

Anlage 5

Übersicht über Nutztiere, die mittels Gentechnik und neuer molekularbiologischer Techniken für die Bereiche Ernährung, Landwirtschaft, Heimtiere, Arzneimittelherstellung und -forschung erstellt wurden

Wilfried A. Kues und Heiner Niemann

Friedrich-Loeffler-Institut
Institut für Nutztiergenetik
Hölystr. 10
31535 Neustadt

Klassische Gentechnik bei Tieren

Ganz allgemein beschreibt die klassische Gentechnik das Einführen von Fremd-DNA in ein Genom, dies kann durch direkte Injektion in einen einzelligen Embryo, virale Transduktion eines Embryos, oder das Klonen einer transgenen Zelle im Kerntransfer (somatisches Klonen) erfolgen. Dabei erfolgt die Integration in der Regel ungerichtet ins Genom, in Kombination mit der homologen Rekombination kann auch eine gerichtete Integration erfolgen (dies ist aber bei Nutztieren nur sehr aufwendig zu bewerkstelligen). Dabei entsteht ein **genetisch veränderter Organismus (GVO)**.

Neue molekularbiologische Techniken (NMT)

Mit den NMT können tierische Genome mit rekombinanten Genscheren zielgerichtet modifiziert werden. Dadurch ist es möglich, gezielt gewünschte Punktmutationen einzuführen, in diesem Fall wird keine Fremd-DNA stabil in das Genom eingeführt. Die Genscheren liegen aber zumindestens vorübergehend als DNA, RNA oder Protein in den transfizierten Zellen oder Embryonen vor. So erstellte Tiere werden als **gene edited (GE)** bezeichnet. Von der *Food and Drug Administration (FDA)* der USA gibt es einen Entwurf zur Regulation solcher Tiere, die mit Betonung des Herstellungsprozesses als **animals with intentionally altered genomic DNA** bezeichnet werden.

Bei Tieren wurden bisher drei Klassen von Genscheren erfolgreich eingesetzt: ZFN, TALEN und Crispr/Cas9. Sie unterscheiden sich in ihrem Aufbau und dem Mechanismus der Zielsequenzerkennung. Das Crispr/Cas9-System ist dabei die jüngste Entwicklung, und gleichzeitig am einfachsten in der Anwendung, dieses spiegelt sich auch in der hohen Anzahl von Publikationen von GE-Tieren, die mit dieser Genschere in den letzten 5 Jahren erstellt wurden.

Darüber hinaus können die NMT sehr flexibel mit anderen Methoden, wie Transposon-Systemen und Rekombinasen, kombiniert werden, um z.B. 1) einzelsträngige, synthetische DNA oder 2) cis- oder transgene Fremd-DNA gerichtet zu integrieren. Die NMT können sowohl mit Injektionsverfahren in Zygoten, bzw. dem Klonverfahren verwendet werden, um die gewünschten GE-Tiere zu erstellen. Aus dieser Beschreibung ergibt sich, dass NMT, die zu Punktmutationen führen, sich von transgenen Techniken unterscheiden lassen. Während NMT, die größere DNA-Integrationen bewirken, durchaus mit transgenen Techniken überlappen, hier werden diese als **GE-GVO** bezeichnet.

Bei den Punktmutationen kann zudem nur der vorhandene Gensatz verändert werden, in den meisten Publikationen wird dadurch ein Ausschalten (knock-out) des betreffenden Gens herbeigeführt. Um neue Eigenschaften (Gene) in ein Genom einzuführen, ist die Integration von Fremd-DNA notwendig.

Für die Auswertung wurden der Zeitraum bis Ende April 2018 erfasst, dabei wurden Originalpublikation in der pubmed-Datenbank (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) identifiziert, zusätzlich wurden die Webseiten von „Transgen“ (transgen.de), der US-„library of congress“ (www.loc.gov/law/help/restrictions-on-gmos/index.php), des FDA (www.fda.gov), verschie-

dener Biotechnologie-Firmen, sowie die Angaben in kürzlich publizierten Übersichtartikeln ausgewertet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es durch die neuen molekularbiologischen Techniken zu einer deutlichen Zunahme von Publikationen gekommen ist, die GE-Nutztiere beschreiben. 2011 wurden die ersten mit einer Genscherer erstellten Nutztiere publiziert. In der Folge hat sich vor allem die Crispr/Cas9-Genscherer als sehr effizient, robust und vielseitig erwiesen, und wird zunehmend eingesetzt (Abbildung1).

