



POINT NEWSLETTER NR. 257 – NOVEMBER 2023

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Gesundheit

Künstliche Intelligenz und zellfreie Testsysteme für neue Antibiotika 2

HICCUPS Projekt

Kunststoff für nachhaltige Verpackungen aus biogenem CO₂ 3

Pflanzenzüchtung

CRISPR/Cas9 steigert Latexgehalt in Löwenzahn für nachhaltigen Kautschuk 4

Medizin

Erstmals Gentherapie mit CRISPR/Cas9 zugelassen 5

GESUNDHEIT

Künstliche Intelligenz und zellfreie Testsysteme für neue Antibiotika

Antibiotika, die gegen Bakterien wirken, gelten als eines der wichtigsten Werkzeuge der modernen Medizin im Kampf gegen Infektionen. Allerdings werden Krankheitserreger zunehmend unempfindlich gegen die vorhandenen Wirkstoffe. Manche «Superkeime» sind sogar resistent gegen mehrere verschiedene Antibiotika – das macht die erfolgreiche Behandlung einer Erkrankung sehr schwierig oder unmöglich. Mehrfachresistente Bakterien werden von der WHO als eine der grössten Gesundheitsgefahren für die Menschheit eingestuft. Schon jetzt verursachen Infektionen damit weltweit jedes Jahr mehr als eine Million Todesfälle. Bis 2050 könnte sich diese Zahl durch eine Ausbreitung der resistenten Keime verzehnfachen. Neue Wirkstoffe gegen resistente Bakterien sind daher dringend erforderlich.

Allerdings wird trotz intensiver Suche die Entdeckung neuer Antibiotika immer schwieriger. Im Jahr 2021 befanden sich weltweit gerade einmal vierzig neue antimikrobielle Wirkstoffe in klinischen Studien, kein einziger davon war gegen mehrfachresistente Gram-negative Stämme gerichtet. Zum Vergleich: im selben Zeitraum gab es über 4000 klinische Studien zur Immuntherapie von Krebskrankungen. Um der Antibiotika-Forschung neue Impulse zu geben, werden daher innovative Ansätze benötigt.

Ein 23-köpfiges Forschungsteam aus vorwiegend deutschen Instituten unter Federführung von Tobias J. Erb vom Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie Marburg kombiniert dafür jetzt zwei High-Tech Ansätze: Künstliche Intelligenz und ein biotechnologisches Hochdurchsatz-Verfahren, um viele Wirkstoffe in kürzester Zeit zu testen. Ihr Ziel war die Identifizierung

neuer bioaktiver Peptide gegen Krankheitserreger. Solche kurzen Aminosäureketten kommen in der Natur verbreitet vor, manche von ihnen werden auch in der Medizin eingesetzt. Aufgrund der vielen Kombinationsmöglichkeiten der Bausteine gibt es eine gewaltige Menge möglicher Peptide, nur ein verschwindender Teil davon wurde ja auf eine Wirksamkeit geprüft.

Mit Hilfe von «Deep Learning» wurden tausende von möglicherweise aktiven Strukturen für Peptid-Antibiotika vorhergesagt, die in der Natur so noch nie gefunden wurden. Durch weitere Filterschritte mit künstlicher Intelligenz wurden 500 davon mit der grössten Wahrscheinlichkeit einer Wirkung priorisiert. Um diese Kandidaten in der Praxis zu prüfen, war es erforderlich die Peptide in kleinen Mengen zu produzieren. Herkömmliche Verfahren durch Einschleusung der genetischen Information in Mikroorganismen wären zu aufwändig und langsam gewesen. Die Forschenden synthetisierten daher kurze DNA-Abschnitte als Matrize, liessen diese mit einem zellfreien *in vitro*-Verfahren zu Peptiden umschreiben und schlossen unmittelbar einen Wirksamkeitstest auf Bakterien an. So konnten sie in weniger als einem Tag dreissig Wirkstoff-Kandidaten identifizieren. Sechs von diesen wiesen ein breites Wirkungsspektrum gegen mehrfachresistente Bakterien auf. Diese können jetzt auf ihre Eignung als Antibiotika für medizinische Anwendungen geprüft werden. Der hier präsentierte High-Tech Ansatz beschleunigte die Identifizierung von Wirkstoffkandidaten enorm.

