



POINT NEWSLETTER NR. 256 – OKTOBER 2023

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Gesundheit

Genomeditierte Hühner mit Teilresistenz gegen die Vogelgrippe 2

Lebensmittel

Milchprodukte ohne Kühe durch Präzisionsfermentation und Zellkultur 3

Pflanzenzüchtung

Geschmacksverbesserte Erbsen durch Genomeditierung mit CRISPR/Cas9 4

Medizin

Nobelpreis für Grundlagen der mRNA-Technologie 5

GESUNDHEIT

Genomeditierte Hühner mit Teilresistenz gegen die Vogelgrippe

Seit fast drei Jahrzehnten kommt es immer wieder zu weltweiten Ausbrüchen der Vogelgrippe. Diese führen nicht nur zu grossen Verlusten bei Wildbeständen, sondern auch bei Zuchtgeflügel. Millionen von Tieren sterben in Geflügelfarmen oder müssen vorsorglich gekeult werden. Aber nicht nur Vögel sind bedroht, denn das Virus kann auch auf andere Arten überspringen. So gab es im Frühjahr 2023 ein Massensterben im Nordosten der USA, dem Tausende von Robben zum Opfer fielen. Beim engen Kontakt mit infizierten Tieren können auch Menschen an der Vogelgrippe erkranken. Eine Übertragung der Grippeviren vom Tier auf den Menschen ist jedoch selten und erfolgt nur bei engem Kontakt. Trotzdem wurden für den H5N1-Erregerstamm von der WHO seit 2003 insgesamt 873 Infektionsfälle aus 22 Ländern registriert, von denen mehr als die Hälfte tödlich verlief.

Nur vereinzelt wurde bisher eine Infektion von Mensch zu Mensch beobachtet. Es ist aber durchaus denkbar, dass sich Vogelgrippe-Viren durch Mutationen so verändern, dass sie hoch infektiös werden und dadurch eine verheerende globale Pandemie ausgelöst werden könnte. Das Risiko hierfür besteht in Regionen mit intensiver Geflügelzucht und engem Kontakt zwischen Tieren und Menschen. Die Wirksamkeit von Nutztier-Impfungen ist umstritten, weil sich Grippeviren rasch anpassen können.

Um die Übertragungskette zu unterbrechen und so weitere Erkrankungen und die Entstehung von neuen Virus-Varianten zu unterbinden, haben Forschende aus Grossbritannien jetzt mit Hilfe der Genomeditierung durch CRISPR/Cas9 die Resistenz von Hühnern gegen das Vogelgrippe-Virus deutlich gesteigert.

Sie veränderten dazu das für die Vermehrung des Virus erforderliche Hühnerprotein ANP32A durch die Einführung von zwei gezielten Punktmutationen. Diese blockieren die Wechselwirkung mit der Replikations-Maschinerie des Virus. Die so erzeugten genomeditierten Hühner zeigten keine auffälligen Auswirkungen auf ihre Gesundheit oder Produktivität. Beim direkten Kontakt mit Vogelgrippe-infizierten Hühnern steckten sie sich nicht an, im Gegensatz zu unveränderten Hühnern. Auch nach einer künstlichen Infektion mit einer tausendfach höheren Virendosis konnten in den behandelten Tieren nur geringe Virenmengen gefunden werden. Diese war nicht ausreichend, um die Krankheit an andere genomeditierte Hühner weiterzugeben. Die genetische Veränderung bremst somit die Virusvermehrung sowie dessen Ausbreitung – ein Beleg dafür, dass Genomeditierung grundsätzlich einen Beitrag für die Kontrolle gefährlicher Infektionskrankheiten bei Tieren spielen könnte.

Allerdings war die hier beschriebene Resistenz nicht vollständig. Einige der Viren, die sich in den genomeditierten Hühnern vermehren konnten, wiesen Mutationen auf, die langfristig sogar die Entwicklung von problematischeren Virusvarianten ermöglichen könnten. Basierend auf diesen Resultaten empfehlen die Forschenden, dass die Züchtung vollständig resistenter Hühner und anderer Nutzvögel auch durch Genomeditierung vorangetrieben werden sollte.

