

InterNutrition POINT

Aktuelles zur grünen Biotechnologie

Nr. 215
April 2020

Inhalt

<i>Raps: Reduktion des Anti-Nährstoffs Phytinsäure mittels CRISPR/Cas9 verbessert Nahrungsqualität</i>	S. 1
<i>Agrar-Ökonomie: Moderne Züchtungsverfahren für Ernährungssicherheit und nachhaltige Entwicklung der Landwirtschaft</i>	S. 2
<i>RNAi: Maulkorb für den Mehltau steigert Krankheitsresistenz von Weizen</i>	S. 4
<i>Coronavirus: Immer mehr Pflanzenbiotechnologie-Unternehmen arbeiten an COVID-19 Schutzimpfung</i>	S. 5

Raps



Rapspflanzen liefern Öl – für ihre Nutzung als Futtermittel im grossem Umfang müssen sie noch angepasst werden.

Abbildung: Tilo Hauke / [wikipedia.org](https://de.wikipedia.org/wiki/Raps)

Reduktion des Anti-Nährstoffs Phytinsäure mittels CRISPR/Cas9 verbessert Nahrungsqualität

Raps ist die wichtigste Ölpflanze in Europa. Die Pressrückstände haben einen hohen Eiweissgehalt und eine günstige Aminosäurezusammensetzung – aber leider enthalten sie die antinutritive Substanz Phytinsäure, was ihre Verwendung als Futter- oder Lebensmittel einschränkt. Ein Forscherteam von der Universität Kiel zeigt jetzt, wie mittels Genomeditierung der Phytinsäuregehalt von Rapskörnern deutlich gesenkt werden kann. Damit wird die Futtermittelqualität von Rapsschrot oder Rapskuchen deutlich verbessert, die europäische Abhängigkeit von Soja-Importen für die Tierernährung könnte reduziert werden.

Phytinsäure dient im Rapssamen als Phosphor-Speicher. Sie bindet beim Verzehr allerdings Mineralstoffe und Eiweiss im Verdauungssystem. So wirkt Phytinsäure als Anti-Nährstoff: da sie für nicht-Wiederkäuer unverdaulich ist, werden diese Substanzen der Verwertung entzogen. Zudem führt das an Phytinsäure gebundene und so in grossen Mengen ausgeschiedene Phosphor zur Überdüngung von Gewässern. Eine Reduktion des Phytinsäuregehalts in Rapssamen könnte die Verwendung von Raps-Pressrückständen als Futtermittel daher deutlich erleichtern, und damit eine wichtige Eiweissquelle als Alternative zu Soja erschliessen.

Da alle verfügbaren Rapssorten einen hohen Gehalt von Phytinsäure aufweisen, versucht ein Forscherteam um Christian Jung von der Christian-Albrechts-Universität Kiel mit verschiedenen Ansätzen, den Phytinsäuregehalt von Rapssamen zu reduzieren. Eine Schwierigkeit dabei ist, dass Raps tetraploid ist, also jeweils vier Kopien aller Erbinformation besitzt, und zusätzlich noch aufgrund seiner Entstehungsgeschichte mehrerer Kopien verwandter Gene trägt. Dadurch wirken sich Veränderungen, z. B. spontane Mutationen, in einzelnen Genkopien praktisch nicht aus, da sie durch die verbleibenden intakten Genkopien kompensiert werden. Mit Hilfe von CRIPR/Cas9 Genomeditierung war es verhältnismässig einfach, Doppel- oder Dreifachmutationen in den ITPK-Genen einzuführen, die an der Phytinsäuresynthese beteiligt sind.

Bei Doppelmutanten zeigten sich kaum Auswirkungen auf den Phytinsäuregehalt der Rapssamen, in Dreifachmutanten war der Phytinsäure-Gehalt um

etwa ein Drittel (27% - 35%) reduziert. Andere Pflanzeigenschaften, wie Wachstum oder Ölgehalt der Samen, waren nicht auffällig verändert, soweit die Forscher aufgrund von Versuchen in geschlossenen Kammern schliessen können.