Quellen: Amir Pandi et al. 2023, [Cell-free biosynthesis combined with deep learning accelerates de novo-development of antimicrobial peptides](#). Nature Communications 14:7197; [Zellfreie Suche nach neuen Antibiotika](#), Max-Planck-Gesellschaft News, 16.11.2023.

Kunststoff für nachhaltige Verpackungen aus biogenem CO₂

Wie kann der Anstieg von Treibhausgasen in der Atmosphäre reduziert werden, um den Klimawandel zu bremsen? Von entscheidender Bedeutung ist es, die Verwendung fossiler Rohstoffe so weit wie möglich einzuschränken. Diese führen bei ihrer Verbrennung oder der Verwertung daraus gewonnener Produkte zu einer Belastung der Atmosphäre mit CO₂ und damit zu einer weiteren Klimaerwärmung.

Allerdings spielen fossile, kohlenstoffhaltige Rohstoffe wie Erdöl bisher eine wichtige Rolle als Ausgangsmaterial für die Herstellung chemischer Produkte, wie zum Beispiel für Kunststoffe. Im Interesse des Klimaschutzes sind daher alternative Kohlenstoffquellen gefragt. Ein vielversprechender Ansatz hierzu ist das Einfangen des Treibhausgases Kohlendioxid und seine Nutzung zur Produktion von Gütern (engl. «*Carbon capture and utilization*», CCU).

Im Rahmen eines durch das Horizon Europe-Programm finanzierten europäischen Projekts haben sich jetzt zwölf Partner aus sieben Ländern für einen hochinnovativen Ansatz zusammen getan. Das Acronym HICCUPS steht für «*Highly Innovative technology demonstration for bio-based CO₂ Capture and Utilization for production of bulk plastics applications*», bedeutet auf Englisch aber auch Schluckauf – ein kleines Augenzwinkern der Projektpartner. Ziel ist es, CO₂ aus einer biologischen Quelle einzufangen und in einem mehrstufigen Prozess in den Kunststoff PLGA (Polymilchsäure-co-Glykolsäure) umzuwandeln. PLGA hat hervorragende Barriere-Eigenschaften gegen Gas und Wasser und eignet sich daher sehr gut für Verpackungen, zum Beispiel für Lebensmittel. Zudem ist es vollständig biologisch abbaubar, und kann aus erneuerbaren Rohstoffen produziert werden.

In einem ersten Schritt soll Klärschlamm durch Mikroorganismen vergoren und das dabei entstehende Biogas

auffangen werden. Durch Filterung mit Membran-Technologie wird daraus reines CO₂ gewonnen. Dieses soll mit einem elektrochemischen Verfahren erst in Oxalsäure umgewandelt und dann zu Glykolsäure weiterverarbeitet werden. Zusammen mit Milchsäure lässt sich daraus PLGA-Kunststoff herstellen. Dieser soll anschliessend in Pilotanlagen zur Herstellung von Verpackungsmaterial eingesetzt werden. Dabei soll die Eignung für solide Verpackungen und auch als dünne Beschichtung für Papier oder Karton geprüft werden. Begleitstudien werden sich schliesslich mit einer Nachhaltigkeitsanalyse aufgrund des Lebenszyklus der Produkte, der biologischen Abbaubarkeit, den Möglichkeiten für ein Recycling sowie einer umfassenden Betrachtung der Wirtschaftlichkeit und des geschäftlichen Potentials befassen.

Das HICCUPS-Projekt mit einer Laufzeit von vier Jahren (2023 – 2027) setzt auf die sich ergänzenden technologischen Kompetenzen der zwölf Forschungspartner. Es wird von der EU mit einem Betrag von 5 Millionen EUR gefördert und ist Bestandteil des «*Circular Bio-Based Europe Joint Undertaking*». Diese öffentlich-private Partnerschaft zwischen der EU und dem «*Bio-based Industries Consortium*» (BIC) ist mit insgesamt zwei Milliarden EUR dotiert, und soll die Entwicklung einer nachhaltigen, biobasierten Kreislaufwirtschaft auf der Basis erneuerbarer Rohstoffe in Europa fördern. Unter den aktuell 163 Projekten befinden sich auch 15 Flaggschiff-Bioraffinerien, die mit innovativen Technologien biobasierte Materialien im Grossmassstab erzeugen.

