

# **Transgene Tiere als Krankheitsmodelle**

PD Dr. Daniel Ammann  
SAG Geschäftsstelle

September 2003

Erweitertes Manuskript zum Vortrag anlässlich der 3. Tierversuchstagung. Tierversuche in Frage gestellt. Schweizer Tierschutz STS, Kongresszentrum Hotel Arte, Olten, 4. September 2003

## **Transgene Tiere als Krankheitsmodelle**

Die Einstellung gegenüber den Tieren ist heute in den Industriestaaten ambivalent und hat ein extremes Mass erreicht. Tiere werden als Gefährten des Menschen und sogar als Familienangehörige hochgeschätzt, gleichzeitig jedoch massenhaft als Industrieprodukte oder Forschungsinstrumente vernutzt. Der auf Tierversuche abgestützte Fortschritt ist längst masslos und erhält neuen Auftrieb in den Life Sciences.

Dieser doppeldeutige Umgang mit dem Tier fordert auf Seiten der Wissenschaften neue Kriterien heraus. Dabei kommt der Gesetzgebung die grosse Aufgabe zu, Tierversuche bezüglich der wissenschaftlichen Legitimation und dem gesellschaftlichen Nutzen in ein richtiges Mass zu rücken.

### **Bringt das Gentechnikgesetz mehr Klarheit zum Umgang mit transgenen Tieren?**

Neu im Gentechnikgesetz vom 21. März 2003 ist, dass das Tier auch als Individuum in Artikel 8 geschützt werden soll. Artikel 8 führt eine Güterabwägung ein, wobei zahlreiche schutzwürdige Interessen des Menschen zusammen mit der Würde der Kreatur in die Waagschale geworfen werden (Kasten).

#### **GTG Art. 8 Achtung der Würde der Kreatur**

**1 Bei Tieren und Pflanzen darf durch gentechnische Veränderungen des Erbmaterials die Würde der Kreatur nicht missachtet werden. Diese wird namentlich missachtet, wenn artspezifische Eigenschaften, Funktionen oder Lebensweisen erheblich beeinträchtigt werden und dies nicht durch überwiegende schutzwürdige Interessen gerechtfertigt ist. Bei der Bewertung der Beeinträchtigung ist dem Unterschied zwischen Tieren und Pflanzen Rechnung zu tragen.**

**2 Ob die Würde der Kreatur missachtet ist, wird im Einzelfall anhand einer Abwägung zwischen der Schwere der Beeinträchtigung von Tieren und Pflanzen und der Bedeutung der schutzwürdigen Interessen beurteilt. Schutzwürdige Interessen sind insbesondere:**

- a. die Gesundheit von Mensch und Tier;**
- b. die Sicherung einer ausreichenden Ernährung;**
- c. die Verminderung ökologischer Beeinträchtigungen;**
- d. die Erhaltung und Verbesserung ökologischer Lebensbedingungen;**
- e. ein wesentlicher Nutzen für die Gesellschaft auf wirtschaftlicher, sozialer oder ökologischer Ebene;**
- f. die Wissensvermehrung.**

**3 Der Bundesrat bestimmt, unter welchen Voraussetzungen gentechnische Veränderungen des Erbmaterials ohne Interessenabwägung ausnahmsweise zulässig sind.**

Ob die Würde der Kreatur missachtet ist, wird im Einzelfall anhand einer Abwägung zwischen der Schwere der Beeinträchtigung von Tieren und Pflanzen und der Bedeutung der sechs schutzwürdigen Interessen in Absatz 2 beurteilt.

Diese Gegenkriterien lassen befürchten, dass der Würde kaum noch ein Gewicht zukommt. Der Vollzug dieses Gesetzesartikels wird zeigen, ob die Würde zur Nebensache absinken wird, oder ob die ethische Verpflichtung bei der Forschung am Tier rigoroser eingelöst werden muss.

Hier soll untersucht werden, ob Tierversuche mit gentechnisch veränderten Tieren a) die Gesundheit von Mensch und Tier und b) die Wissensvermehrung tatsächlich auf eine Weise einlösen, sodass diese beiden schutzwürdigen Interessen über der Würde der Kreatur zu stehen kommen.