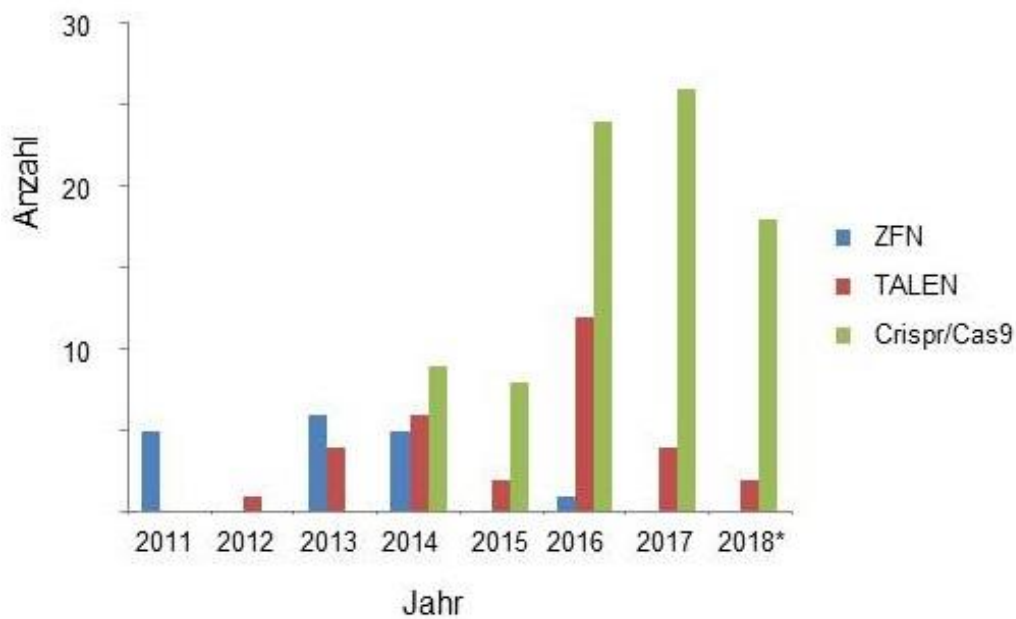


Abbildung.1 Studien zu neuen molekularbiologischen Züchtungstechniken bei Nutztieren (2018* nur Januar bis April)

In den folgenden 4 Tabellen sind die Auswertungen zu GVO und GE-Nutztieren zusammengefasst.

Tabelle 1. Zugelassene transgene Nutztiere für die Ernährung, als Heimtiere, und transgene Insekten zur Insektenbekämpfung

Tabelle 2. Zugelassene therapeutische, rekombinante Proteine aus transgenen Nutztieren

Tabelle 3. Auswahl von in der Entwicklung befindlicher rekombinanter Proteine aus transgenen Nutztieren

Tabelle 4. Aktuelle Forschungsarbeiten an GE-Nutztieren (GE und GE-GVO-Nutztiere) für Ernährung und andere Verwendungen (Zucht, Biopharming, Krankheitsresistenz, Korrektur genetischer Erkrankungen, Reproduktion und artifizielle Reproduktionstechniken, Neue Heimtiere, Krankheitsmodelle humaner Erkrankungen, Xenotransplantation und Organchimerismusmodelle, Sonstige)

Tabelle 1. Zugelassene transgene Nutztiere als Heimtiere, für die Ernährung, und transgene Insekten zur Insektenbekämpfung

Produktname	GVO-Spezies	Transgene Expression	Verwendung	Zulassung	Hersteller
Glofish	Zebraäbrbling und verschiedene andere Zierfischarten	Verschiedene fluoreszente Reporter-gene	Heimtiere mit neuartigen Farb-merkmalen.	USA: 2003 Taiwan: 2003	Yorktown Technologies USA www.glofish.com
AquAdvantage	Lachs	Transfer von Chinook-Wachstumshormon in atlantischen Lachs, um schnelleres Wachstum zu erzielen	Lebensmittel	USA: 2016 Kanada Erste Zulassung eines GVO-Tieres als Lebensmittel	AquaBounty, USA www.aquabounty.com
OX513A	Moskito	„Sterile insect technique with self-limiting gene/suicide gene“ in freigesetzten Männchen	Nach Verpaarung mit wildtyp-Weibchen sterben die Nachkommen ab. Durch die Reduktion der Population sollen Moskito-übertragene Infektionserkrankungen bekämpft werden (Gelbfieber, Chikungunya, Dengue und Zikavirus)	Brasilien Cayman Inseln Malaysia Panama USA 2015	Oxitec Großbritannien www.oxitec.com
OX	Diamantmotten	„Suicide gene“ in freigesetzten Männern	Nach Verpaarung mit wildtyp-Weibchen sterben die Nachkommen ab. Durch die Reduktion der Population sollen die von der Diamantmotte verursachten Schäden in der Landwirtschaft verringert werden.	USA: 2017	Oxitec/Cornell-Universität Großbritannien / USA

