

InterNutrition POINT

Aktuelles zur grünen Biotechnologie

Nr. 214
März 2020

Inhalt

Pflanzen-Biotechnologie: Vielversprechender COVID-19 Impfstoffkandidat aus TabakpflanzenS. 1

Nutzpflanzen: CRISPR/Cas9 steigert Erträge bei WachsmaisS. 3

Genome Editing: Grosse technologische Sprünge bei PflanzenS. 4

EASAC: Europäische Wissenschafts-Akademien fordern radikale Reformen der Regeln für genomeditierte PflanzenS. 5

GVO-Freisetzung: BAFU bewilligt Freilandversuche mit gentechnisch verändertem pilzresistentem MaisS. 5

Pflanzen-Biotechnologie



Nicotiana benthamiana
Pflanzen könnten zur Produktion eines SARS-CoV-2 Impfstoffes eingesetzt werden

Abbildung: Coronavirus [US-CDC](https://www.cdc.gov/media/releases/2020/s0501-nCoV-2019-3d.html), *N. benthamiana*-Blatt [wikipedia.org](https://de.wikipedia.org/wiki/Nicotiana_benthamiana)

Vielversprechender COVID-19 Impfstoffkandidat aus Tabakpflanzen

Die Zahl der vom SARS-CoV-2 Coronavirus infizierten Personen nimmt in vielen Ländern trotz einschneidender Massnahmen weiter deutlich zu. Bislang gibt es kein wirksames Medikament, und es ist unwahrscheinlich, dass das Virus von allein wieder verschwindet. Daher arbeiten weltweit zahlreiche Forschungsgruppen mit Hochdruck an einem Impfstoff. Ebenso wie bei der Suche nach einem neuen medizinischen Wirkstoff oder bei der Entwicklung verbesserter Diagnoseverfahren spielen dabei bio- und gentechnologische Methoden eine unverzichtbare Rolle. Plötzlich werden aus von der Gesellschaft oft skeptisch bis ablehnend beurteilten Technologien wieder Hoffnungsträger. Das US/kanadische Pflanzen-Biotech-Unternehmen Medicago hat jetzt innerhalb kürzester Zeit einen vielversprechenden Kandidaten für einen Coronavirus-Impfstoff mit Hilfe von Tabakpflanzen produziert.

An die Entwicklung eines Impfstoffes gegen einen neu auftretenden Pandemie-Erreger werden hohe Anforderungen gestellt: er soll so schnell wie möglich verfügbar sein, sowie in grossen Mengen produziert werden können, um möglichst viele Menschen zu immunisieren und so die Ausbreitung der Krankheit nachhaltig zu unterbinden. Für die saisonale Grippe gibt es schon lange Erfahrungen. Seit über 70 Jahren wird ein Impfstoff aus befruchteten Hühnereiern produziert, die mit den jedes Jahr neu zusammengesetzten Grippeviren infiziert werden. Die Viren werden dann isoliert, inaktiviert, und können dann als Impfstoff verwendet werden, um menschliche Abwehrkräfte aufzubauen. Dieses altherwürdige Produktionsverfahren dauert mindestens ein halbes Jahr, und es ist klar, dass bei einer gefährlichen Grippe-Pandemie viel zu wenig Eier verfügbar wären, um ausreichende Impfstoffmengen für alle herzustellen.

Es gibt auch moderne Verfahren der Impfstoffproduktion, in Zellkulturen oder mit rekombinanten Produktionsorganismen. Diese haben den Vorteil, dass sie schneller sind und ihre Produktionskapazität leichter skaliert werden kann. Für die Grippeimpfstoff-Produktion werden sie allerdings erst in begrenztem Umfang eingesetzt, da die herkömmlichen Verfahren gut etabliert sind. Allerdings wurde schon seit Jahren intensiv an effizienteren Produktionsverfahren gearbeitet, um bereit zu sein, falls einmal eine globale

Virus-Pandemie ausbricht. Mit der weltweiten Coronavirus-Epidemie hat jetzt der globale Wettlauf um die Produktion eines wirksamen COVID-19 Impfstoffs begonnen. Dabei wird eine breite Palette von technologischen Ansätzen verfolgt, um möglichst schnell Erfolge zu erzielen.

Die biotechnologische Produktion von Impfstoffen in Pflanzen entwickelt sich seit einigen Jahren zu einer vielversprechenden Alternative zu etablierten Verfahren. Sie ist viel schneller als die Verwendung von Eiern, und kann einfacher und kostengünstiger hochgefahren werden als eine Produktion mit Zellkulturen in Bio-Reaktoren. Ausserdem bestehen weniger Möglichkeiten zu einer Verunreinigung der Produktion durch menschliche Krankheitserreger, die in tierischen Zellkulturen aufwändig verhindert werden muss.