Quellen: [HICCUPS: Turning CO₂ gained from wastewater sludge into bio-based polymers for packaging materials by using electrochemical conversion](#), Nova Institute media release, 19.11.2023; HICCUPS Website www.hiccups.eu; [HICCUPS project page](#), Circular Bio-Based Europe Joint Undertaking; [Avantium awarded €1.5 million EU grant to demonstrate the electrochemical conversion of CO₂ into sustainable plastic materials](#), Avantium press release, 25.05.2023; [CO₂ Value Europe website](#) - Carbon Capture and Utilisation (CCU).

PFLANZENZÜCHTUNG

CRISPR/Cas9 steigert Latexgehalt in Löwenzahn für nachhaltigen Kautschuk

Autoreifen aus Löwenzahnmilch? Was wie eine Phantasiegeschichte klingt, ist bereits Realität. Allerdings ist es noch ein langer Weg, bis der neuartige Ansatz eine breite Rolle im Alltag spielen wird. Aber warum wird überhaupt nach Alternativen zu traditionellen Produktionsverfahren gesucht? Ziel der Erschließung neuer Rohstoffe ist eine Verbesserung der Nachhaltigkeit und der Versorgungssicherheit der Latex- und Kautschukproduktion. Das ist für viele Anwendungsbereiche relevant, wie zur Herstellung von Matratzen, Gummistiefeln und Yogamatten. Mehr als zwei Drittel des verfügbaren Naturkautschuks wird jedoch für die Herstellung von Autoreifen benötigt.

Der Rohstoff Latex und der daraus hergestellte Naturkautschuk ist unerlässlich für die Herstellung hochwertiger Fahrzeugreifen. Synthetischer Kautschuk aus Erdöl kann ihn zwar zum Teil ersetzen, trägt allerdings durch die Verwendung fossiler Rohstoffe zur Klimabelastung bei. Naturlatex wird in tropischen Kautschukbaum-Plantagen gewonnen. Die hohe Nachfrage fördert die Umwandlung von Regenwäldern zu Monokulturen und ist ökologisch bedenklich. Zudem sind die Pflanzen stark anfällig gegenüber Krankheitserregern und Witterungsauswirkungen. Das gefährdet die zuverlässige Versorgung in Europa.

Der Löwenzahn gehört zu den wenigen anderen Pflanzengattungen, die Latex in nützlichen Mengen produzieren. Vor allem der Russische Löwenzahn (*Taraxacum koksaghyz*) enthält etwa 12% Naturkautschuk. Während des zweiten Weltkriegs wurde er in Russland großflächig angebaut. Derzeit ist die Latex-Produktion aus Löwenzahn nicht konkurrenzfähig mit Kautschukbäumen, und ist weitgehend zum Erliegen gekommen.

Forschende arbeiten daher daran, die Wirtschaftlichkeit der Kautschukgewinnung aus Löwenzahn zu verbessern. Aus Vorarbeiten war bekannt, dass die Produktion des aus Zuckermolekülen aufgebauten Ballaststoffs Inulin im Stoffwechsel mit der Latexerzeugung konkurriert. 2017 konnte durch eine gentechnische Veränderung das Gleichgewicht in Richtung Latexproduktion verschoben werden ([POINT 118, 02/2017](#)). Jetzt hat ein Forschungsteam aus Ohio die Genomeditierung mit CRISPR/Cas9 verwendet, um den Latexgehalt im Milchsaft der Pflanzenwurzeln zu steigern. Sie inaktivierten durch zwei gezielte Schnitte im Erbgut das *1-FFT*-Gen, das eine entscheidende Rolle für die Inulinsynthese in Löwenzahn spielt. In nur zehn Wochen erhielten sie so Pflanzen mit einem deutlich niedrigeren Inulingehalt in den Wurzeln, und entsprechend mehr Latex. Durch weitere Anpassungen mit Hilfe der Genomeditierung sollte sich der Latexgehalt weiter steigern lassen.