Obwohl die durch die Genomchirurgie mit CRIPR/Cas9 eingeführten gezielten Genveränderungen in den Rapspflanzen auch in der Natur spontan entstehen könnten, gelten die resultierenden Pflanzen aufgrund einer Entscheidung des Europäischen Gerichtshofs von 2018 als «gentechnisch verändert» und unterliegen damit strengen Zulassungs- und Anbauauflagen, welche einen Anbau in Europa praktisch unmöglich machen. Die Forscher nutzten daher parallel zu ihrem Genome Editing Ansatz auch eine ungerichtete Mutagenese der Rapspflanzen mit starken erbgutverändernden Chemikalien, um die Funktion von Schlüsselgenen der Phytinsäure-Synthese zu verändern.

Durch die Analyse von vielen Tausend chemisch genveränderter Rapspflanzen und durch die Kombination verschiedener Mutanten durch Kreuzung konnten sie tatsächlich ebenfalls Rapspflanzen mit ca. 25% weniger Phytinsäure in den Samen erzeugen. Allerdings wiesen diese Pflanzen aufgrund der ungerichteten Erbgutveränderung derartig viele zusätzliche unbekannte und für die Pflanzen nachteilige Mutationen auf, dass sie nicht als Grundlage für Züchtungsprogramme dienen könnten. Hierzu müssen erst durch zahlreiche und zeitraubende Rückkreuzungen die Anzahl der unbekannt und unerwünschten Mutationen reduziert werden. Dem scheinbaren Vorteil, dass die chemisch mutagenisierten Pflanzen nicht als «gentechnisch verändert» eingestuft werden und daher frei angepflanzt werden dürften, steht daher ein wesentlich grösserer Züchtungsaufwand bis zum gewünschten Ergebnis entgegen.

Die Forscher hoffen, mit ihren Arbeiten zur Reduktion des Phytinsäuregehalts in Raps einen wichtigen Beitrag zur Erschliessung einer reichhaltigen, lokal produzierten Eiweissquelle für die tierische und möglicherweise auch menschliche Ernährung zu leisten, und so die europäische Abhängigkeit von Importen (z. B. Soja) zu reduzieren.

Quelle: Niharika Sashidhar et al. 2020, [Gene editing of three BnITPK genes in tetraploid oilseed rape leads to significant reduction of phytic acid in seeds](#), Plant Biotechnology Journal (online 19.03.2020, [doi:10.1111/pbi.13380](#)); Niharika Sashidhar et al. 2019, [Identification of phytic acid mutants in oilseed rape \(Brassica napus\) by large-scale screening of mutant populations through amplicon sequencing](#), New Phytologist 225:2022-2034.

Agrar- Ökonomie

Moderne Züchtungsverfahren für Ernährungssicherheit und nachhaltige Entwicklung der Landwirtschaft

Durch Züchtung verbesserte Nutzpflanzen, zusammen mit einer Intensivierung des Anbaus durch Düngung und besseren Pflanzenschutz, haben seit den 1960er Jahren im Rahmen der Grünen Revolution die Ernte-Erträge verdoppelt bis verdreifacht. Damit konnte die weltweite Ernährungssituation deutlich verbessert werden. Allerdings verfügen viele Länder immer noch nicht über ein ausreichendes, abwechslungsreiches und qualitativ hochwertiges Nahrungsangebot für die breite Bevölkerung. Auch kann eine zu intensive Landwirtschaft nachteilige Umweltauswirkungen haben. Moderne Verfahren der Pflanzenzüchtung können einen wichtigen Beitrag für eine gesicherte und nachhaltigere Ernährung der Menschheit leisten. Darauf weist der Agrar-Ökonom Matin Qaim von der Universität Göttingen in einem

aktuellen Übersichtsartikel hin.

Sowohl der seit Jahrzehnten etablierte Anbau transgener Nutzpflanzen als auch die relativ neuen Verfahren der Genomeditierung bieten Möglichkeiten, die Ernten vor Krankheiten und Schädlingen zu schützen, Pflanzen stresstoleranter zu machen (Dürre, Überflutung), ihre Nährstoffaufnahme und -Verwertung zu verbessern und den Nährwert und die Produktqualität zu steigern. Für eine sozial nachhaltigere Entwicklung steigern neue Pflanzensorten Erträge und reduzieren die Abhängigkeit von Agrochemikalien. Die Einkommen von Kleinbauern und ihr Wohlergehen konnten deutlich gesteigert werden, wie Qaim durch eigene Forschungsarbeiten zeigen konnte.