Das in Quebec (Kanada) und Raleigh-Durham (USA) ansässige Unternehmen Medicago arbeitet seit 1999 an der pflanzlichen Produktion von Impfstoffen gegen die saisonale Grippe mit Hilfe der sogenannten «transienten Expression». Dabei werden Teile der Erbinformation des Virus zuerst mit gentechnischen Methoden in *Agrobacterium tumefaciens*-Bakterien übertragen. Diese können von Natur aus eigenes Erbmateriale in Pflanzen einschleusen – in diesem Fall dienen sie als Gen-Fähre, um Teile des Viren-Erbguts in Pflanzenzellen zu injizieren. *Nicotiana benthamiana*-Tabakpflanzen werden in eine Agrobakterien-Brühe getaucht, und beginnen danach, Eiweisstrukturen des Virus zu produzieren. Diese lagern sich zu virusartigen Partikeln («virus-like particles», VLP) zusammen, die nach einigen Tagen aus den Tabakblättern extrahiert werden können. Die VLP's ähneln in Form und Abmessungen den tatsächlichen Viren, und erregen so eine starke Immunantwort – mit dem Vorteil, dass sie völlig ungefährlich sind, da sie sich nicht vermehren können. Medicago hat die Wirksamkeit der so entwickelten Grippeimpfstoffe in zahlreichen Studien belegt, der Zulassungsprozess ist weit fortgeschritten. Neben Impfstoffen gegen die saisonale Grippe arbeiten sie auch an Impfungen gegen Rota- und Noroviren. Das Unternehmen verfügt über grosse, zertifizierte State-of the-Art Produktionsanlagen, und konnte bereits 2012 bei einem Stresstest für das US Verteidigungsministerium 10 Mio. Impfstoff-Dosen in einem Monat produzieren.

Am 12. März 2020, gerade einmal 20 Tage nachdem sie die Gensequenz des SARS-CoV-2 erhalten hatten, berichtete Medicago jetzt über die Produktion von Coronavirus VLPs als vielversprechenden Impfstoffkandidaten. Aktuell werden präklinische Sicherheitsstudien damit durchgeführt, im Juli/August 2020 könnten die ersten Versuche an Menschen beginnen. Die kanadische Regierung gibt grosszügige finanzielle Unterstützung, um klinische Versuche zu starten und die Produktionskapazität hochzufahren. Auch die Provinzregierung von Quebec steuert \$7 Millionen bei, um die schnelle Entwicklung eines potentiellen COVID-19 Impfstoffs voranzutreiben.

Gleichzeitig arbeitet Medicago auch an der Produktion von pflanzenbasierten therapeutischen Antikörpern gegen das Coronavirus, als mögliches Medikament gegen die Erkrankung. Auch damit haben sie Erfahrung: bereits gegen das Ebola-Virus produzierte das Unternehmen im Jahr 2015 Antikörper in Tabak. Mit ihrem pflanzenbasierten Verfahren haben sie die Chance, innerhalb sehr kurzer Zeit grosse Mengen eines Impfstoffs oder eines Heilmittels zu produzieren, sofern sich dessen Wirksamkeit bestätigt.

Quellen: [Viable Vaccine Candidate for COVID-19 Developed Using Proprietary Plant-based Technology](#), ISAAA Crop Biotech Update, 18.03.2020; [We've Got The Vaccine, Says Pentagon-Funded Company](#), Defense One, 12.03.2020; [Medicago announces production of a viable vaccine candidate for COVID-19](#), Medicago Medienmitteilung, 12.03.2020; [Govern-](#)

[ment of Canada providing financial support towards Medicago's COVID-19 vaccine development](#), Medicago Medienmitteilung, 24.03.2020; www.medicago.com, Medicago Website.

Nutzpflanzen

Genome Editing mit CRISPR/Cas9 steigert Erträge bei Wachsmais

Innovative Verfahren der Pflanzenzüchtung, die durch gezielte Erbgutveränderungen (Genome Editing) ermöglicht werden, haben in den letzten Jahren eine breite Anwendung in der Forschung und Entwicklung bei vielen Pflanzenarten und für viele Anwendungsgebiete gefunden. Als erste mit Hilfe der bekannten CRISPR/Cas9-Technologie verbesserte Nutzpflanze nähert sich eine Mais-Sorte dem grossflächigen Anbau.