Zusammen mit züchterischen und agronomischen Verbesserungen könnte dies ein weiterer Schritt in Richtung einer wirtschaftlichen Latexproduktion aus lokal angebautem Löwenzahn werden. Der Reifenhersteller Continental betreibt in Deutschland ein Entwicklungszentrum dazu. Dort werden bisher allerdings keine genetisch veränderten Sorten eingesetzt. Die EU-Vorschriften dazu sind restriktiv. Veloreifen aus konventionellem Löwenzahnlatex sind aber bereits käuflich erhältlich, auch Autoreifen wurden schon produziert.

Quellen: Menaka Ariyaratne et al. 2023, [CRISPR/Cas9-mediated Targeted Mutagenesis of Inulin Biosynthesis in Rubber Dandelion](#), Journal of the American Society for Horticultural Science 148:266–275; [Gummi aus Löwenzahn](#), Medienmitteilung TU München, 28.04.2015; [Kautschuk aus Löwenzahn: Taraxagum](#), Continental Website.

Erstmals Gentherapie mit CRISPR/Cas9 zugelassen

Am 16. November 2023 wurde ein Meilenstein der Medizingeschichte erreicht: die erste Gentherapie, die auf der CRISPR/Cas9-Technologie beruht, erhielt in Grossbritannien ihre Zulassung. Das Tempo dieser Entwicklung ist erstaunlich. Es ist erst elf Jahre her, dass Jennifer Doudna, Emmanuelle Charpentier und Kollegen mit ihren bahnbrechenden Arbeiten zur Genomeditierung die Grundlage für breite Anwendungen legten, auch in der Medizin. Vor drei Jahren erhielten die beiden Forscherinnen für die Entwicklung des CRISPR/Cas9 Systems zum universellen Werkzeug für gezielte und präzise Erbgutveränderungen den Nobelpreis.

Die jetzt zugelassene Therapie mit der Bezeichnung Casgevy™ wurde von Vertex Pharmaceuticals in Boston (USA) und CRISPR Therapeutics mit Sitz in der Schweiz entwickelt. Sie wirkt gegen die Sichelzellenanämie und die β -Thalassämie, zwei Krankheiten mit massiven negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität. In beiden Fällen steht durch einen genetischen Defekt zu wenig funktioneller roter Blutfarbstoff Hämoglobin zur Verfügung, der für den Sauerstofftransport wichtig ist.

Dieser Mangel kann durch einen genetischen Trick ausgeglichen werden: Durch Genomeditierung wird in Blutstammzellen das *BCL11A* Repressorgen ausgeschaltet, und damit die Produktion von fetalem

Hämoglobin reaktiviert, das normalerweise nach der Geburt nicht mehr gebildet wird. Dieses kann dann das durch den Gendefekt beeinträchtigte adulte Hämoglobin in seiner Funktion ersetzen. Die Therapie ist aufwändig und erfordert einen mehrwöchigen Spitalaufenthalt, da die genetische Veränderung der Blut-Stammzellen ausserhalb des Körpers erfolgt und die genomeditierten Zellen anschliessend wieder im Körper angesiedelt werden müssen.

Dafür kann die Therapie erstaunliche Erfolge verbuchen. Bei einem Grossteil der behandelten Patienten gehen die schweren Krankheitssymptome deutlich zurück oder verschwinden ganz. Bei den Sichelzell-Patienten verschwanden die heftigen Schmerzattacken, bei β -Thalassämie konnte auf die regelmässigen Bluttransfusionen verzichtet werden. Auch für eine Reihe weiterer ernster genetischer Erkrankungen befinden sich vielversprechende Therapien mittels Genomeditierung in Entwicklung ([POINT 249.03/2023](#)). Fast zeitgleich mit der Casgevy™-Zulassung wurden vielversprechende klinische Studienresultate zur Behandlung der gefährlichen erblichen Hypercholesterinämie durch präzise Basen-Editierung des *PCSK9*-Gens in der Leber präsentiert.

Quellen: Grossbritannien: [Erstmals Gentherapie mit CRISPR zugelassen](#), SRF News, 17.11.2023; [UK first to approve CRISPR treatment for diseases: what you need to know](#), Nature News, 16.11.2023; [First trial of 'base editing' in humans lowers cholesterol](#), Nature News, 13.11.2023

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