Tabelle 2. Zugelassene therapeutische, rekombinante Proteine aus transgenen Nutztieren

Produktname /therapeutisches Protein	GVO-Spezies	Expression in	Therapeutische Anwendung	Zulassung	Hersteller
Atryn / Antithrombin III	Ziege	Milch	Patienten mit erblicher oder erworbener Antithrombin-Defizienz.	EU: 2006 USA: 2009	rEVO Biologics USA www.revobiologics.com
Ruconest / C1- Esteraseinhibitor	Kaninchen	Milch	Patienten mit hereditärem Angioödem, einer seltenen Erberkrankung mit einer Prävalenz von einem Betroffenen unter 50 000 Menschen.	EU: 2010 USA: 2014	Pharming Group NV, Niederlande www.pharming.com
Kanuma / Sebelipase alfa	Huhn	Eiklar	Patienten mit erblicher Defizienz der lysosomalen sauren Lipase. Seltene Erberkrankung mit ca. einem Betroffenen unter 700 000 Menschen. Vor der Zulassung von Kanuma existierte keine Behandlung und die Betroffenen überlebten selten das erste Lebensjahr.	EU: 2015 USA: 2015	Alexion Pharmaceuticals, USA www.alexion.com

Tabelle 3. Auswahl von in der Entwicklung befindlicher rekombinanter Proteine aus transgenen Nutztieren

Rekombinantes Protein	GVO-Spezies	Expression in	Geplante Verwendung	Klinische Studien	Hersteller
MM-093	Ziege	Milch	Patienten mit Autoimmun-Erkrankungen	Phase II	GTC/LFB USA
Butyrylcholinesterase	Kuh	Milch	Organophosphat-Vergiftungen	Phase I	PharmAthene USA
Lactoferrin	Kuh	Milch	Nutraceutical	Phase I	Pharming Niederlande
Wachstumshormon	Kuh	Milch	Zwergwüchsigkeit	Phase I	BioSidus Argentinien
Faktor VIIa	Kaninchen	Milch	Hämophilie	Phase III	GTC/LFB USA
Fibrinogen	Kuh Kaninchen	Milch	Gewebekleber	präklinisch	Pharming/GTC/ LFB Niederlande
Collagen	Kuh Kaninchen	Milch	Plastische Chirurgie	präklinisch	Pharming Niederlande
Gerinnungsfaktor IX	Schwein	Milch	Hämophilie/Bluterkrankheit	präklinisch	ProGenetics USA
Alpha 1-Antitrypsin	Ziege	Milch	AAT-Mangel, kann zur chronischer Bronchitis und Lungenemphysem führen	präklinisch	rEVO/GTC USA
Anti-CD20 monoklonaler Antikörper	Ziege	Milch	Onkologie	präklinisch	GTC/LFB USA
Anti-CD137 monoklonaler Antikörper	Ziege	Milch	Onkologie	präklinisch	GTC/LFB USA

Tabelle 4. Aktuelle Forschungsarbeiten an GE-Nutztieren (GE und GE-GVO-Nutztiere) für Ernährung und andere Verwendungen

