

## Pressemitteilung

Forschungsverbund Berlin e.V.

Joachim Mörke

30.04.1998

<http://idw-online.de/de/news1114>

keine Art(en) angegeben

Biologie, Ernährung / Gesundheit / Pflege, Informationstechnik, Medizin  
überregional

## Knock-out-Mäuse

Beim Massschneider der Mause-Gene

Prof. Dr. Ivan Horak erforscht im Berliner Forschungsinstitut fuer Molekulare Pharmakologie (FMP) menschliche Krankheiten an Mausmodellen

In der Abteilung Molekulare Genetik (Leiter: I. Horak) des FMP werden Mausstaemme entwickelt und charakterisiert, bei denen gezielt ein bestimmtes Gen veraendert ist ("Knock-out"-Tiere). Außer fuer die Grundlagenforschung werden diese Mausstaemme als Tiermodelle fuer Erkrankungen eingesetzt, mit deren Hilfe dann neue Therapieansaeetze entwickelt werden (z. B. Darm-Maus; Leukaemie-Maus)

Es wurde der laengste Urlaub seines Lebens. Als 1968 sowjetische Panzer in seine Heimatstadt Prag einrollen, erholt sich der junge Mediziner Ivan Horak gerade am Schwarzen Meer. Sein Engagement in der oppositionellen Studentenbewegung haette im jetzt zu Hause zum Verhaengnis werden koennen. 20 Jahre lang wird er nicht zurueckkehren, wird seine Forscherkollegen der Biochemie und seine Familie, Prager Mediziner in mehreren Generationen, nicht sehen koennen. Horak kommt ueber Rumaenien nach Deutschland. Hier arbeitet er weiter engagiert, jetzt auf einem Gebiet, das die politischen Kaempfe zwischen Ost und West ueberdauern wird: der Revolution der Molekularbiologie. Mit einem Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft kommt er an das Institut fuer Virologie in Wuerzburg. Von dort folgen Forschungsaufenthalte an beste Adressen in den USA, nach Baltimore und ans Cancer Research Center Frederick sowie als Gastprofessor nach Harvard. Dann weitere 14 Jahre Wuerzburg als Professor fuer Immunbiologie und schliesslich 1997 der Ruf nach Berlin ans Forschungsinstitut fuer Molekulare Pharmakologie (FMP) als Leiter der Abteilung Molekulare Genetik. Hier in Berlin postulierte Virchow, dass alles Leben und alle Krankheit aus einer Zelle kaemen. 100 Jahre spaeter versucht Horak mit Experimenten an Mausem zu erklaren wie denn nun genau. Wie koennen aus der haematolymphoiden Stammzelle so unterschiedliche Zellen entstehen wie die roten Blutkoerperchen oder die Spezialisten des Abwehrsystems, die Lymphozyten? Dieser Differenzierungsprozess, die Haematolymphopoese, muss minutioes reguliert werden. Ein einziger genetischer Ausrutscher bei den Vorlaeufzellen kann den Koerper ueberschwemmen mit toedlichen Fehllaefern, die Folgen: Blutarmut, Abwehrschwaeche bis hin zur Leukaemie. Zwei Gene im besonderen sind es, an deren Horaks Arbeitsgruppe forscht: das Interleukin-2 Gen und das ICSBP-Gen. Interleukine sind Botenstoffe, mit denen sich die Zellen des Abwehrsystems „unterhalten“. Da es viele dieser Signalsubstanzen gibt und immer neue entdeckt werden, ist es schwierig, die Funktion eines Gens und seines Produktes zu bestimmen, aehnlich schwierig vielleicht, wie den Beitrag eines Instrumentes zum Klang des Orchesters. Es gibt einen Weg, denn gluecklicherweise ist das Immunsystem der Maus dem des Menschen recht aehnlich.

Die relativ neue Methode der Molekularbiologen ist der „Knock-out“. Ein bestimmtes Gen wird durch einen gezielten „Schlag“ ausser Gefecht gesetzt und dann beobachtet, was passiert. Funktioniert etwas nicht mehr, kann rueckgeschlossen werden, wofuer das Gen wohl urspruenglich gut war. Doch muehselig ist das Herstellen eines spezifischen „knock-out“ Tiers in der Praxis. Entscheidend ist, aus befruchteten Eizellen die sogenannten embryonalen Stammzellen (ES) zu gewinnen, die man im Labor kultivieren und manipulieren kann. Zu den ES-Zellen werden dann

viele Kopien des manipulierten DNS-Stuecks mit dem gewuenschten ausgeschalteten Gen gegeben. Strom macht die Zellen durchlaessig. Daraufhin kommt es in einigen ES-Zellen zur „homologen Rekombination“, sprich dem Austausch ihres funktionierenden Genstueckes gegen die k.o.-Sequenz. In Tests trennt man die ES-Zellen mit erfolgter Rekombination ab und spritzt sie in eine junge Blastozyste. Das ist eine werdende Maus mit einer Besonderheit: Drei Tage nach der Befruchtung besteht noch keine Zellspezialisierung. Es ist also noch nicht entschieden, aus welcher Zelle die Haut, das Nervensystem oder eben das Fortpflanzungsorgan wird. Die manipulierten ES-Zellen werden als gleichberechtigte Bausteine integriert. Die fertige Maus ist ein Mischwesen, eine Chimaere, denn verschiedene Koerperteile haben genetisch verschiedene „Eltern“. Mit etwas Glueck entsteht auch eine Maus, die ES-Zellen in ihr Fortpflanzungssystem eingebaut hat. Nach gezielter Paarung ueber mehrere Generationen steht dann am Ende des ca. einjaehrigen Verfahrens die gewuenschte genetisch reine „knock-out“-Maus - und ein gluecklicher Doktorand (siehe Abbildung mit Pipette).