Im Frühjahr 2016 gab das Züchtungsunternehmen Dupont Pioneer (inzwischen Corteva) bekannt, durch Genome Editing neue Wachsmais-Sorten entwickeln zu wollen. Wachsmais wird schon lange gepflanzt, er enthält statt eines Gemischs verschiedener Stärkesorten fast reines Amylopektin in den Körnern. Die aus den Körnern gewonnene Stärke ist für industrielle Anwendungen, z. B. in der Papierindustrie, gefragt, sie wird aber auch in der Nahrungsmittelindustrie eingesetzt, um die Textur von Produkten zu verbessern. Aus der Natur bekannte Wachsmais-Sorten tragen Mutationen im Stoffwechselgen *waxy*, welche die veränderte Stärkeproduktion verursachen.

Maiszüchter haben festgestellt, dass eine Übertragung der Wachsmais-Eigenschaft durch klassische Einkreuzung einer *waxy*-Mutation in Elite-Maissorten zu einem Ertragsrückgang von etwa 5% führt. Vermutlich werden durch die Kreuzung neben der gewünschten veränderten Stärkeproduktion auch ungünstige Eigenschaften mit übertragen, welche den Ertrag schmälern. So entstand die Idee, durch gezielte Ausschaltung der Funktion des *waxy*-Gens in Hohertragsorten mittels Genome Editing, ohne Vermischung der Erbanlagen durch Kreuzung, Sorten mit einem besseren Ertrag zu entwickeln.

Die Pflanzenforscher schnitten mittels zweier sauberer Schnitte mit dem CRISPR/Cas9-Werkzeug das komplette *waxy*-Gen aus 12 Elite-Maissorten heraus, und wandelten diese so in einem einzigen Schritt zu Wachsmais-Sorten um. In der herkömmlichen Züchtung wären dafür sechs bis sieben Generationen von Pflanzen-Kreuzungen erforderlich. In Jahr 2017 wurden Feldversuche an 25 Standorten in den USA durchgeführt, bei denen die agronomischen Eigenschaften der Pflanzen untersucht wurden. Sie zeigten bis auf die veränderte Stärkezusammensetzung in den Körnern keine Auffälligkeiten. Der Ertrag der genomeditierten Maissorten lag allerdings durchschnittlich um 370 kg/ha höher als der von herkömmlich gezüchteten, vergleichbaren Wachsmais-Sorten.

Das US Agrarministerium hatte bereits 2016 bestätigt, dass derartig veränderte Wachsmais-Sorten ohne zugeführte fremde Erbinformation in den USA nicht als «gentechnisch verändert» gelten und frei angebaut werden dürfen. Corteva treibt jetzt in enger Zusammenarbeit mit Landwirten, Stärke-Anwendern und Regulierungsbehörden die Entwicklung voran und steht kurz vor der Markteinführung. Ein wichtiger Aspekt dabei ist auch der Dialog mit den Konsumenten zu den neuen Züchtungsverfahren. Der genomeditierte Wachsmais könnte daher bald die erste grossflächig angebaute, mit CRISPR/Cas9 erzeugte Nutzpflanze werden.

Der Preis für das erste genomeditierte Lebensmittel auf dem Markt ist allerdings bereits vergeben. Bereits seit 2019 ist in den USA ein Sojaöl mit ver-

besserer Fettsäure-Zusammensetzung ähnlich dem Olivenöl im Handel. Dieses wird aus genomeditierten Sojapflanzen gewonnen, die vom Biotech-Unternehmen Calyxt mit der etwas älteren TALENs-Technologie entwickelt wurden. Aufgrund der grossen Nachfrage nach dem hochwertigen Pflanzenöl wurde die Anbaufläche für 2020 fast verdreifacht, auf über 40'000 ha.

Quellen: Huirong Gao et al. 2020, [Superior field performance of waxy corn engineered using CRISPR-Cas9](#), Nature Biotechnology (online 09.03.2020, [doi:10.1038/s41587-020-0444-0](#)); [Using CRISPR to develop superior corn hybrids](#), Nature Bioengineering Research Community, 09.03.2020; [crispr.corteva.com](#), Corteva Informationsseite zu CRISPR Anwendungen in der Pflanzenzüchtung; [Calyxt Achieves 2020 Soybean Contracted Acreage Goal of 100,000 Acres](#), Calyxt Mededienmitteilung, 07.02.2020.

Genome Editing

Grosse technologische Sprünge bei Nutzpflanzen

Zahlreiche Pflanzenforscher auf der ganzen Welt nutzen die innovativen Verfahren des Genome Editings, um Pflanzen mit verbesserten Eigenschaften auszustatten, wie Krankheitsresistenz, Klimatoleranz, oder verbesserten Produkteigenschaften für die Konsumenten. Andere Wissenschaftler treiben die technologische Entwicklung voran, um den Züchtern immer effizientere und präzisere Werkzeuge zur Verfügung zu stellen.