	GE-Spezies	Editiertes Gen	Designer-Nuklease	Transgen	Auswirkung	Referenz
Ernährung und Zucht	Ziege	Myostatin	Crispr/Cas9	-	Muskelhypertrophie, stärkere Bemuskelung	Wang et al. 2018 Anim. Genetics 49
	''	EDAR	Crispr/Cas9	-	Verlust primärer Haarfollikel	Hao et al 2018 Int J Biol Sci 14
	''	β -Lactoglobulin	Crispr/Cas9	-	Reduziertes Allergen für Lactoglobulin-empfindliche Menschen	Zhou et al. 2017 PLOS ONE 12
	''	GDF9	Crispr/Cas9	-	Wurfgröße, mehr Nachkommen	Niu et al. 2017 Reprod Fert Dev
	''	Myostatin	Crispr/Cas9	-	Muskelhypertrophie	Guo et al. 2016 Sci Rep 6
	''	Myostatin	TALEN	-	Muskelhypertrophie	Yu et al. 2016 BMC Dev. Biol 16
	''	β -Lactoglobulin	TALEN	Humanes α -Lactalbumin	Reduziertes Allergen für Lactoglobulin-empfindliche Menschen u. rekombinantes Protein für bessere Ernährungseigenschaften der Milch	Zhu et al. 2016 PLOS ONE 11
	''	FGF5	Crispr/Cas9	-	Wollwachstum, verbesserte Wolleigenschaften	Wang et al. 2016 PLOS ONE 11
	''	Myostatin und FGF5	Crispr/Cas9	-	Muskelhypertrophie und Wollwachstum	Wang et al. 2015 Sci Rep 5
	''	β -Lactoglobulin	TALEN	Humanes Lactoferrin	Reduziertes Allergen für Lactoglobulin-empfindliche Menschen u. rekombinantes Protein für bessere Ernährungseigenschaften der Milch	Cui et al. 2015 Sci Rep 5
	''	Myostatin	Crispr/Cas9	-	Muskelhypertrophie	Ni et al. 2014 PLOS ONE 9
	''	β -Lactoglobulin	ZFN	-	Reduziertes Allergen für Lactoglobulin-empfind-	Xiong et al. 2013 Mol Biol Rep 40

	GE-Spezies	Editiertes Gen	Designer-Nuklease	Transgen	Auswirkung	Referenz
					liche Menschen	
	Schaf	FGF5	Crispr/Cas9	-	Wollwachstum	Hu et al 2017 J Anim Sci 95
	''	ASIP-Gen	Crispr/Cas9	-	Fellfarbe	Zhang et al. 2017 Sci Rep. 7
	''	FGF5	Crispr/Cas9	-	Wolleigenschaft	Li et al. 2017 FEBS J 284
	''	β -Carotin-Oxygenase 2	Crispr/Cas9	-	Fettfarbe	Niu et al 2017 Anim Genet 48
	''	FGF5	Crispr/Cas9	-	Wolleigenschaft	Wang et al. 2016 PLOS ONE 11
	''	Myostatin	Crispr/Cas9	-	Muskelhypertrophie	Li et al. 2016 Sci Rep 6
	''	Myostatin	Crispr/Cas9	-	Muskelhypertrophie	Wang et al. 2016 Sci Rep 6
	''	Myostatin	TALEN	-	Muskelhypertrophie	Proudfoot et al 2014 Trans Res 24
	''	Myostatin	Crispr/Cas9	-	Muskelhypertrophie	Crispo et al. 2015 PLOS ONE 10
	''	Myostatin	Crispr/Cas9	-	Muskelhypertrophie	Hongbing et al. 2014 Front Agric Sci Eng 1
	''	Myostatin	ZFN	-	Muskelhypertrophie	Zhang et al. 2014 Mol Biol Rep 41
	Schwein	Rosa26 Locus	Crispr/Cas9	Fat-1 Desaturase	Ungesättigter Fettsäuregehalt	Li et al. 2018 G3 (Bethesda) (epub)
	''	FBXO40	Crispr/Cas9	-	Muskelhypertrophie	Zou et al. 2018 Biochem Biophys Res Commun (epub)
	''	UCP1	Crispr/Cas9	mUcp1	Reduziertes Körperfett	Zheng et al 2017 PNAS 114
	''	Myostatin	Crispr/Cas9	-	Muskelhypertrophie	Wang et al 2017 Trans Res 26

