



POINT NEWSLETTER NR. 248 – FEBRUAR 2023

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Pflanzenzüchtung

Erster genomeditierter Weizen in Europa zeigt Gesundheitsnutzen 2

Medizin

Innovative TCR-T-Zelltherapie-Ansätze gegen solide Tumore 3

Technologie-Entwicklung

Neuartiges CRISPR/Cas-Enzym aktiviert Selbstzerstörung von Zellen 4

Nachwachsende Rohstoffe

Gentechnisch veränderte Entengrütze produziert Öl für Biodiesel 5

Erster genomeditierter Weizen in Europa zeigt Gesundheitsnutzen

Innovative Züchtungsverfahren wie die Genomeditierung beschleunigen die Entwicklung verbesserter Pflanzensorten deutlich. Immer mehr Länder passen ihre gesetzlichen Rahmenbedingungen an, um die Chancen der neuen Technologien zu nutzen, die Forschung zu erleichtern und eine praktische Anwendung genomeditierter Pflanzen auf dem Acker zu ermöglichen. Obwohl die gezielten Eingriffe in das Erbgut, z. B. mit der CRISPR/Cas9 Technologie, in vielen Fällen zu Veränderungen führen, die auch spontan in der Natur oder durch klassische Züchtungsansätze entstehen könnten, blockieren in Europa restriktive Vorschriften jedoch bisher pauschal die Nutzung der modernen Züchtungsansätze.

Seit dem Austritt aus der EU kann Grossbritannien selbst entscheiden und fährt einen deutlich innovationsfreundlicheren Kurs als der Rest Europas. Das schlägt sich unmittelbar auch in Forschungsaktivitäten nieder. Erstmals in Europa haben britische Pflanzenforschende jetzt eine genomeditierte Weizensorte im Freiland angebaut. Sarah Raffan und ihre Kollegen der Gruppe um Nigel G. Halford vom Forschungsinstitut Rothamsted Research berichten über die Resultate im «*Plant Biotechnology Journal*».

Die Forschungsgruppe arbeitet schon länger an der Entwicklung gesünderer Nutzpflanzen. Ein Ansatz dabei ist die Reduktion des Acrylamid-Gehalts in verarbeiteten Produkten. Die gesundheitsschädliche und vermutlich krebserregende Chemikalie entsteht beim starken Erhitzen von Lebensmitteln, welche die in der Natur verbreitete Aminosäure Asparagin enthalten – zum Beispiel in Pommes frites oder Toastbrot. In Weizenpflanzen hatten die Forschenden mit Hilfe von CRISPR/Cas9 das Gen *TaASN2*

ausgeschaltet, das an der Produktion von freiem Asparagin beteiligt ist. Nach ermutigenden Resultaten im Treibhaus erhielten sie 2021 die Bewilligung für einen Freilandversuch und setzten diesen gleich in die Tat um. Die genomeditierten Pflanzen wurden im Herbst 2021 auf einem Versuchsfeld nördlich von London ausgesät und im Sommer 2022 geerntet.

Tatsächlich wiesen die Pflanzen nach Wachstum im Freiland einen um die Hälfte reduzierten Gehalt an freiem Asparagin in den Körnern auf. Nach dem Erhitzen des daraus gewonnenen Mehls entwickelte sich 45 Prozent weniger des problematischen Acrylamids als bei unveränderten Sorten. Die Erträge waren vergleichbar mit konventionellen Sorten. Das eröffnet die Chance zur Entwicklung von Weizensorten mit Gesundheitsnutzen. Grossbritannien hat Freisetzungsversuche mit genomeditierten Pflanzen stark vereinfacht. Ein neues Gesetz, das einen kommerziellen Anbau ermöglichen soll, steht kurz vor der Verabschiedung. Auch die EU arbeitet an innovationsfreundlicheren Rahmenbedingungen. In der Schweiz dagegen beharrt der Bundesrat auf einer restriktiven Gesetzesauslegung.

Quellen: Sarah Raffan et al. 2023, [Field assessment of genome-edited, low asparagine wheat: Europe's first CRISPR wheat field trial](#), *Plant Biotechnology Journal* (in print, online 09.02.2023); Sarah Raffan et al. 2021, [Wheat with greatly reduced accumulation of free asparagine in the grain, produced by CRISPR/Cas9 editing of asparagine synthetase gene TaASN2](#), *Plant Biotechnology Journal* 19:1602-1613; [The Results Are In: Gene Edited Wheat Field Trial Delivers](#), Rothamsted Research News 14.02.2023; [Genome-edited wheat reduces levels of cancer risk chemical when cooked](#), *New Scientist*, 14.02.2023; [Genetic Technology \(Precision Breeding\) Bill](#), UK Parliament; [Bundesrat genehmigt Bericht zur Regulierung der neuen Gentechnik-Verfahren](#), Medienmitteilung WBK, 01.02.2023.