Ein Problem beim Einsatz von mit modernen Methoden verbesserten Nutzpflanzen ist jedoch ihre verbreitete Über-Regulierung in vielen Ländern, vor allem in Europa. «Die Ablehnung in der Bevölkerung hat zu hohen Zulassungshürden geführt, die wissenschaftlich unbegründet sind und die Technologie ausbremsen», erklärt Qaim. Dies betrifft nicht nur transgene Pflanzen, sondern auch genomeditierte Sorten mit Veränderungen, die prinzipiell auch auf natürlichem Wege entstehen können. «Das Problem ist, dass die Zulassungsbehörden in Europa genomchirurgisch entwickelte Pflanzen genauso behandeln wie gentechnisch veränderte Pflanzen mit artfremden Genen. Das schürt die öffentlichen Ängste und verhindert die Weiterentwicklung und Nutzung der Technologie in der Landwirtschaft. Leider hat die europäische Haltung auch weitreichende Auswirkungen auf viele arme Länder, vor allem in Afrika, wo neue Agrartechnologien für die kleinbäuerliche Landwirtschaft besonders wichtig sind», sagt Qaim. «Wir brauchen dringend einen anderen gesellschaftlichen Diskurs über neue Züchtungstechnologien, denn diese können einen wichtigen Beitrag für nachhaltige Landwirtschaft und Ernährungssicherung leisten».

Was ist das Potential speziell der neuen Verfahren der Genom-Editierung wie CRIPR/Cas9 zur Verbesserung von Nutzpflanzen? Zwei weltweit anerkannte Koryphäen auf dem Gebiet, Michael Palmgren (Universität Kopenhagen) und Caixia Gao (Chinesische Akademie der Wissenschaften, Beijing) geben in einer aktuellen Veröffentlichung zusammen mit ihren Mitarbeitern einen Ausblick dazu. Durch gezielte Ausschaltung von Pflanzengenen konnten z. B. bereits ertragsreicherer Reis, Mais mit verbesserter Stärkezusammensetzung und pilzresistente Weizen- und Tomatenpflanzen gezüchtet werden. Veränderungen an regulatorischen Elementen erlauben eine abgestufte Veränderung der Ablesung von Pflanzengenen, und damit eine Feineinstellung der Eigenschaften, wie bei Tomaten und Salat gezeigt wurde. Neu entwickelte Technologien ermöglichen immer einfachere und präzisere Eingriffe in das Pflanzen-Erbgut.

Der rapide technologische Fortschritt ermöglicht auch umfangreichere genetische Veränderungen an vielen Pflanzengenen zugleich, z. B. um komplexe Prozesse wie die Photosynthese zu verbessern. Ein vielversprechende Ansatz ist auch die beschleunigte Domestizierung von Wildsorten, bei der nützliche agronomische Eigenschaften aus der Natur mit wenigen genetischen Veränderungen für einen wirtschaftlichen Anbau kombiniert werden. Dadurch können auch Nutzpflanzen, die bisher eine Randexistenz führen («orphan crops»), wie Süsskartoffeln, Quinoa, Maniok oder Erdnüsse einer breiteren Anwendung zugeführt werden. Auch ganz neuartige Nutzpflanzen könnten durch genetische Anpassungen mittels Genomeditierung erschlossen werden. Als Beispiel führen die Autoren den Goldregen an (*Laburnum*

sp.), der eine grosse Menge eiweissreicher, aber giftiger Samen produziert, die wahrscheinlich durch Genome Editing entgiftet werden könnten.

Quellen: Matin Qaim 2020, [Role of New Plant Breeding Technologies for Food Security and Sustainable Agricultural Development](#), Applied Economic Perspectives and Policy (online 26.04.2020, doi:10.1002/aepp.13044); [«Wir brauchen dringend einen anderen gesellschaftlichen Diskurs über neue Züchtungstechnologien» - Göttinger Agrarökonom wertet Forschungsergebnisse zu Ernährungssicherung aus](#), Medienmitteilung Georg-August-Universität Göttingen, 27.04.2020; Yi Zhang et al. 2020, [A CRISPR way for accelerating improvement of food crops](#), Nature Food 1:200–205.