	GE-Spezies	Editiertes Gen	Designer-Nuklease	Transgen	Auswirkung	Referenz
	Schwein	Myostatin	Crispr/Cas9 u. Cre/loxP	loxP	Muskelhypertrophie	Bi et al. 2016 Sci Rep. 6
	''	Myostatin	Crispr/Cas9	-	Muskelhypertrophie	Wang et al. 2016 Mol Ther Nucleic Acids 5
	''	Myostatin	Crispr/Cas9	-	Muskelhypertrophie	Tanihara et al 2016 Sci Adv 2
	''	Myostatin	TALEN	-	Muskelhypertrophie	Rao et al. 2016 Mol. Rep. Dev 89
	''	GRB10	Crispr/Cas9	-	Wachstum	Sheets et al. 2016 Int J Mol Sci 17
	''	Myostatin	Crispr/Cas9	-	Muskelhypertrophie	Wang et al. 2015 Sci Rep 5
	Rind	Polled-Locus	TALEN	Cisgene 200 bp-Sequenz	Hornlosigkeit	Carlson et al 2016 Nat Biotechnol 34
	''	Myostatin	TALEN	-	Muskelhypertropie	Proudfoot et al. 2014 Transg Res 24
	''	Myostatin	TALEN	-	Muskelhypertrophie	Xu et al 2013 Mol Ther Nucleic Acids 2
	''	β -Kasein	ZFN	Humanes Lysozym	Rekombinantes Protein zur Mastitisprävention	Liu et al 2014 Proc Biol Sci 281
	''	Myostatin	ZFN	-	Muskelhypertrophie	Luo et al 2014 PLOS ONE 9
	''	β -Kasein	ZFN	Humanes Lysostaphin	Rekombinantes Protein zur Mastitisprävention	Liu et al. 2013 Nat Commun 4
	''	β -Lactoglobulin	ZFN	-	Reduziertes Allergen	Yu et al. 2011 Cell Res 11
	Kaninchen	β -Lactoglobulin	TALEN	-	Reduziertes Allergen für Lactoglobulin-empfindliche Menschen	Ge et al 2016 Trans Res 25
	''	Myostatin	Crispr/Cas9	-	Muskelhypertrophie	Guo et al. 2016 Sci Rep 6

	GE-Spezies	Editiertes Gen	Designer-Nuklease	Transgen	Auswirkung	Referenz
	Kaninchen	Myostatin	Crispr/Cas9	-	Muskelhypertrophie	Lv et al. 2016 Sci Rep 6
	Haushuhn	Ovomucoid	TALEN	-	Reduzierte Allergenität für Ovomucoid-empfindliche Menschen	Onishi et al 2016 Sci Rep 6
	Getüpfelter Gabelwels	Myostatin	Crispr	-	Muskelhypertrophie	Khalil et al. 2017 Sci Rep. 7
	Getüpfelter Gabelwels	LH	ZFN	-	Sterilität	Qin et al 2016 Marine Biotechnol. 18
	Karpfen	Myostatin	Crispr/Cas9	-	Muskelhypertropie	Zhong et al. 2016 Sci Rep 6
	Atlantischer Lachs	DND	Crispr/Cas9	-	Sterilität	Wagelius et al. 2016 Sci Rep. 6
	Gelber Wels	Myostatin B	TALEN	-	Muskelhypertrophie (ohne phänotypische Ausprägung)	Dong et al. 2014 Zebrafish 11
	Atlantischer Lachs	Tyrosinase-Gen	Crispr/Cas9	-	Pigmentierung	Edvardsen et al 2014 PLOS ONE 9
	Gelber Wels	Myostatin A	ZFN	-	Muskelhypertropie (ohne phänotypische Ausprägung)	Dong et al. 2011 PLOS ONE 6
Biopharming						
	Schaf	Unbek.	Crispr/Cas9	AANAT/ASMT	Melatonin-Expression in der Milch	Ma et al 2017 J Pineal Res 63
	Schwein	Insulin-Gen	TALEN &	Humanisiertes porcines	Human-Insulin	Yang et al. 2016 J. Mol. Eil Biol. 8