Im „Mausebunker“ (neben dem Universitaetsklinikum Bejamin Franklin in Steglitz) befindet sich Horaks Arbeitszimmer, das so bescheiden und unspektakulaer wirkt wie der 56 jaehrige Tscheche selber. Ein kleiner Raum, ein Computer, ein paar Poster, die seine Leidenschaft fuer abstrakte Kunst und Oper verraten. Direkt daneben die Forschungsraeume mit Brutschraenken fuer die Zellkulturen, Mikroskope, Pipetten. Der eigentliche Schatz liegt in den Koepfen seiner Arbeitsgruppe von jungen engagierten Wissenschaftlern aus aller Welt und verborgen. Und hinter schweren Sicherheitstueren, durch deren Schranken mit Zeitverzoegerung und Duschen nur der in Schutzkleidung Gehuellte darf. Hier ist das Reich der Mause in ihren Kaefigen. Hygiene und Schutzkleidung sollen sie vor dem Menschen und seinen mitgeschleppten Viren schuetzen. Waehrend die Forscher im Sommer unter der Hitze stoehnen, ist jeder Mause Raum mit eigener Klimaanlage, Zu- und Ableitung ausgestattet. Den wenigsten der 3000 Mause ist - wie der „Zebra-Maus“ (Abbildung) - ihre genetische Besonderheit anzusehen. Der „Schatz“, den diese Mause in sich tragen ist ein Defekt, gezielt gesetzt in ihren Genen. Von hier aus machen einige dieser neuen Mausestaemme Weltkarriere. Ivan Horak ist viel zu zurueckhaltend, um zu erwaehnen, dass die in seiner Arbeitsgruppe erzielten Ergebnisse in den besten Wissenschaftszeitschriften „Nature“ und „Cell“ veroeffentlicht wurden und die IL-2-Knock-out-Mause seitdem zu den gefragtesten Mutanten gehoeren. „Und immer noch wissen wir nicht genau, was Interleukin eigentlich tut“, daempft Horak die Wellen, die seine Entdeckung geschlagen hat. „Die erste Ueberraschung war, dass die Mause sich auch ohne so ein wichtiges Gen wie IL-2 in den ersten Wochen voellig normal entwickeln. Wird das Interleukin-2, was die Mause nicht selbst bilden koennen, weiter von aussen dazugegeben, leben sie auch weiter normal. Der entscheidende Unterschied ist von aussen nicht zu sehen, sondern liegt an der groessten und intensivsten Beruehrungsflaeche zwischen Umwelt und Organismus: dem Darm. Die Darmschleimhaut ist dicht besetzt mit Abwehrzellen, denn hier muss laufend entschieden werden, was aus der „fremden“ Nahrung zu koerpereigenem Material werden darf, und was nicht in die Blutbahn gehoert. Die Mause ohne Interleukin-2 entwickeln eine chronische Entzuendung des Dickdarms, ueberraschend aehnlich menschlichen Erkrankungen wie der Ulcerativen Colitis, dem Morbus Crohn. Damit war ein Tiermodell gefunden, das die schweren und raetselhaften Darmentzuendungen, unter denen mehr als 200 000 vor allem junge Menschen in Deutschland leiden, besser verstehen laesst. „Fuer jeden Mediziner ist das ein grosses Erlebnis, wenn nach Jahren am Reagenzglas wieder bei einem ganzen Organismus ein Krankheitsmodell entsteht“, erinnert sich Horak. „Wachsen die IL-2-Mause in keimfreier Umgebung auf, bekommen sie keine Colitis, woraus wir schliessen koennen, dass Umweltfaktoren fuer die Entzuendung im Darm mitverantwortlich sind.“ Auch Horaks neuestes Ziehkind, die Maus ohne ICSBP-Gen, hat bereits wichtige Erkenntnisse fuer den Menschen bringen koennen. ICSBP steht fuer „Interferon Consensus Sequence Binding Protein“, ein Eiweiss, das an die chromosomale DNS bindet und dort ueber die Bildung von Interferonen die weissen Blutkoerperchen reguliert. Nachdem gezeigt werden konnte, dass Mause ohne ICSBP eine Form von Leukaemie entwickeln, veroeffentlichte Horak zusammen mit A. Neubauer (Dresden) im Januar, dass auch bei bestimmten Formen der Leukaemie beim Menschen die Bildung von ICSBP vermindert war. Die menschlichen myeloiden Blutkrebszellen konnten aber wieder ICSBP bilden, wenn ihnen ein „Inducer“ gegeben wurde. Ob diese Entdeckung im Reagenzglas zu neuen Behandlungsmoeglichkeiten im Organismus fuehrt, kann derzeit nur gehofft werden. „In fuenf Jahren jedenfalls wird es keine medizinische Disziplin mehr geben, die fuer ihre Krankheiten kein knock-out-Modell an der Maus untersucht“, prophezeit Horak. -Dr. Eckart von Hirschhausen

Ansprechpartner im FMP: Prof. Ivan Horak Tel. 030/84371910/ e-mail horak@fmp-berlin.de

MfG Joachim Moerke