RNAi

Maulkorb für den Mehltau steigert Krankheitsresistenz von Weizen

Mehltau ist eine wichtige Pilzkrankung bei Weizen, die bei ungünstigen Witterungsbedingungen deutliche Ertragseinbussen auslösen kann. Der aktuelle Trend zur Reduktion des Pflanzenschutzmittel-einsatzes rückt die Entwicklung krankheitsresistenter Pflanzensorten in den Fokus. Forschende von der Universität Zürich um Prof. Beat Keller widmen sich daher bereits seit vielen Jahren dem Verständnis von Resistenzmechanismen und der Entwicklung verschiedener praktischer Ansätze zur Resistenzverbesserung von Getreide. Sie zeigen jetzt, dass Weizen mit gentechnischen Methoden so verändert werden kann, dass er während der Infektion wichtige Pilzgene abschaltet und so weniger anfällig für den Mehltau wird.

Sie verwendeten hierzu den RNA-Interferenz-Ansatz (RNAi). Transgene Weizenpflanzen, denen ein kurzes von der Erbgutsequenz des Mehltau-Erregers abgeleitetes Konstrukt stabil eingebaut wurde, lesen dieses ab und produzieren kurze RNA-Stückchen. Diese können aus den Weizenpflanzen über die Artgrenze hinweg von den Mehltau-Pilzen aufgenommen werden, und dadurch die Ablesung wichtiger Pilzgene zum Verstummen bringen («*host induced gene silencing*», HIGS). Ein ähnlicher Austausch kurzer RNA-Fragmente zwischen Wirt und Krankheitserreger, welcher die Genablesung beeinflusst, wird auch in der Natur beobachtet und könnte ein wichtiger Mechanismus der Kommunikation zwischen verschiedenen Arten sein.

Die transgenen Weizenpflanzen mit dem RNAi-Konstrukt stellten sich sowohl im Labor als auch in einer Vegetationshalle unter weitgehend natürlichen Wachstumsbedingungen als weniger anfällig gegen die Mehltau-Erkrankung heraus. Zwar wurde die Infektion nicht völlig blockiert, aber der Pilz breitete sich weniger auf den Blättern aus und verursachte so auch weniger Schäden. Bei der beschränkten Anzahl von Pflanzen, die hierbei untersucht wurden, sind noch keine verlässlichen Aussagen zu Auswirkungen auf den Ertrag möglich, allerdings zeigte sich ein klarer Trend, dass weniger erkrankte Pflanzen mehr Körner produzierten. Andere nachteilige Auswirkungen auf die Pflanzen durch die gentechnische Veränderung waren nicht offensichtlich.

Die Forscher zeigen damit zum ersten Mal, dass RNAi in transgenen Weizenpflanzen die Resistenz gegen den echten Mehltau reduzieren kann. Sie schliessen, dass der RNAi-Ansatz ein grosses Potential hat, gegenwärtige Strategien zur Krankheitsvorbeugung und -Bekämpfung zu ergänzen.

RNAi wird bereits in der Züchtung verwendet, um die Ablesung pflanzeneigener Gene zu unterdrücken, um so die Pflanzen-Eigenschaften zu verändern. Auch können in Pflanzen produzierte RNA Moleküle Resistenz gegen schädliche Insekten verleihen. Derartige transgene Pflanzen sind in der EU bereits zugelassen. In einem aktuellen Übersichtsartikel fasst eine Expertengruppe der europäischen Lebensmittelsicherheitsbehörde EFSA die wich-

tigsten Aspekte bei einer Risikobeurteilung von RNAi-Pflanzen zusammen.