### **Transgene Tiere als unerschöpfliches Forschungspotential**

Die Gentechnik an Tieren ist seit etwa 20 Jahren möglich und wird in der Forschung als eine Notwendigkeit angesehen. Das Potential an Möglichkeiten der Forschung mit transgenen Tieren ist unerschöpflich. Als Konsequenz trägt die Gentechnik an Tieren wieder zu steigenden Tierversuchszahlen bei.<sup>1</sup> Bedeutende Institutionen wie die ECVAM haben diesbezüglich schon früh ihre Befürchtungen ausgesprochen. Heutige Tierversuchsstatistiken bestätigen diesen Trend (Kasten).

**The technique of animal transgenesis appears to offer the prospect of considerable advances in biomedical science and biotechnology.**

(...)

***There is, however, a substantial risk that the current intense interest in developing novel transgenic strains will, in fact, result in an overall increase in experimental animal use.***

(...)

**The technique of transgenesis also raises serious ethical concerns, since it is possible to induce irreversible and often potentially far-reaching alterations in the genetic constitution of animals, for example, producing strains which express human genes, or which, in the case of disease models, are designed to suffer.**

**The Report and Recommendations of ECVAM Workshop 28.  
The Use of Transgenic Animals in the European Union.  
ATLA Vol. 26, S. 21-43, 1998.**

---

1 <http://www.boyd-group.demon.co.uk/genmod.htm>.  
<http://altweb.jhsph.edu/publications/ECVAM/ecvam28.htm>.

Transgene Tiere werden für die Grundlagenforschung regulatorischer Genelemente, zur Identifikation der Gen-Funktion mittels Über- und Unterexpression von Genen, für Modelle von menschlichen Krankheiten und in der Toxikologie als Testobjekte gebraucht. Die Gentechnik formt Tiere zu Pharmaproduzenten um und steigert das Tier als Fleischlieferant.<sup>2</sup>

Die Gentechnik eröffnet insgesamt der Schulmedizin einen attraktiven Forschungsplatz. Mit gentechnischen Methoden werden zusätzliche Gene in das Erbgut der Versuchstiere eingebracht oder es werden Gene im tierischen Genom ausgeschaltet, um die Funktionsweise einzelner Gene zu studieren.

Die Effizienz des Gentransfers ist hierbei niedrig und liegt bei der Maus mit 10 bis 15 Prozent noch am höchsten, bei Schweinen beträgt sie durchschnittlich nur etwa zwei Prozent, beim Rind sogar nur ein Prozent. Knockout-Tiere sterben oft bereits vor der Geburt oder kurz danach, weil lebenswichtige Gene blockiert wurden. Sie kommen oft mit schwersten, nicht vorhersehbaren Behinderungen zur Welt.

Nach Schätzungen wurden inzwischen über 10'000 transgene Tiermodelle entwickelt. Diese Tiere werden zum Teil über gewerbliche Zuchtfirmen vertrieben, wobei z. B. transgene Mäuse etwa 100 bis 200 US-Dollar pro Tier kosten. Das Jackson Laboratory beliefert beispielsweise Universitäten und Forschungsinstitute in der ganzen Welt mit jährlich etwa zwei Millionen Mäusen von mehr als 2'500 Linien.

Beim Menschen sind über 3'000 genetische Erkrankungen bekannt. Entsprechend gross ist das Interesse, über das Tiermodell die genetischen Ursachen der Pathogenese verstehen zu wollen und mit diesen Erkenntnissen Therapien, mitunter auch die Gentherapie am Menschen entwickeln zu können.

### **Wie erfolgreich oder frustrierend sind Tiermodelle?**

Beim Studium menschlicher Krankheiten mittels transgener Tiermodelle gibt es bereits bei der Produktion der Tiere zahlreiche Probleme:<sup>3</sup>

- Transgene Tierlinien, die spezifische Krankheitssymptome des Menschen zeigen sollen, sind schwierig zu produzieren und zu erhalten.
- Die spezifischen Gendefekte sind im transgenen Tier schwierig zu identifizieren und zu charakterisieren.
- Die transgenen Tiere zeigen oft als Folge des gentechnischen Eingriffs noch zusätzliche unbeabsichtigte Abweichungen in genetischen Faktoren.