Innovative TCR-T-Zelltherapie-Ansätze gegen solide Tumore

Krebserkrankungen sind die häufigste Ursache für eine vorzeitige Sterblichkeit. Die Therapien für viele Krebsarten werden daher seit Jahren kontinuierlich ausgebaut und verbessert. Wo keine Heilung möglich ist, kann doch in vielen Fällen das Fortschreiten der Krankheit deutlich verlangsamt oder langfristig verhindert werden. Neben dem klassischen Arsenal der Krebstherapien, wie chirurgischen Eingriffen, Bestrahlungen und der Chemotherapie, kommen zunehmend auch spezifische Wirkstoffe und Antikörper zum Einsatz. In den letzten Jahren haben auch modifizierte Zellen des Immunsystems selbst als Werkzeuge im Kampf gegen die entarteten Zellen an Bedeutung gewonnen.

Eindrucksvolle Erfolge konnten mit CAR-T-Zellen («chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen») erzielt werden. Das sind körpereigene Immun-T-Zellen, denen durch eine gentechnische Veränderung im Reagenzglas ein synthetischer Antigenrezeptor eingebaut wird. Damit können sie nach Rückübertragung in den Patienten bestimmte Tumorzellen erkennen und bekämpfen. In diesem Fall wird der chimäre Rezeptor aus einer von Antikörpern abgeleiteten Erkennungsdomäne, die Oberflächenstrukturen der Krebszellen binden kann, und einer Signalübertragungsdomäne, welche die T-Zellen für ihren Kampf gegen die Tumorzellen aktiviert, zusammengefügt. Zahlreiche CAR-T-Zelltherapien befinden sich in der klinischen Erprobung, und etwa sechs Behandlungen sind bereits zugelassen. Dabei konnten schwere Leukämie-Erkrankungen schon über zehn Jahre zurückgedrängt werden ([POINT 236, 02/2022](#)).

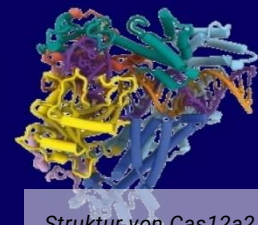
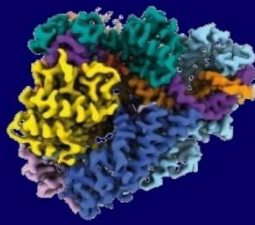
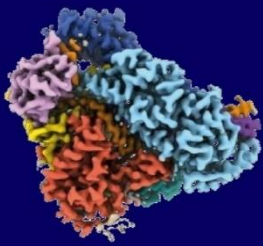
CAR-T-Zellen wirken besonders erfolgreich gegen Blut- und Lymphdrüsenkrebs mit klar definierten, tumorspezifischen Oberflächenstrukturen. Bei vielen soliden Tumoren dagegen sind die Erfolge weniger überzeugend. Das liegt auch daran,

dass deren Zellen oft weniger eindeutig von aussen als verändert zu erkennen sind.

Hier bietet eine alternative Zelltherapie mit TCR-T-Zellen («T-Zell-Rezeptor-T-Zellen») Behandlungsoptionen. Bei dieser nächsten Generation von Immunzelltherapien werden, wie auch bei CAR-T, körpereigene Immun-T-Zellen neue Rezeptoren eingepflanzt, welche eine Erkennung der Tumorzellen ermöglichen. Im Gegensatz zur CAR-T Therapie handelt es sich dabei nicht um einen synthetischen, chimären Rezeptor, sondern um einen tumorspezifischen T-Zell-Rezeptor. Dieser erkennt nicht nur Oberflächenelemente, sondern auch kleine Bruchstücke von Strukturen aus dem Inneren entarteter Zellen, die an der Zelloberfläche präsentiert werden. Dadurch können auch subtile Unterschiede zwischen gesunden und veränderten Zellen erfasst und eine grössere Bandbreite von Krebsarten angegangen werden. Zudem sind TCR-T-Zellen wesentlich empfindlicher als CAR-T-Zellen.