Im Oktober 2019 hatten Forscher von der Harvard-Universität das revolutionäre Verfahren «prime editing» für tierische Zellen beschrieben, mit dem sich wie mit einem Textverarbeitungsprogramm genau vorherbestimmte Veränderungen an der gewünschten Stelle im Genom einfügen lassen – Korrekturen einzelner Erbgut-Buchstaben, aber auch kleine Einfügungen (Insertionen) oder Löschungen (Deletionen) ([Point Nr. 209, Oktober 2019](#)). Jetzt hat ein chinesisches Team unter Leitung von Caixia Gao von der Akademie der Wissenschaften in Beijing mit den Harvard-Forschern zusammengefasst, und das «prime editing» für den Einsatz in Reis und Weizen angepasst. Sie konnten erfolgreich in je sechs Genen eine ganze Reihe von vordefinierten punktförmigen Änderungen, aber auch kürzere und längere Insertionen und Deletionen einfügen. Auch für Pflanzen wird das neue Verfahren die Geschwindigkeit erhöhen, mit der gewünschte Erbgut-Veränderungen präzise durchgeführt werden können.

Ebenfalls ein chinesisches Team, unter Leitung von Jianbing Yan vom *National Key Laboratory of Crop Genetic Improvement* in Wuhan, hat ein neuartiges Hochdurchsatz-Verfahren entwickelt, um schneller Resultate zu erhalten. Ihr Ziel war es, einzelnen Pflanzengen eine definierte Funktion zuzuschreiben. Oft kennen Züchter die ungefähre Position eines Gens im Erbgut, können aber nicht bestimmen, welches der verschiedenen Kandidaten wirklich für eine gewünschte Pflanzeigenschaft verantwortlich ist. Die Frage nach dem Zusammenhang von Gen und Funktion lässt sich durch gezielte Ausschaltung einzelner Gene und der Beobachtung der Auswirkung beantworten («Funktionelle Genomanalyse»). Jianbing Yan identifizierten zunächst über 1000 Gene in Mais, die interessante Eigenschaften für Landwirtschaft oder Ernährung vermitteln könnten. Durch parallele Bearbeitung mit vielen Pflanzen konnten sie in einem Ansatz 743 Gene davon mittels CRISPR/Cas9 verändern. In 118 Pflanzen fanden sie Gen-Veränderungen, die zu interessanten Veränderungen der Pflanzeigenschaften führten. Diese Kandidaten-Gene liefern neue Ansatzpunkte für eine weitere Verbesserung von Mais. Der beschriebene Hochdurchsatz-Ansatz kann auch auf andere Pflanzenarten übertragen werden, und wird die Entwicklung verbesserter Nutzpflanzen weiter beschleunigen.

Quellen: Qiupeng Lin et al. 2020, [Prime genome editing in rice and wheat](https://doi.org/10.1038/s41587-020-0455-x), Nature Biotechnology (online 16.03.2020, [doi:10.1038/s41587-020-0455-x](https://doi.org/10.1038/s41587-020-0455-x)); Haijun Liu et al. 2020, [High-throughput CRISPR/Cas9 in maize](https://doi.org/10.1105/tpc.19.00934), The Plant Cell (online 25.02.2020, [doi:10.1105/tpc.19.00934](https://doi.org/10.1105/tpc.19.00934)); Patrice A Salomé, [A Roadmap Toward Large-Scale Genome Editing in Crops](https://doi.org/10.1105/tpc.20.00144), The Plant Cell (online 25.02.2020, [doi:10.1105/tpc.20.00144](https://doi.org/10.1105/tpc.20.00144)).

EASAC

Europäische Wissenschafts-Akademien fordern radikale Reformen der Regeln für genomeditierte Pflanzen