Die grösste Limitierung der Tiermodelle ergibt sich aus der Tatsache, dass viele der menschlichen Erbkrankheiten multifaktoriell sind, das heisst sie sind nicht durch ein, sondern durch zahlreiche Gene verursacht.<sup>4</sup> Damit wird die Extrapolation der Beobachtungen am Tier auf den Menschen sehr problematisch.

---

2 [http://www.ccac.ca/english/gui\\_pol/gdlines/transgen/TRANSGE1.HTM](http://www.ccac.ca/english/gui_pol/gdlines/transgen/TRANSGE1.HTM).

3 <http://altweb.jhsph.edu/publications/ECVAM/ecvam28.htm>.

4 <http://altweb.jhsph.edu/publications/ECVAM/ecvam28.htm>.

**Streng bewertet sind transgene Tiermodelle nicht geeignet, um Krankheiten des Menschen *umfassend* darzustellen und wirksame Therapien zu entwickeln.**

Denn die gentechnische Veränderung im Erbgut der Tiere wirkt nicht für sich allein, sondern steht in Wechselwirkung mit dem gesamten genetischen Hintergrund. Da dieser bei Mensch und Tier unterschiedlich ist, gelingt es kaum, menschliche Erkrankungen in Tieren zu reproduzieren.

Ein Gendefekt, der beim Menschen eine Krankheit auslöst, führt bei Tieren meist nicht zu den gleichen Symptomen. Viele Krankheiten, wie beispielsweise Krebs, sind ausserdem nicht ausschliesslich genetisch bedingt, sondern haben auch andere Ursachen.

Mäuse, die beispielsweise durch Genmanipulation an Krebs erkranken, stellen deshalb mangelhafte Tiermodelle dar. Transgene Tiere mit einer einzigen krebsassoziierten Mutation können sogar zu irreführenden Aussagen verleiten.

So können Mutationen einzelner Gene bei Tieren zu einem krebsartigen Phänotyp führen, wobei aber dieselbe Veränderung beim Menschen nicht hinreicht, um diesen Zustand auszulösen. Folglich können transgene Tiere übersensitive Krebsmodelle darstellen und beispielsweise bei der Exposition mit Kanzerogenen das Risiko für den Menschen überschätzen.

Solche Problemstellungen treten auch bei Tiermodellen für viele andere Krankheiten auf. Dies ist an drei Beispielen illustriert:

1. Die Symptome transgener Alzheimermäuse unterscheiden sich von denen der Mehrheit der Alzheimer-Patienten. Menschen erkranken zum grossen Teil nicht aufgrund einer bloss genetischen Disposition. Als Ursachen werden auch Stoffwechselstörungen und Infektionen diskutiert.

Die Frustration kommt im folgenden Zitat eines Übersichtsartikels zu Mausmodellen für Alzheimer zum Ausdruck (Kasten).

**Many genetically altered mice have been designed to help understand the role of specific gene mutations in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD) (...)**

***However, attempts to reproduce the neuropathology of AD in the mouse have been frustrating.***

(...)

**Transgenic designs emphasizing amyloid precursor protein produced mice that develop amyloid plaques, but neurodegeneration and neurofibrillary tangles failed to form.**

(...)

**James A. Richardson and Dennis K. Burns (2002).  
Mouse Models of Alzheimer's Disease: A Quest for Plaques.  
ILAR Journal, Vol. 43(2) 2002**

2. Das Studium der Cystischen Fibrose an Mäusen ist stark eingeschränkt.<sup>5</sup> Keine der bisher hergestellten transgenen Mauslinien erwies sich als ideal.<sup>6</sup> Die Cystische Fibrose (CF) des Menschen beeinträchtigt vor allem die Lungenfunktion. Transgene CF-Mäuse entwickeln dagegen hauptsächlich Symptome an den Verdauungsorganen. Sie erkranken erst nach zusätzlicher Infektion mit Bakterien an der Lunge. Eine beim Menschen wirksame Therapie ist durch die Verwendung dieser Tiere bislang nicht entwickelt worden.
3. Vergleichbare Schwierigkeiten bestehen in der AIDS-Forschung mit Tiermodellen. Das Zitat (Kasten) besagt, dass Tiermodelle für infektiöse Krankheiten wie AIDS bestenfalls unvollkommene Modelle zum Studium der Pathogenese darstellen.