Quellen: Alewo Idoko-Akoh et al. 2023, [Creating resistance to avian influenza infection through genome editing of the ANP32 gene family](#), Nature Communications 14:6136; [Scientists Use CRISPR to Make Chickens More Resistant to Bird Flu](#), New York Times, 10.10.2023; [Genom-editierte Hühner gegen Vogelgrippe resistent](#), Science Media Center, 10.10.2023.

Milchprodukte ohne Kühe durch Präzisionsfermentation und Zellkultur

Milchprodukte, wie Frischmilch, Käse, Joghurt und Quark, sind schmackhaft, gesund und ein wichtiger Bestandteil der Ernährung. Allerdings stellen nicht nur Veganer die Produktion von Milchprodukten durch Tiere zunehmend in Frage: Sie ist wenig effizient, weil nur ein Teil der Kalorien der Futtermittel in Nahrungsmittel-Kalorien umgewandelt wird. Auch belasten die Tiere durch ihren Flächenbedarf und ihre Emissionen die Umwelt. Und schliesslich sind Tierwohl und effiziente Produktion nicht einfach zu vereinen.

Pflanzenbasierte Alternativen wie Hafermilch liegen daher im Trend, die Nachfrage steigt zunehmend. Allerdings ist es schwierig, nur mit pflanzlichen Rohstoffen verarbeitete Milchprodukte, wie cremig-schmelzenden Käse, herzustellen. Für dessen Eigenschaften sind spezielle Milchproteine, wie z. B. Kaseine und verschiedene Molkenproteine, erforderlich. Um diese ohne die Verwendung von Tieren zu gewinnen, wird immer öfter ein biotechnologischer Ansatz gewählt. Mit Hilfe der Präzisionsfermentation können gewünschte Nahrungsbestandteile effizient und ressourcenschonend durch eigens dafür programmierte Mikroorganismen in grossen, stählernen Bioreaktoren aus pflanzenbasierten Rohstoffen erzeugt werden.

Zahlreiche Unternehmen arbeiten an der Entwicklung entsprechender Produkte, die ersten sind bereits in einigen Ländern auf dem Markt. So wurde kürzlich in Kalifornien unter der Bezeichnung «Cowabunga» ein Milchgetränk auf den Markt gebracht, das biotechnologisch produzierte Milchproteine des Unternehmens «Perfect Day» enthält. In den Niederlanden entwickeln «Those Vegan Cowboys» kuhfreie Milchprodukte aus einem Edelstahlfermenter namens Margaret. Und in Berlin gründete der Schweizer Unternehmer Raffael Wohlgensinger das Start-Up Unternehmen Formo, mit dem Ziel in Europa eine grosse Bandbreite

biotechnologisch erzeugter Käsesorten zu entwickeln und sie bald auf den Markt bringen zu können. Das israelische Unternehmen ReMilk kündigte im letzten Jahr an, die mit 70'000 Quadratmetern Fläche grösste europäische Anlage für Präzisionsfermentation in Dänemark zu bauen. Dort sollen mit Hilfe von Hefe eine Reihe verschiedener Milchproteine produziert werden, die dann als Rohstoff an Lebensmittelhersteller verkauft werden. Gemäss der Datenbank des Good Food Institute arbeiten weltweit mindestens 50 Unternehmen an der Herstellung von alternativen Milchprodukten durch Präzisionsfermentation.

Auch die für die Säuglingsernährung wichtigen humanen Milch-Oligosaccharide (HMO) können inzwischen mit Hilfe von modifizierten Mikroorganismen durch Fermentation erzeugt werden, ebenso wie Ersatzprodukte für menschliches Milchfett ([POINT 236.02/2022](#)). Noch im Forschungsstadium sind ganzheitliche Ansätze, um einen möglichst vollwertigen Ersatz für Muttermilch mit ihren wertvollen Inhaltsstoffen herzustellen. Hierzu könnten zum Beispiel Zellkulturen von milcherzeugenden sekretorischen Zellen dienen, oder Organoide – kleine, dreidimensional organisierte Gruppen spezialisierter Zellen, die auch in Kultur ihre natürliche Funktion ausüben. So trägt die Biotechnologie zunehmend zu Alternativen zur klassischen Milchproduktion bei.

