gentechnologisch veränderte Retroviren sowie die Möglichkeit behandelt, fremde DNA mittels behandelter Spermien in transgene Organismen einzubringen. Diese keineswegs vollständige Auflistung zeigt bereits den weiten Bogen auf, den das vorliegende Buch spannt. Dieser wird auch durch die an die 700 Literaturhinweise illustriert, die zum Teil bis ins Erscheinungsjahr datieren.

Über die erwähnten Techniken der nicht-homologen DNA-Rekombination hinaus stehen auch eine Vielzahl verschiedener Methoden für die homologe Rekombination zur Verfügung, die in diesem Buch nicht im Detail behandelt werden. Durch alle diese Methoden können in allen bekannten Genen einer Maus wohldefinierte Änderungen vorgenommen werden, und es wurden bereits viele tausend genetisch veränderte Mäusestämme hergestellt. Ein Überblick über die Vielfalt der beschriebenen transgenen Tiermodelle ist nur noch auf Datenbanken des Internets zu gewinnen, zum Beispiel die TBASE des Jackson-Labors (<http://tbase.jax.org/>). Oft zeigen diese Mäuse ein ähnliches Krankheitsbild wie Menschen mit einer entsprechenden genetischen Veränderung. Zum Beispiel hat die Entwicklung von Mäusestämmen, die einen Teil des menschlichen Amyloidprotein-Gens tragen, entscheidend beigetragen zum Verständnis der Biologie der Alzheimer-Erkrankung. Die Amyloid-Ablagerungen im Gehirn sind ein zentrales Ereignis im Verlauf dieser Krankheit. Dies wurde nicht nur durch transgene Mäuse bestätigt, sondern diese Tiermodelle waren wichtig für die Entwicklung verschiedener Therapieformen, die zurzeit beim Menschen erprobt werden. Häufig weist das Tiermodell aber auch auf Unterschiede in der Biologie von Mensch und Tier hin. Bei der Beurteilung der Möglichkeiten und Grenzen transgener Tiermodelle fliessen Informationen aus einer Vielzahl verschiedener Fachgebiete ein. Dies vor allem aus der Entwicklungsbiologie, Genetik und Molekularbiologie, aber auch aus den Fachgebieten der Human- und Tiermedizin, die sich mit den Organsystemen befassen, die von dem untersuchten Transgen beeinflusst werden. Einige Vorkenntnisse in diesen Gebieten sind sehr hilfreich, um den vollen Informationsgehalt des vorliegenden, ungemein gehaltvollen Buches zu erfassen, dessen liebevolle Herstellung auch durch das fast vollständige Fehlen von Druckfehlern illustriert wird. Es ist jedem/jeder sehr zu empfehlen, der/die mit transgenen Tiermodellen arbeitet, oder sich aus anderen Gründen mit diesem zentralen Arbeitsgebiet der modernen biomedizinischen Forschung auseinandersetzen will.

MARTIN HERGERSBERG