Grundsätzlich kann RNAi innerhalb der Pflanze selber die Ablesung anderer Pflanzengene beeinflussen («off-target» Effekte). Da die Gensequenz der Pflanzen aber bekannt ist, lässt sich einfach überprüfen, ob es überhaupt Gene mit Sequenz-Ähnlichkeit gibt, die potentiell beeinträchtigt werden könnten. Nur in diesem Fall wären weitere Abklärungen erforderlich. Das trifft ebenso bei möglichen Nicht-Zielorganismen zu, z. B. Nützlinge welche Pflanzenmaterial mit RNAi gegen ein spezifisches Schadinsekt fressen. Für die Lebens- und Futtermittelsicherheit stellt RNAi dagegen kein Problem dar, da Menschen und Säugetiere ohnehin täglich grosse Mengen von artfremdem Erbmateriale mit der Nahrung aufnehmen, ohne dass dies irgendwelche Auswirkungen auf den Organismus hat – die fremde Erbinformation wird in Magen und Darm schlichtweg zersetzt und verdaut.

Quellen: Luisa Katharina Schaefer et al. 2020, [Cross-Kingdom RNAi of Pathogen Effectors Leads to Quantitative Adult Plant Resistance in Wheat](#), Front. Plant Sci. 11:253; Nikolettta Papadopoulou et al. 2020, [Risk Assessment Considerations for Genetically Modified RNAi Plants: EFSA's Activities and Perspective](#), Front. Plant Sci. 11:445.

Coronavirus

Immer mehr Pflanzenbiotechnologie-Unternehmen arbeiten an COVID-19 Schutzimpfung

Erst wenige Monate sind vergangen, seit das neue SARS-CoV-2 Virus als Pandemieerreger seinen verheerenden Zug um die ganze Welt angetreten hat. Noch nie hat die globale Forschungsgemeinschaft so schnell derartig viele Ansätze zur Entwicklung einer Schutzimpfung gegen eine gefährliche Krankheit umgesetzt. Eine aktuelle Übersicht der WHO vom 26. April 2020 führt sieben Impfstoff-Kandidaten aus, die sich bereits in der klinischen Erprobung befinden, und 82 weitere, die aktuell präklinisch geprüft werden. Dazu kommen noch mindestens zwölf weitere Projekte, die noch nicht ihren Weg auf die WHO Liste gefunden haben. Insgesamt laufen damit aktuell mindestens 101 Impfstoffprojekte. Dabei wird eine Vielzahl von technologischen Ansätzen verfolgt. Auch die Pflanzen-Biotechnologie spielt eine wachsende Rolle dabei.

Das US Verteidigungsministerium hatte aufgrund der Schweinegrippe, die 2009 etwa 200'000 Todesopfer weltweit forderte, im Rahmen des «*DARPA Blue Angel H1N1*» Programms verschiedene Produktions-Plattformen für Impfstoffe evaluiert. Dabei erschienen Pflanzen-basierte Verfahren als besonders geeignet, um in möglichst kurzer Zeit grosse Mengen am Impfstoff-Dosen zu produzieren. Mit grosszügiger Finanzierung durch DARPA wurden damals verschiedene Impfstoff-Produktionsstätten auf Pflanzen-Basis im Industriemassstab aufgebaut. Diese nahmen innerhalb kürzester Zeit die Forschung und Entwicklung an einem COVID-19 Impfstoff auf.

Das US-kanadische Unternehmen Medicago, an dem Philip Morris International (PMI) zu etwa einem Drittel beteiligt ist, hatte in Rekordzeit bereits Anfang März 2020 einen Impfstoff-Kandidaten präsentiert, der als «virusartiges Partikel» in Tabakpflanzen produziert wurde. Mit ihrer Plattform hatte Medicago schon bereits Impfstoff-Kandidaten gegen die Grippe sowie gegen Rota-, Noro- und Westnil-Virus entwickelt und damit umfangreiche Erfahrungen mit der Impfstoffproduktion in Pflanzen gesammelt ([POINT 214, März 2020](#)). Einen ähnlichen Ansatz verfolgt das US-Unternehmen iBio, das mit der chinesischen CC-Pharming zusammenarbeitet. iBio hat eine der grössten Produktionsstätten für rekombinante Proteine aus Pflanzen weltweit, und könnte mit der bestehenden Anlage und ihrem ebenfalls auf

Tabakpflanzen basierenden *FastPharming* Ansatz etwa 500 Millionen Dosen pro Jahr herstellen. Ihr COVID-19 Impfstoffkandidat IBIO-200 befindet sich bereits in präklinischen Studien, zusammen mit Forschungspartnern arbeitet iBio aktuell an der optimalen Kombination der in Pflanzen produzierten Virus-Eiweisse mit den für eine gute Immunreaktion in einem Impfstoff wichtigen Hilfsstoffe (Adjuvans).