Ein aktueller Übersichtsartikel ([Baulu 2023](#)) beschreibt über 30 klinische Versuche mit veröffentlichten Resultaten zur Behandlung verschiedener Krebsarten mit TCR-T-Zellen, von Melanomen über Speiseröhrenkrebs, Bindegewebstumoren bis hin zu Brustkrebs. Bei mehreren Therapieansätzen wurden ermutigende Resultate beobachtet, auch wenn die Patientenzahlen erst gering sind. So konnte bei einem Patienten ein aggressiver Pankreas-Krebs zurückgedrängt werden ([POINT 240, 06/2022](#)). Eine erste auf TCR-T-Zellen aufbauende Behandlung des Aderhautmelanom des Auges wurde bereits 2022 zugelassen. Zahlreiche Gruppen arbeiten intensiv an der Weiterentwicklung der TCR-T Technologie zur nächsten Generation von Immunzelltherapien, um die Behandlungsoptionen für Krebs zu erweitern.

Quelle: Estelle Baulu et al. 2023, [TCR-engineered T cell therapy in solid tumors: State of the art and perspectives](#), Science Advances 9:eadf3700.



Struktur von Cas12a2 (Bravo et al. 2023)

TECHNOLOGIE-ENTWICKLUNG

Neuartiges CRISPR/Cas-Enzym aktiviert Selbstzerstörung von Zellen

Wenige Technologien haben einen so grossen Einfluss auf die biologische und medizinische Forschung gehabt wie die Entdeckung von CRISPR/Cas und seine Anwendung für die gezielte Genom-Veränderung. Das erstmals vor zehn Jahren als genetisches Werkzeug beschriebene CRISPR/Cas9-System kann Erbmaterial an vorprogrammierten Positionen spalten und so verändern. Inzwischen wurden weitere CRISPR/Cas-Varianten mit anderen Eigenschaften gefunden oder entwickelt. So konnten einerseits Effizienz und Genauigkeit der genetischen Veränderungen gesteigert werden. Andererseits wurde ein breiteres Spektrum an Veränderungen ermöglicht. So existieren Enzyme, die ausgehend von einer definierten Position längere Erbmaterial-Abschnitte abbauen und entfernen können, analog zu der «Löschen»-Taste einer Textverarbeitung. Zudem können Basen-Editoren ohne Schnitt in das genetische Material einzelne Buchstaben des genetischen Codes an gewünschten Stellen austauschen («Suchen und Ersetzen»).

Ein Forschungsteam vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Würzburg unter Leitung von Chase L. Beisel beschreibt jetzt in Zusammenarbeit mit US-amerikanischen Kolleginnen und Kollegen die Cas12a2 Nuklease, die mit ihren einzigartigen Eigenschaften in verschiedenen Bakterienstämmen vorkommt. Sie wird durch Bindung an spezifische kurze RNA-Abschnitte aktiviert, die an der Informationsübertragung in Zellen beteiligt sind. Danach zerschneidet sie ohne Unterschied und Rücksicht auf die spezifische Sequenz sowohl doppelsträngige DNA, aus der das Genom der Bakterien besteht, als auch einzelsträngige RNA und DNA.

Durch die Zerstückelung des genetischen Materials geht die Bakterien-Zelle zugrunde. Cas12a2 ist Teil des Immunsystems in Mikroben und dient der Verteidigung gegen Viren. Während das Cas9-System fremde, in die Bakterienzelle eindringende Erbinformation – zum Beispiel durch die Infektion mit einem Virus – erkennt und schneidet, und so den Eindringling inaktiviert, ist das Cas12a2 System viel radikaler. Nach Erkennen einer eingedrungenen fremden Erbinformation eines Virus begeht die ganze Bakterienzelle Suizid. Zwar stirbt so ein einzelnes Bakterien-Individuum, aber die Vermehrung und weitere Ausbreitung der Viren wird blockiert. Das nützt der gesamten Bakterien-Gemeinschaft.

Das Verständnis der biologischen Funktion könnte auch ermöglichen, Cas12a2 künftig als Werkzeug einzusetzen. Damit könnten möglicherweise in der Medizin gezielt erkrankte oder entartete Zellen in einem Organismus ausgeschaltet werden, zum Beispiel für die Krebstherapie. Auch wäre es denkbar, aus einer Gemeinschaft unterschiedlicher Mikroorganismen, zum Beispiel aus der Darmflora, selektiv unerwünschte Individuen zu entfernen. Dadurch könnte das menschliche Mikrobiom, die Gesamtheit der Mikroorganismen in und auf unserem Körper mit einem grossen Einfluss auf Gesundheit und Wohlbefinden, gezielt moduliert werden. Der CRISPR/Cas Werkzeugkasten wird stetig erweitert.