Quellen: Lucille Yart et al. 2023, [Cellular agriculture for milk bioactive production](#), Nature Reviews Bioengineering (online 09.10.2023, [doi:10.1038/s44222-023-00112-x](#)); Mary Ann Augustin et al. 2023, [Innovation in precision fermentation for food ingredients](#), Critical Reviews in Food Science and Nutrition (online 14.01.2023, [doi:10.1080/10408398.2023.2166014](#)); Emily Waltz 2022, [Cow-less milk: the rising tide of animal-free dairy attracts big players](#), Nature Biotechnology 40:1534–1536 (2022); [Der Käsezüchter: Raffael Wohlgensinger im Porträt](#), Bioökonomie.de; [Remilk to build the world's largest precision fermentation site in Europe](#), Food-Navigator.com, 26.04.2022; [Immer mehr Labormilch in Produkten](#), Agrarheute.com, 15.08.2023; [Gentechnik ersetzt Tiere: Kuhmilch aus dem Labor](#), Sonntagszeitung, 08.04.2023; [Alternative protein manufacturers and brands database](#), Good Food Institute.

PFLANZENZÜCHTUNG

Geschmacksverbesserte Erbsen durch Genomeditierung mit CRISPR/Cas9

Nicht alle mögen Erbsen. Das ausgeprägte Aroma, das zu vielen traditionellen Gerichten passt, kann aber auch bei der Verwendung von Erbsen als alternative Proteinquelle stören. Das limitiert das Marktpotenzial für Erbsen und damit auch den Anbau der eiweissreichen und bodenverbessernden Pflanzen. Besonders relevant ist das für Kanada: Das Land ist der weltweit führende Erbsenproduzent und liefert fast ein Drittel der globalen Ernte. Das motivierte ein kanadisches Forschungsteam unter Leitung von Pankaj Bhowmik und Michel Aliani, die Geschmackseigenschaften von gelben Erbsen für eine breitere Anwendungen zu verbessern. Damit soll auch eine nachhaltige Eiweissproduktion gefördert werden.

Biochemisch ist schon länger bekannt, wie die flüchtigen Substanzen entstehen, welche zum typischen Hülsenfrucht-Aroma beitragen. Sie werden durch Spaltung mehrfach ungesättigter Fettsäuren (PUFAs) durch Lipoxygenase-Stoffwechsell-enzyme (LOX) erzeugt. Dabei entstehen eine Reihe von Geruchsträgern, zum Teil mit stechend-erdigem, ranzig-bohnenartigem Aroma. Diese Geschmackskomponenten werden von vielen Personen als unangenehm empfunden.

Bei einer Wilderbsensorte wurde eine durch natürliche Mutation niedrigere Aktivität der LOX-Enzyme beobachtet, die eine geringere Produktion flüchtiger Geruchs-komponenten bewirkt. In den verbreitet angebauten Erbsensorten war diese Eigenschaft jedoch nicht zu finden und eine Übertragung der Wilderbsen-Eigenschaft durch klassische Kreuzungszüchtung wäre sehr aufwändig und langwierig gewesen. Die Forschenden wählten daher den viel schnelleren und einfacheren Weg der Genomeditierung mit Hilfe der Cas9-Nuklease.

Seit der Entschlüsselung des Erbsen-Erbguts im Jahr 2019 sind die an der Geruchsentstehung beteiligten LOX-Gene bekannt. Die Forschenden wählten das relevanteste davon, *PsLOX2*, als Ziel aus. Sie leiteten von der DNA-Sequenz kurze gRNA-Sequenzen ab, um Schnittpositionen für Cas9 innerhalb des Erbsengens zu programmieren. Mit Hilfe von *Agrobacterium tumefaciens*-Bakterien übertrugen sie das genetische Programm für die gRNAs und die Cas9-Nuklease in Erbsenzellen und regenerierten ganze Pflanzen. Tatsächlich wiesen mehrere der so erzeugten Erbsenpflanzen Mutationen im *PsLOX2*-Gen auf und die Lipoxygenase-Aktivität war reduziert. Entsprechend war in Mehl aus den genomeditierten Erbsen der Gehalt von zehn der insgesamt elf flüchtigen Geruchskomponenten, und dadurch das teilweise als unangenehm empfundene Erbsenaroma, deutlich reduziert.

