

Weniger Versuchstiere dank neuer Forschungsmethode

Genschere In der Schweiz sind zehntausende Menschen von Muskelkrankheiten betroffen. Um diese zu erforschen, sind Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auf Mäuse als Modellorganismus angewiesen. Ein neuartiges Verfahren setzt ethische Fragestellungen nun vermehrt in den Vordergrund.

Nathalie Zeindler

Im Gegensatz zu Nieren, Lunge oder Herz lässt sich erkranktes Muskelgewebe nicht austauschen, was eine intensive wissenschaftliche Arbeit voraussetzt. Im Hinblick auf eine Heilung oder Verbesserung beispielsweise im Bereich Muskelschwund müssen mutierte Gene repariert werden.

Seit nunmehr 20 Jahren setzt sich Prof. Dr. Markus A. Rüegg, Neurobiologe und Professor am Biozentrum der Universität Basel, mit den Krankheitsmechanismen auseinander, die bei kongenitalen Muskeldystrophien im Zentrum stehen [1]. Nach wie vor gehören Mäuse zu den wichtigsten Modellorganismen in der Forschung.

«Bisherige Methoden haben auf Stammzellen zurückgegriffen, mit dem Ziel, Gene zu eliminieren. Diese wurden schliesslich in die Nager implantiert, um die Genmutation weiterzuvererben. Besagtes Gen war daraufhin bei den Nachkommen nicht mehr nachweisbar», sagt Markus A. Rüegg. Auch Zellkulturen kämen zum Einsatz. Dadurch liessen sich aber nicht alle Vorgänge nachvollziehen: «Der Muskel zählt zu den komplexen Organen, und die Zellen wachsen in Kultur oft nur in zwei Dimensionen», erklärt der Neurobiologe. Diesbezüglich bestehe der Vorteil aber darin, dass man mithilfe von Viren ein Gen direkt in den Zellen ausschalten könne.

Rascheres und effizienteres Verfahren

Inzwischen wurde jedoch eine neue Methode entwickelt, die nicht nur schneller und effizienter als die herkömmlichen ist, sondern gleichzeitig bei der Erforschung der Genfunktion in Muskelfasern die Anzahl der benötigten Versuchstiere erheblich reduziert. Die im Fachjournal *Nature Communications* [2] publizierte Methode basiert auf der CRISPR/Cas9-Methode, eine molekularbiologische Vorgehensweise, welche die DNA gezielt schneidet und verändert. [3] Diese existiert schon seit mehreren Jahren und wurde an HIV- und Krebspatienten in ersten klinischen Studien getestet –

allerdings bisher noch nicht im Zusammenhang mit Muskelfasern.

Die publizierte neue Vorgehensweise ermöglicht es, Gene direkt in der Muskelfaser zu beseitigen, ohne dass zunächst Stammzellen benutzt werden müssen. Markus Rüegg: «Wir sprechen hier von der genetisch modifizierten Maus, welche in Muskelfasern das Protein Cas9 exprimiert. Letzteres ist in der Lage, Gene zu schneiden, wenn mithilfe von Viren Erkennungsmoleküle, sogenannte «Guide-RNAs» in die Muskelfasern eingeschleust werden. Dabei wird das Gen nur in den Muskelfasern ausgeschaltet, sodass wir in einem Schritt direkt im Muskel schauen können, wie sich dieses verhält. Anstatt ein Jahr lang Mäuse zu züchten, weiss man bereits nach sechs Wochen über die Vorgänge Bescheid.» Während man normalerweise innerhalb von sechs bis zwölf Monaten rund 100 Versuchstiere benötigte, bis ein korrekter Genotyp gefunden werden konnte, erfordere das neue Verfahren lediglich zehn Mäuse. Diese neue Vorgehensweise führt wiederum dazu, dass sich die 3R-Prinzipien (Replacement, Reduction, Refinement) in die Praxis umsetzen lassen, wonach Forschende in der Schweiz dazu verpflichtet sind, Tierversuche auf ein Minimum zu beschränken und Alternativmethoden anzubieten.

Grundlagenforschung im Fokus

Es stellt sich die Frage, ob sich das Verfahren auch beim Menschen einsetzen lässt. Laut Markus A. Rüegg besteht die Gefahr darin, auch andere Gene zu tangieren, was potenziell Mutationen verursachen und unter anderem Leukämie bei Kindern provozieren kann. Demzufolge wären andere Voraussetzungen gefragt, um die Sicherheit einer solchen Therapie zu gewährleisten.

Prof. Dr. med. Andrea Klein, Leiterin Neuropädiatrie Kinderklinik Inselspital Bern und Vorstandsmitglied der Schweizerischen Muskelgesellschaft, begrüsst es, mittels eines Mausmodells die Funktionen mehrerer Gene gleich-



© Natalia Mysik / Dreamstime

Mit der CRISPR/Cas9-Methode kann DNA gezielt geschnitten und verändert werden.

zeitig untersuchen zu können und die Anzahl Tierversuche zu minimieren. So lasse sich rascher herausfinden, welcher Teil der Signalwege tatsächlich ausschlaggebend sei und wie sich diese gegenseitig beeinflussen. «Die Muskelzellen-Forschung ist notwendig, auch wenn es noch Jahre dauern dürfte, bis passende Medikamente entwickelt werden können.»

Nicht zuletzt liessen sich die Erkenntnisse auch auf andere Forschungsgebiete übertragen. «Theoretisch könnte man unser Verfahren auch im Bereich der Nieren einsetzen. Denkbar wäre auch, Krankheiten zu untersuchen, bei welchen Motoneuronen, Nervenzellen des zentralen Nervensystems, absterben, was über die gesamte muskuläre Achse Aufschluss geben würde», so Prof. Rüegg.

Alterungsprozess unter die Lupe nehmen

In einigen Jahren dürfte sich zeigen, ob die neue Methode langfristig Früchte trägt. Tatsache ist: Die Forschung von Muskelerkrankungen ist äusserst anspruchsvoll.

In einer Zeit, in der die Menschen immer älter werden, gewinnt das Thema zusätzlich an Bedeutung, da man nach wie vor nicht weiss, welche Mechanismen eine Rolle spielen, was den Verlust der Muskelmasse betrifft. Lediglich ist bekannt, dass regelmässige Körpertrainings zu einer Verlang-

samung beitragen können. Da auch Mäuse altern, dürfte es sinnvoll sein, die im Alterungsprozess involvierten Gene zu analysieren.

Besagte Grundlagenforschung dient als Basis für die ärztliche Praxis, aber dennoch ist man noch weit davon entfernt, Tierversuche gänzlich zu eliminieren. Markus A. Rüegg stellt die neue Vorgehensweise derzeit vermehrt im Rahmen von Meetings vor und Andrea Klein ergänzt: «Es ist zentral, die Abläufe genau anzusehen und die Vorgänge zu verstehen, bevor man Einfluss nehmen kann. Das ist der Hauptgewinn dieser Methode.» Innovation ist gefragt, wenn man bedenkt, dass zahlreiche progrediente Muskelerkrankungen existieren, bei welchen man keine nachhaltigen Erfolge erzielt hat.



Literatur

Vollständige Literaturliste unter www.saez.ch oder via QR-Code