*However, for many human infectious diseases (e.g. HIV) despite the use of immunodeficient severe combined immunodeficiency (SCID) mice, the mouse remains, at best, an imperfect model to study the disease pathogenesis.*

**Gail E. Herman (2002).  
Mouse Models of Human Disease: Lessons Learned and Promises to Come.  
ILAR Journal, Vol. 43(2) 2002**

### **Ist die Wissenschaft im Gen-Denken bei Tiermodellen noch logisch?**

Das logische kausale Denken in der Wissenschaft wurde an Materie der leblosen Natur entwickelt. Wer über Lebewesen, Lebensformen und Lebensqualitäten nachdenkt, bemerkt jedoch rasch, dass das logische-kausale Denken nicht geeignet ist, die Komplexität und die Qualität eines lebenden Organismus zu erfassen. Wird es dennoch versucht, so gelingt das nur, wenn der Organismus zu einem kausalen Regelsystem reduziert wird: Das Ganze wird aus der Summe der Teile abgeleitet, im Gegensatz zu einem Organismus, wo die Teile aus der Ganzheit verstanden werden. Mit dem „Gen-Denken“ wird versucht, das Tier so zu reduzieren, dass es als lineare Folge der genetischen Struktur verstanden werden kann.

Das US-Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) betont im untenstehenden Zitat, dass bei der Produktion transgener Tiere kein vorhersagbares Resultat erwartet werden kann (Kasten).

---

5 <http://www.boyd-group.demon.co.uk/genmod.htm>.

6 <http://altweb.jhsph.edu/publications/ECVAM/ecvam28.htm>.

The random incorporation of injected DNA, differing helper genes, and different genetic backgrounds produces a spectrum of phenotypic outcomes, rather than a single, predictable outcome. *It is impossible at the present time to predict all of the different outcomes.* Therefore, an IACUC must monitor the outcomes and phenotyping data to address animal welfare considerations of these types of experiments.

Melvin B. D. Monitoring of Genetic Engineering Studies.  
<http://altweb.jhsph.edu/meetings/pain/dennis.htm>.

### **Können Tiere überhaupt Modelle für menschliche Krankheiten sein?**

Die meisten, wenn nicht alle Gene (beziehungsweise ihre Proteinprodukte) entfalten ihre Wirkung nicht bloss in einem, sondern häufig in sehr vielen Prozessen, in verschiedenen Organen und zu verschiedenen Zeiten. Zusammen mit der Tatsache, dass die Komplexität eines Organismus sich zweifellos nicht bloss in der Zahl seiner Gene widerspiegelt bedeutet das, dass ein Gen im Organismus in der Regel mehrere Funktionen übernimmt, und die Beziehung zwischen Eigenschaft und Gen keine einfache, sondern eine vielfach verschränkte und rückgekoppelte ist.

Das bedeutet, dass man vermutlich von keinem Gen, sei es beim Tier oder beim Menschen, jemals ganz genau vorhersagen kann, was es *alles* beeinflusst. Daraus folgt, dass man der DNA Sequenz eines Gens nur in seltenen Extremfällen ansehen kann, welche Auswirkungen sie hat. Die Wissenschaft kann für die meisten Gene nicht mehr als vage Vermutungen über deren Gesamt-Funktion erlangen.

Aus einem Experiment mit transgenen Tieren kann letztlich nichts anderes erkannt werden, als dass ein Tier unter den gegebenen Bedingungen eine bestimmte Reaktion oder Funktionsänderung seines Organismus erfährt. Jede darüber hinausgehende Übertragung der Resultate auf den Menschen ist eine Spekulation, bestenfalls eine Hypothese.

### **Wie wissenschaftlich ist nun die Forschung mit transgenen Tieren überhaupt noch?**

Namentlich die selbstgesetzten Kriterien der Wissenschaft für eine „Wissenschaftlichkeit“ sind unter anderem die Vorhersehbarkeit, die Berechenbarkeit und die Reproduzierbarkeit einer Methode, Wirkung oder eines Effektes. Diese Voraussetzungen werden von keinem Tierversuch erfüllt, der verwertbare Informationen für den Menschen liefern soll.