Einen ähnlichen Ansatz zur Geschmacksverbesserung von Erbsen beschrieb kürzlich auch das israelische Start-up-Unternehmen Plantae Bioscience. Hier wurde das CRISPR/Cas9-System verwendet, um bitter schmeckende Saponine aus den Erbsen zu entfernen. Durch schnelle Züchtung mittels Genomeditierung lassen sich daher Geschmackseigenschaften von Erbsen den Anforderungen anpassen. Das erleichtert eine breitere Anwendung von Erbsen als alternative Proteinquelle in verschiedenen Produkten.

Quellen: Pankaj Bhowmik et al. 2023, [CRISPR/Cas9-mediated lipoxygenase gene-editing in yellow pea leads to major changes in fatty acid and flavor profiles](#), *Frontiers in Plant Science* 14:1246905; Pankaj Bhowmik et al. 2021, [CRISPR/Cas9 gene editing in legume crops: Opportunities and challenges](#), *Legume Science* 3:e96 [Israeli startup deploys CRISPR to 'virtually eliminate' bitter-tasting saponins in yellow peas](#), *AgFounder News*, 16.03.2023.

Nobelpreis für Grundlagen der mRNA-Technologie

mRNA-Impfstoffe haben einen entscheidenden Beitrag im Kampf gegen die Covid-19-Pandemie geleistet. In Rekordzeit konnte mit der neuartigen Technologie eine wirksame Immunisierung entwickelt werden, welche das Risiko einer gefährlichen Erkrankung deutlich reduzierte. Dieser Durchbruch wäre allerdings ohne wissenschaftliche Grundlagen, welche die Biochemikerin Katalin Karikó und der Immunologe Drew Weissman mit jahrzehntelangen Forschungsarbeiten zur Entwicklung der mRNA-Technologie schufen, nicht möglich gewesen. Am zweiten Oktober 2023 wurden die beiden Forschenden verdient mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet.

Die mRNA ermöglicht als Botenstoff die Umsetzung der im Genom verschlüsselten Erbinformation in die Produktion von Proteinen. Bereits 1989 konnten Forscher vom Salk Institut zeigen, dass von einer Fetthülle ummantelte, künstliche mRNA in der Lage ist, Zellen zur Produktion gewünschter Eiweisse anzuregen. Allerdings konnte sich die Technologie aufgrund technischer Schwierigkeiten noch nicht durchsetzen. So lösten im Reagenzglas erzeugte mRNA-Moleküle in Versuchstieren Entzündungsreaktionen aus.

Durch eine chemische Veränderung – den Austausch von Uridin durch Pseudo-Uridin – gelang es Karikó und Weissman ab 1999, künstlich produzierte mRNA so

anzupassen, dass sie im Organismus nicht mehr als fremd erkannt wird und Entzündungen verursacht. Zugleich verstärkte die modifizierte mRNA die Proteinproduktion. Durch diese und weitere Verbesserungen wurde es grundsätzlich möglich, mit lipidummantelter, modifizierter mRNA menschliche Zellen zur Produktion therapeutischer oder immunisierender Proteine anzuregen und so medizinische Anwendungen zu entwickeln. Allerdings sollte es weitere zwei Jahrzehnte dauern, bis die mRNA-Technologie in Form von Covid-19-Impfstoffen ihren grossen Durchbruch erzielte. Vor allem für Karikó war das eine grosse wissenschaftliche Genugtuung, da sie seit den 1970er Jahren trotz wenig Anerkennung und finanzieller Unterstützung unermüdlich an der medizinischen Nutzung von mRNA gearbeitet und nie den Glauben an deren Chancen verloren hatte.

Die mRNA-Technologie ermöglicht nicht nur die Produktion von Impfstoffen gegen verschiedene Infektionen. Auch für den Einsatz gegen Stoffwechselkrankheiten oder gegen Krebs gibt es ein grosses Potenzial, an dem intensiv geforscht wird.

Quellen: [2023 Nobel Prize in Physiology or Medicine jointly to Katalin Karikó and Drew Weissman](#), nobelprize.org, 02.10.2023; [Nobel Prize goes to scientists behind mRNA Covid vaccines](#), BBC, 02.10.2023; [Covid vaccine technology pioneer: 'I never doubted it would work'](#), The Guardian, 21.11.2020, [Nobelpreis für Medizin für Grundlagenforschung zu Corona-Impfstoffen](#), FAZ, 02.10.2023.

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