	GE-Spezies	Editiertes Gen	Designer-Nuklease	Transgen	Auswirkung	Referenz
			Crispr/Cas9	Insulingen (Punktmutation)		
	Schwein	Porcines Serum Albumin-Gen	Crispr/Cas9	Humanes Serumalbumin	Biopharming	Peng et al. 2015 Sci Rep 5
	Rind	Bovines Serum Albumin-Gen	TALENB	Humanes Serum Albumin	In vitro kultivierte Zellen. Ziel: Serum-Albumin Therapie i.R.v. Operationen	Moghaddassi et al. 2014 PLOS ONE
Krankheitsresistenz						
	Schwein	CD163	Crispr/Cas9	-	PPRS-Resistenz	Yang et al 2018 Antiviral Res 151
	''	CD163	Crispr/Cas9	-	PPRS1/2-Resistenz	Burkard et al 2017 PLOS Pathog 13
	''	Rosa26	Crispr/Cas9	4-1BB	Costimulator für Vakzination gegen PRRS	Huang et al. 2017 Front Immunol 8
	''	CD163	Crispr/Cas9	Cisgene Sequenz	PPRS1-Resistenz	Wells et al. 2017 J Virol 91
	''	CD163 CD1D EGFP	Crispr/Cas9	-	Resistenz PRRS MHC Model	Whithworth et al. 2014 Biol Reprod 91
	''	RELA	TALEN ZFN	-	Resistenz ASF (ohne phänotypische Ausprägung)	Lillico et al 2013 Sci Rep 3
	Rind	Intergenic	Cas-Nickase	NRAMP1	Resistenz Tuberkulose	Gao et al 2017 Genome Biol 18
	''	Beta-Casein	ZFN	Humanes Lysozym	Mastitis-Resistenz	Liu et al. 2014 Proc Biol Sci 281
	''	Beta-Casein	ZFN	Humanes Lysostaphin	Mastitis-Resistenz	Liu et al. 2013 Nat Commun 4

	GE-Spezies	Editiertes Gen	Designer-Nuklease	Transgen	Auswirkung	Referenz
Korrektur genetischer Erkrankungen						
	Rind	IARS-Syndrom	Crispr/Cas piggyBac Transposon	-	Bisher nur Feten	Ikeda et al 2017 Sci Rep. 7
Reproduktion und artifizielle Reproduktionstechniken						
	Kaninchen	SRY-Gen	Crispr/Cas9	-	Geschlechtsumkehr	Song et al. 2018 Biosci Rep 8
	Kaninchen	SRY-Gen	Crispr/Cas9	-	Geschlechtsumkehr	Song et al. 2017 Oncotarget 8
	Schwein	NANOS2-Gen	Crispr/Cas9	-	Keimzell-Depletion / Sterilität	Park et al. 2017 Sci Rep 7
	„	XIST-Gen	Crispr/Cas9	-	Kloneffizienz	Li et al. 2016 Yi Chuan 38
	Haushuhn	DDX4	TALEN	-	Keimzell-Depletion / Sterilität	Taylor et al 2017 Development 144
Neue Heimtiere						
	Schwein	GHR	TALEN	-	Zwergwachstum (Micropig)	Cyranoski 2015 Nature 526
	Hund (Beagle)	Myostatin	Crispr/Cas9	-	Verstärktes Muskelwachstum	Zou et al. 2015 J Mol. Cell Biol. 7

	GE-Spezies	Editiertes Gen	Designer-Nuklease	Transgen	Auswirkung	Referenz
Krankheitsmodelle humaner Erkrankungen						
	Schwein	Growth Hormon-Rezeptor	Crispr/Cas9	-	Laron-Syndrom-Modell	Hinrichs et al. 2018 Mol. Meta (im Druck)
	''	DMD PLN	Crispr/Cpf1 gRNAT-RNA	-	Kardiomyopathie Modelle	Wu et al 2018 CMLS (im Druck)
	''	Insulin	Crispr/Cas9	-	Diabetes-Modell	Cho et al. 2018 Trans. Res. (im Druck)
	''	Huntingtin-Gen	Crispr/Cas9	450 Bp-Repeat	Huntington-Modell	Yan et al. 2018 Cell173
	''	SURF1	Crispr/Cas9	-	Leigh-Syndrom-Modell	Quadalti et al. 2018 Biochim Biophys Acta 1864
	''	MYH7	TALEN	-	Kardiomyopathie-Modell	Montag et al. 2018 Sci Rep 8
	''	HOXC13	Crispr/Cas9	-	Dysplasie-Modell	Han et al. 2017 Hum. Mol. Genet. 26
	''	Interleukin 2-Rezeptor gamma	TALEN	-	Immundefizienz	Choi et al. 2016 Oncotarget 7
	''	MITF-Gen	Crispr/Cas9	-	Melanoma-Modell	Wang et al. 2015 Sci Rep. 5
	''	TYR PARK2 PINK1	Crispr/Cas9	-	Parkinson-Modell	Zhou et al. 2015 CMLS 72
	''	Von Willebrand Faktor	Crispr/Cas9	-	Gerinnungsstörung	Hai et al. 2014 Cell Res 24
	''	DAZL APC	TALEN	-	Azoospermie Onkologie-Modell	Tan et al 2013 PNAS 110
	''	LDL-Rezeptor	TALEN	-	Hypercholesterolemie	Carlson et al. 2012 PNAS 109
	''	PPAR- γ	ZFN	-	Kardiovaskuläres Erkrankungsmodell	Yang et al. 2011 Cell Res 11