Als drittes Schwergewicht hat das US-Biotechunternehmen Kentucky Bioprocessing KBP, das zur British American Tobacco-Gruppe (BAT) gehört, am 1. April 2020 den Eintritt eines eigenen COVID-19 Impfstoffkandidaten in die präklinische Testphase bekannt gegeben. Die Produktionsstätten in Kentucky könnten mit Hilfe von Tabakpflanzen ab Juni 2020 etwa 1 bis 3 Millionen Impfstoff-Dosen pro Woche herstellen. KBP betont die Vorteile, die ebenso auch für die anderen Unternehmen gelten: die Wirkstoffproduktion in Pflanzen ist schneller und sicherer als herkömmliche Verfahren, da Tabakpflanzen keine Krankheitserreger beherbergen können, die menschliche Krankheiten verursachen. Zudem ist die Impfstoffkomposition, die KBP entwickelt, bei Raumtemperatur stabil, im Gegensatz zu herkömmlichen Impfstoffen, die oft gekühlt werden müssen. Bereits im Jahr 2014 hatte KBP einen wichtigen Beitrag zum weltweiten Gesundheitsschutz geleistet, indem es als eine der ersten verfügbaren Behandlungen die ZMapp-Antikörperkombination als Wirkstoff gegen die Ebola-Epidemie in Pflanzen produzierte. ZMapp konnte die Überlebensrate bei Erkrankten verbessern, allerdings stellten sich andere Heilmittel als wirksamer heraus.

Falls sich einer oder mehrere der in Pflanzen produzierten COVID-19 Impfstoff-Kandidaten als wirksam herausstellen, muss noch ein aufwändiger Zulassungsprozess durchlaufen werden, bei dem die Sicherheit bei einer breiten Anwendung geprüft wird. Dabei kann auf drei Jahrzehnte der Nutzung gentechnisch veränderter Pflanzen als Produktionsstätte für biopharmazeutische Wirkstoffe, wie Antikörper, Impfstoffe, Wachstumsfaktoren und Cytokine zurückgegriffen werden. Der erste in Pflanzen produzierte medizinische Wirkstoff auf dem Markt, ein in rekombinanten Karottenzellen produziertes Enzym zur Behandlung von Mobus Gaucher, wurde bereits 2012 in den USA zugelassen ([Point 126, Mai 2012](#)).

Quellen: [Draft landscape of COVID 19 candidate vaccines](#), WHO, 26.04.2020; [Impfstoffe zum Schutz vor Covid-19, der neuen Coronavirus-Infektion](#), VFA, Verband der forschenden Pharma-Unternehmen Deutschland, 27.04.2020; [iBio Announces Advancement of COVID-19 Vaccine Program - Preclinical Immunization Studies at Texas A&M University](#), iBio Medienmitteilung, 26.03.2020; [iBio Expands COVID-19 Vaccine Collaboration to Include the Infectious Disease Research Institute](#), iBio Medienmitteilung, 09.04.2020; [BAT arbeitet mit seiner US-Biotech-Tochter KBP an potenziellem COVID-19-Impfstoff](#), 01.04.2020; Sergio Rosales-Mendoza et al. 2020, [What Does Plant-Based Vaccine Technology Offer to the Fight against COVID-19?](#), Vaccines 8:183.

Kontakt und Impressum



POINT erscheint monatlich in elektronischer Form ([Archiv](#) der vorherigen Ausgaben). Der Newsletter fasst aktuelle Meldungen aus Forschung und Anwendung rund um die grüne Biotechnologie zusammen. Für ein kostenloses Abonnement können Sie sich per e-mail [anmelden](#) und natürlich auch [abmelden](#). Wir freuen uns auf Ihre Fragen und Anregungen!

Text und Redaktion: [Jan Lucht](#)

scienceindustries, Postfach, CH-8021 Zürich
Telefon: 044 368 17 63

e-mail: jan.lucht@scienceindustries.ch

Eine Initiative von **scienceINDUSTRIES**
S W I T Z E R L A N D