Quellen: Oleg Dmytrenko et al. 2023, [Cas12a2 elicits abortive infection through RNA-triggered destruction of dsDNA](#), Nature 613:588–594; Jack P. K. Bravo et al. 2023, [RNA targeting unleashes indiscriminate nuclease activity of CRISPR-Cas12a2](#), Nature 613:582–587; [Neue Art der Genschere entdeckt](#), Medienmitteilung Uni Würzburg, 05.01.2023; [CRISPR-Genschere als Zellerstörer](#), scinexx.de, 05.01.2023.

Gentechnisch veränderte Entengrütze produziert Öl für Biodiesel

Der Klimaschutz treibt die Nachfrage nach Alternativen zu fossilen Rohstoffen. Dabei spielen Pflanzen eine wichtige Rolle. Durch die Photosynthese wird Kohlendioxid aus der Luft mit Hilfe von Sonnenenergie gebunden und in erneuerbare Biomasse umgewandelt. Im Gegensatz zu Erdöl oder Kohle wird bei ihrer Verwertung kein zusätzliches klimaschädliches Treibhausgas freigesetzt, sondern nur bereits in der Atmosphäre vorhandenes Kohlendioxid verwendet und neu in den Kreislauf eingespeist.

Als Grundstoff für die Herstellung von Biodiesel kann Pflanzenöl statt Erdöl eingesetzt werden. Allerdings konkurrenzieren die dafür erforderlichen Anbauflächen die Produktion von Lebensmitteln. Ausserdem kann sich die intensive Pflanzenproduktion, zum Beispiel von Palmöl, nachteilig auf die Umwelt auswirken. Forschende suchen daher nach neuen Ansätzen für eine effiziente und nachhaltige Produktion von Öl aus Biomasse. Am Brookhaven National Laboratory auf Long Island bei New York, das einen Schwerpunkt auf Energie- und Umweltforschung setzt, arbeiten Forschende schon seit längerer Zeit an dieser Fragestellung.

Als vielversprechenden Ansatz wählten sie die kleine Wasserlinse (*Lemna japonica*) aus. Die umgangssprachlich auch als Entengrütze bekannten Wasserpflanzen wachsen sehr schnell und produzieren dabei viel Biomasse – allerdings fast kein Öl.

Hier setzten die Forschenden an. Zusammen mit einem Team des renommierten Cold Spring Harbor Laboratory setzten sie den Pflanzen drei zusätzliche Stoffwechsel-Gene ein. Dadurch wurde die Ölproduktion mehr als hundertfach angeregt. Eines der Gene stimuliert die Synthese von Fettsäuren, ein zweites unterstützt deren Verknüpfung zu Öl-Molekülen. Das dritte Gen schützt die entstehenden Öltröpfchen in den Pflanzen vor dem Abbau und erhöht so die Ausbeute.

Bis zu zehn Prozent der Biomasse der modifizierten Entengrütze bestand aus Öl. Bei einem jährlichen Biomasse-Ertrag von 30 Tonnen/Hektare bedeutet das etwa 3 Tonnen Öl pro Hektare Produktionsfläche. Das ist sieben Mal mehr als bei Soja und vergleichbar mit der Produktivität von Palmöl, bei geringerer Umweltbelastung. Da die Produktion auf Gewässer-Oberflächen erfolgt, wird Ackerfläche eingespart und steht so wieder für Futter- und Lebensmittelproduktion zur Verfügung. Ausserdem nimmt die Entengrütze beim Wachstum überschüssige Nährstoffe aus dem Wasser auf und reinigt es. So könnten sogar Agrarabfälle als Dünger genutzt werden.

Quellen: Yuanxue Liang et al. 2023, [Engineering triacylglycerol accumulation in duckweed \(*Lemna japonica*\)](#), Plant Biotechnology Journal 21:317-330; [Engineering Duckweed to Produce Oil for Biofuels, Bioproducts](#), Brookhaven National Laboratory News, 11.10.2022; [Mehr Öl durch Gen-Modifikation: Biokraftstoff aus Entengrütze?](#), Ingenieur.de, 18.10.2022.

Der POINT Newsletter «Aktuelle Biotechnologie» erscheint monatlich in elektronischer Form. Er fasst aktuelle Meldungen aus Forschung und Anwendung rund um die Biotechnologie zusammen. Für ein Abonnement einfach [hier klicken](#) oder ein E-Mail an die Redaktion senden. Frühere Ausgaben stehen im [Online-Archiv](#) zur Verfügung.

Text und Redaktion: Jan Lucht, Leiter Biotechnologie (jan.lucht@scienceindustries.ch)

scienceindustries
Wirtschaftsverband Chemie Pharma Life
Sciences

Folgen Sie uns



info@scienceindustries.ch
scienceindustries.ch

Nordstrasse 15 - Postfach
CH-8021 Zürich

Tel. + 41 44 368 17 11