	GE-Spezies	Editiertes Gen	Designer-Nuklease	Transgen	Auswirkung	Referenz
	Kaninchen	WRN	Crispr/Cpf1-gRNA+RNA	-	Alterungs-Gen	Wu et al. 2018 CMLS (in press)
	''	ATP7B	Crispr/Cas9	-	Modell für Wilson-Erkrankung	Jiang et al. 2018 Sci Rep. 8
	''	RAG1, RAG2, FOXN1, IL2RG, PRKDC	Crispr/Cas9	-	Immundefizienz-Modelle	Song et al 2017 Sci Rep 7
	''	α A-Crystallin	Crispr/Cas9	-	Katarakt-Modell	Yuan et al. 2017 Invest Ophthalmol Vis Sci 58
	''	Tyrosinase	Crispr/Cas9	-	Albinismus	Song et al. 2017 Sci Rep 7
	''	Fumarylacetoacetat-Hydrolase	TALEN	-	Tyrosinemia-Modell	Li et al. 2017 J. Biol. Chem. 292
	''	PHEX	Crispr/Cas9	-	Hypophosphoternia-Modell	Sui et al. 2016 Hum Mol Genet 25
	''	Tyrosinase	Crispr/Cas9	-	Albinismus	Song et al 2016 CMLS 73
	''	GJA8	Crispr/Cas9	-	Katarakt-Modell	Yuan et al. 2016 Sci Rep 6
	''	APOAI	Crispr/Cas9 TALEN	Humanes APOAII	Bluthochdruck-Modell	Song et al 2016 Nat Commun 7
	''	Tyrosinase	Crispr/Cas9	-	Albinismus	Honda et al. 2015 Exp Anim 64
	''	IL2RG, RAG1	Crispr/Cas9	-	Immundefizienz	Yan et al 2014 Cell Res 3
	Hund (Beagle)	APOE	Crispr/Cas9	-	Kardiovaskuläres Erkrankungsmodell	Feng et al. 2018 J Genet. Genomics 45

	GE-Spezies	Editiertes Gen	Designer-Nuklease	Transgen	Auswirkung	Referenz
Xenotransplantation und Organchimärenmodelle						
	Schaf	PDX1	Crispr/Cas9	-	Pankreas-Chimären-Modell, Fetus	Vilarino et al 2017 Sci Rep. 7
	Schwein	GGTA1 β4GalNT2 CMAH	Crispr/Cas9	-	Herzklappen-Transplantate	Zhang et al. 2018 Acta Biomaterialia (in press)
	''	ULBP1	Crispr/Cas9	-	Lektin-Rezeptor	Joanna et al. 2018 3Biotech (epub)
	''	Neurogenin3	Crispr/Cas9	-	Pankreas-Chimären-Modell	Sheets et al. 2018 Sci Rep.8
	''	PDX1	Crispr/Cas9	-	Pankreas-Chimeren-Modell, Feten	Wu et al. 2017, Sci Rep 7
	''	Porcine endogene Retroviren	Crispr/Cas9 piggyBac Transposon	-	Zoonotic ERV	Niu et al 2017 Science 357
	''	PDX1	TALEN	-	Pankreas-Chimären-Modell	Kang et al. 2017 Oncotarget 8
	''	GGTA1 CMAH	TALEN	TNFR1 HO1	Oberflächenantigene, xenoprotektive Gene	Kim et al. 2017 Trans Res 26
	''	GGTA1 CMAH	Crispr/Cas9	-	Oberflächenantigene	Gao et al. 2017 J Reprod Dev 63
	''	GGTA1 CMAH	Crispr/Cas9 TALEN Combineering	5 humane Komplementregulatoren	Oberflächenantigene, Komplementregulation	Fischer et al. 2016 Sci Rep 6
	''	GGTA1	Crispr/Cas9	-	Oberflächenantigen	Petersen et al. 2016 Xenotransplantation 23
	''	GGTA1	TALEN	-	Oberflächenantigen	Cheng et al. 2016 Reprod Biol Endocrinology 14