Die Reichweite der Vorhersagbarkeit ist stark begrenzt. Das hat seinen Grund darin, dass jedes objektive Experiment an Tiermodellen nur ein Stück der Natur erforscht, isoliert vom Rest der Welt. Diese Isolation begrenzt die Gültigkeit der Erkenntnisse, die durch Experimente gewonnen werden.

Dieser Gedanken kann mit dem einfachen Bild des bekannten deutschen Physikers Hans-Peter Dürr illustriert werden (Kasten).

"Schon ein Bakterium trägt so viele Gen-Informationen in sich, wie eine Bibel Worte hat. Ein Mensch so viele, wie in 15 Bibeln stehen. Der Gentechniker tauscht darin ein oder zwei Seiten aus und behauptet: Das kann doch nicht gefährlich sein. Er verschweigt dabei, dass er das Inhaltsverzeichnis nicht kennt, nicht weiss, welche Seite ausgewechselt wurde, wie wichtig ihr Inhalt war, ebenso wenig ihren Zusammenhang mit anderen Seiten kennt und nicht in der Lage ist, die Inhaltsänderung zu verstehen (...) *Solange sie daran arbeiten, wissen sie nicht, was sie tun.*"

Prof. Hans-Peter Dürr, Physiker, Vorstand der Vereinigung Deutscher Wissenschaftler

### **Die unumgängliche reduktionistische Sicht der Forschung mit Tiermodellen führt zu unzulässigen Hoffnungsszenarien.**

Nach dem gegenwärtigen Trend in der Schulmedizin werden die Krankheitsursachen vor allem auf genetischer Ebene gesucht, ungeachtet der Einflüsse, die Lebensgewohnheiten, Ernährung oder psychosoziales Umfeld ausüben. Die Konsequenz dieser Denkweise ist die Produktion transgener Tiermodelle. Die Methoden der Gentechnik sollen ein verfeinertes Instrumentarium darstellen, tiefer in das Verstehen der Lebensprozesse eindringen und Wege für ein Leben ohne Krankheit aufzeigen. Durch das definierte Ein- oder Ausschalten bestimmter Gene im Tier sollen komplexe Vorgänge auf überschaubare Untersuchungsmodelle reduziert werden und Krankheitsbilder des Menschen in ihren molekularen Ursachen aufgeklärt werden.

Mit diesem reduktionistischen Prozess kommt die Meinung auf, der Regelorganismus sei als solcher zu regeln und zu manipulieren: Aus dem kausalen Gen-Denken folgt das kausale Gen-Handeln – also die Ziele für praktische Anwendungen. Tatsächlich verkündet die Gentechnik an Tieren kolossale Hoffnungsszenarien.

Die Schulmedizin stösst hier aber an eine Grenze, wenn sie den Menschen durch Forschung an transgenen Tieren grösste Gesundheitsversprechen ausspricht. Tatsächlich ist zu prüfen, ob dieses Mittel, das transgene Tier, den Zweck - also die Gesundheitsversprechungen für den Menschen - noch heiligt.

### **Spricht man von gentechnischen Tiermodellen, so ist eine gewisse Bescheidenheit vor der Komplexität des Tieres gefragt.**

Genome und ihre Funktion sind heute für die Wissenschaft nach wie vor terra incognita. Die Wissenschaft sollte angesichts der ausserordentlichen Komplexität von Lebensprozessen zu dieser Einsicht kommen und dazu stehen. Für die Forschung mit transgenen Tieren würde diese Einsicht bedeuten, dass nicht beliebige Hoffnungen für die Gesundheit des Menschen propagiert werden, sondern zugegeben wird, dass die Durchsichtigkeit transgener Krankheitsmodelle viel bescheidener ausfallen, als dies die deterministischen und reduktionistischen Konzepte ausrufen. Dies würde in der Güterabwägung der Würde der Kreatur mächtig Auftrieb geben und das überhöhte Versprechen auf Gesundheit und Wissensvermehrung relativieren.