Die derzeitigen EU-Vorschriften über genetisch veränderte Organismen (GVO) sind nicht mehr zeitgemäß, warnen führende Wissenschaftler in einem neu veröffentlichten Kommentar des «European Academies Science Advisory Council» EASAC. Diese Dachorganisation bündelt die Expertise der nationalen Wissenschaftsakademien der EU Mitgliedsstaaten, Norwegen, dem Vereinigten Königreich und der Schweiz, um mit der vereinten Stimme der europäischen Wissenschaft unabhängigen fakten-basierten Rat zu den grossen europäischen Herausforderungen geben zu können.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler fordern eine radikale Reform der bestehenden rechtlichen Rahmenbedingungen für genomeditierte Pflanzen, und weisen auf die hohen gesellschaftlichen Kosten hin, wenn neue Genom-Editiertechniken nicht genutzt werden oder die Einführung zu langsam erfolgt. Angesichts der heutigen Herausforderungen wie der Lebensmittel- und Ernährungssicherheit für alle sowie der Bekämpfung der sozialen Ungerechtigkeit und des Klimawandels hätten die innovativen Züchtungsverfahren ein großes Potenzial zur Verbesserung der Gesundheit der Menschen und des Planeten. Der derzeitigen GVO-Klassifizierung fehle die wissenschaftliche Grundlage, die wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten fast 20 Jahre würden darin nicht berücksichtigt.

Die EASAC baut auf einer Stellungnahme führender deutscher Forschungsorganisationen vom Ende 2019 auf ([Point Nr. 211, Dezember 2019](#)). Konkret fordern die Experten, dass die EU die überkommene Definition für «gentechnisch veränderte Organismen» (GVO) überarbeitet. Genomeditierte Pflanzen ohne fremde Erbinformation, oder solche mit Kombinationen von genetischer Information, die auch in der Natur oder durch konventionelle Züchtungsmethoden vorkommen könnten, sollten nicht den restriktiven GvO-Bestimmungen unterstellt werden. Auch sollte die EU rechtliche Rahmenbedingungen entwickeln, bei denen die tatsächlichen Eigenschaften von Pflanzen oder Produkten reguliert würden, nicht die bei der Erzeugung eingesetzte Technologie. Die Sicherheitsbewertung müsste sich auf die weltweite wissenschaftliche Evidenzbasis stützen. Auch sei es entscheidend, dass die Forschung zu allen Aspekten der neuen molekularen Züchtungsmethoden unterstützt werde.

Quelle: [The regulation of genome-edited plants in the European Union](#), European Academies' Science Advisory Council (EASAC), März 2020; [Europäische Wissenschaftsakademien: Europäische Gesetzgebung über genetisch veränderte Organismen nicht mehr zeitgemäß](#), EASAC Medienmitteilung,

GVO-Freisetzung

BAFU bewilligt Freilandversuche mit gentechnisch verändertem pilzresistentem Mais

Das Bundesamt für Umwelt (BAFU) hat am 2. März 2020 einen Freisetzungsversuch der Universität Zürich mit gentechnisch verändertem Mais unter strengen Auflagen bewilligt. Die Maispflanzen tragen das Pilz-Resistenzgen *Lr34* aus Weizen, und hatten sich bereits in Treibhaus-

Versuchen als resistenter gegen Pilzerkrankungen herausgestellt. Die Versuche wurden für den Frühling 2019 bis Herbst 2023 beantragt, und sollen auf der «Protected Site» von Agroscope in Reckenholz / Zürich durchgeführt werden. Die Universität Zürich muss eine Reihe von Massnahmen ergreifen, um die Sicherheit für Mensch, Tier und Umwelt zu garantieren und um zu vermeiden, dass sich gentechnisch verändertes Material ausserhalb des Versuchsgeländes verbreiten kann.

Speziell müssen die männlichen Blüten der Maispflanzen (Fahnen) entfernt werden, um eine Freisetzung von Maispollen in die Umwelt zu verhindern. Damit wäre zwar kein biologisches Risiko verbunden. Imker aus der Umgebung des Versuchsfeldes hatten jedoch befürchtet, dass selbst winzige Pollenspuren im Bienenhonig den Honig unverkäuflich machen. Diese vom BAFU verfügte Auflage stellt einen erheblichen Eingriff in die Physiologie der Pflanze ein, und schmälert die Aussagekraft der Resultate.

An dem Bewilligungsverfahren waren neben dem BAFU das Bundesamt für Gesundheit (BAG), das Bundesamt für Landwirtschaft (BLW), das Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV), die Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit (EFBS), die Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH) sowie der Kanton Zürich (AWEL) beteiligt. Die öffentlich zugängliche, 45-seitige Verfügung des BAFU fasst die Rückmeldungen der beteiligten Ämter und Organisationen zusammen, ausserdem verschiedene Einsprachen und Stellungnahmen Externer sowie die Antwort der Antragstellerin darauf, und ermöglicht so einen Einblick in die komplexen Entscheidungsprozesse.

Quellen: [Streng kontrollierter Freisetzungsversuch mit gentechnisch verändertem Mais bewilligt](#), Bundesamt für Umwelt BAFU, 02.03.2020; [Verfügung B18003 vom 02.03.2020 \(PDF, 9 MB\)](#), BAFU, 02.03.2020.

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