	GE-Spezies	Editiertes Gen	Designer-Nuklease	Transgen	Auswirkung	Referenz
	Schwein	GGTA1	TALEN	-	Oberflächenantigen	Kang et al. 2016 J. Vet. Res. 17
	''	GGTA1 CMAH β4GalNT2	Crispr/Cas9	-	Oberflächenantigene	Estrada et al. 2015 Xenotransplantation 22
	''	GGTA1 CMAH iGb3S	Crispr/Cas9	-	Oberflächenantigen	Li et al 2015 Xenotransplantation 22
	''	GGTA1 CMAH	ZNF	-	Oberflächenantigene	Miyagawa et al. 2015 J Reprod. Dev. 61
	''	MHC Class I	Crispr/Cas9	-	Oberflächenantigen	Reyes et al. 2014 J Immunol 193
	''	GGTA1	TALEN	-	Oberflächenantigen	Xin et al 2013 PLOS ONE 8
	''	GGTA1 und CMAH	ZFN	-	Oberflächenantigene	Lutz et al. 2013 Xenotransplantation 20
	''	CMAH	ZFN	-	Oberflächenantigen	Kwon et al. 2013 Sci Rep 3
	''	GGTA1	ZFN	-	Oberflächenantigen	Hauschild et al. 2011 PNAS 108
Sonstige						
	Schaf	Rosa26 Locus	Crispr/Cas9	EGFP	Reportermodell	Wu et al 2016 Sci Rep 6
	Schwein	COL1A Locus	Crispr/Cas9	Pseudo attP-Sequenz	Zukünftige PhiC31 Rekombination	Park et al. 2017 Sci Rep 7
	''	H11-Locus	Crispr/Cas9	EGFP	Reportermodell	Ruan et al 2015 Sci Rep 5
	''	tgEGFP	ZFN	-	Reportermodell	Whyte et al. 2011 Mol Reprod Dev 72

	GE-Spezies	Editiertes Gen	Designer-Nuklease	Transgen	Auswirkung	Referenz
	Kaninchen	FUT1 FUT2	Crispr/Cas9	-	Grundlagenmodell	Huang et al 2018 Gene 647
	''	ROSA26	Crispr/Cas9	EGFP TdTomato	Reportermodelle	Yang et al 2016 Sci Rep 66
	Haushuhn	CVH	TALEN	EGFP	Reportermodell	Taylor et al 2017 Development144
	''	IgH	Crispr/Cas9	LoxP	Modell	Dimitrov et al 2016 PLOS ONE 11
	''	Ovalbumin	TALEN	-	Modell	Park et al. 2014 PNAS 111

Abkürzungsverzeichnis:

APC, Adenomatous Polyposis Coli; BLG, beta-Lactoglobulin; CD163, porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV) Receptor; CD1D, non-classical Major Histocompatibility Complex Protein; CMAH, Cytidine Monophosphate-N-Acetylneuraminic Acid Hydroxylase; DAZL, Deleted in Azoospermia-like; DDX4, DEAD Box Helicase 4; DMD, Dystrophin; EDAR, Ectodysplasin Receptor ERV, Endogenous Retrovirus; FUT, Fucosyltransferase; GGTA1, α 1,3-Galactosyltransferase Gene; GJA8, Gap Junction Protein alpha 8; iGb3S iGb3, Synthase Candidate Glycosyltransferase; IL2rg, Interleukin 2 Receptor gamma Gene; LDLR, LDL Receptor; loxP, locus of recombination; MECP2, Methyl-CpG Binding Protein; MITF, Melanogenesis associated Transcription Factor; MSTN, Myostatin Gene; NGN3, Neurogenein; OV, Ovalbumin Gene.; ARK2, Parkin; PINK1, PTEN-induced Putative Kinase; PLN, kardiales Phospholamban; PPAR- γ , Peroxisome proliferator-activated Receptor gamma; PRNP, Prion Protein; RAG1, Recombination Activating Gene 1; RBR E3, Ubiquitin Protein Ligase; RELA, v-rel Reticuloendotheliosis Viral Oncogene Homolog A (avian); SRY, Sex determining Region Y; tgEGFP, transgenes Enhanced Green Fluorescent Protein; TYR, Tyrosinase Gene; vWF, Von Willebrand Disease Gene; WRN, Werner Syndrom RecQ-like Helicase; Xist, X Inactive specific Transcript.