

InterNutrition POINT

Aktuelles zur grünen Biotechnologie

Nr. 152
August 2014

Inhalt

- Ebola: Pflanzen produzieren aussichtsreichsten Wirkstoff-Kandidaten gegen verheerende ViruserkrankungS. 1*
- Reis: Anreicherung mit Resveratrol könnte Übergewicht vorbeugenS. 4*
- Biosicherheit: Das Ende eines Mythos – Bt Mais ohne nachteilige Auswirkungen auf die FlurfliegeS. 5*

Ebola



Tabakpflanzen im Labor als Produktionsstätte für Antikörper

Photo: © Kentucky BioProcessing

Ebola: Pflanzen produzieren aussichtsreichsten Wirkstoff-Kandidaten gegen verheerende Viruserkrankung

Ebola tobt in Westafrika. In den letzten Wochen hat die Zahl der Erkrankungen in Guinea, Liberia, Nigeria, und Sierra Leone dramatisch zugenommen, auch den Senegal hat die Seuche inzwischen erreicht. Die WHO berichtet von über 3000 bestätigten Krankheitsfällen, über 1500 Patienten sind bereits gestorben. Die tatsächliche Zahl der Erkrankten liegt wohl noch deutlich höher. Trotz intensiver Bemühungen, die Ausbreitung der Krankheit einzudämmen, ist ein Ende der Epidemie noch nicht abzusehen. Bisher gibt es weder eine vorbeugende Impfung gegen Ebola noch ein wirksames Medikament zur Behandlung Erkrankter. Hoffnung weckt eine Ende August 2014 vorgestellte Studie, in welcher der Antikörper-Cocktail zMapp an bereits an Ebola erkrankten Rhesusaffen getestet wurde. Während ohne Behandlung alle Versuchstiere starben, überlebten alle mit zMapp behandelten Tiere. zMapp wird in einem innovativen Verfahren mit Hilfe von Tabakpflanzen produziert.

Seit dem ersten bekannten Ebola-Ausbruch 1974 im Kongo flackern regelmäßig Infektionsherde in Afrika auf. Die Seuche löst Furcht und Schrecken bei der Bevölkerung aus, da ein Grossteil der Infizierten daran stirbt. Ausser einer Behandlung der Symptome existiert bisher keine spezifische Ebola-Therapie. Vielleicht gerade wegen der Gefährlichkeit der Erkrankung blieben die bisherigen Ausbrüche auf einige hundert Erkrankte beschränkt, da viele Infizierte rasch starben und so die Krankheit nicht weitergeben konnten. Die aktuelle Epidemie in Westafrika betrifft wesentlich mehr Personen, was damit zusammenhängen kann dass der Erregerstamm weniger tödlich zu sein scheint (etwa die Hälfte der aktuell Infizierten sterben). Dies kann eine Ausbreitung in der Bevölkerung begünstigen.

Da Ebola bisher keine grossen Bevölkerungskreise betraf, waren auch die Forschungsanstrengungen zur Entwicklung eines Impfstoffs oder einer Therapie aufgrund beschränkter Ressourcen überschaubar. Zum Teil wurden die Forschungsarbeiten von Organisationen des Militärs oder des Bevölkerungsschutzes unterstützt, da Ebola-Viren als Kandidaten für eine biologische Kriegsführung eingeschätzt wurden. Forschungseinrichtungen aus den USA und aus Kanada haben jetzt zusammengespant, und den vielversprechenden Antikörper-Cocktail zMapp zur Behandlung von Ebola vorgestellt. Bei dessen Entwicklung haben die Forscher das ganze Register der modernen Molekularbiologie gezogen.

Antikörper werden als Abwehrreaktion gegen eindringende Krankheitserreger vom Organismus gebildet, erkennen körperfremde Substanzen wie z. B. Viren oder Bakterien, und können dann an diese andocken und sie so inaktivieren. Im Fall einer akuten Infektion reicht die Zeit zur körpereigenen Produktion der spezifischen Antikörper jedoch oft nicht aus. In diesen Fällen ist es möglich, dem Patienten Antikörper mit Spezifität für den Krankheitserreger von aussen zuzuführen – die sogenannte passive Immunisierung. Im Fall von Ebola hatten die beteiligten Forscherteams verschiedene Antikörper gegen Komponenten des Ebolavirus zunächst in Mäusen produziert, und dann einzelne besonders erfolgversprechende Kandidaten als «monoklonale Antikörper» weiterentwickelt. Hierzu passten sie die Struktur der Mäuseantikörper an jene menschlicher Antikörper an, um Wirksamkeit und Verträglichkeit zu verbessern.

Anhand infizierter Versuchstiere wurden dann besonders erfolgversprechende Antikörper-Kombinationen erprobt. Die Forscher konnten zeigen, dass diese Antikörper-Cocktails auch Affen vor einer Ebola-Erkrankung schützen konnten, wenn sie gleichzeitig oder kurz nach der Infektion verabreicht wurden. In einem nächsten Schritt wurden die besten Komponenten des in Kanada entwickelten ZMAb-Cocktails und des US-amerikanischen MB-003 zu einem neuen, optimierten Gemisch ZMapp kombiniert, das aus drei verschiedenen Antikörpern besteht. Die weitere kommerzielle Entwicklung wird durch die kalifornische Biotechfirma LeafBio vorangetrieben.

Nun stellte sich die Frage, auf welche Weise grössere Mengen dieser Antikörper für weitere Tests produziert werden sollten. Die Forscher entschieden sich für einen relativ neuartigen Ansatz: die Produktion der Antikörper in Pflanzen. Dies hat den Vorteil, dass in relativ kurzer Zeit grössere Mengen mit hoher Qualität und zu günstigen Kosten hergestellt werden können. Sie verwendeten ein Verfahren, welches vor einigen Jahren durch das deutsche Biotech-Unternehmen Icon Genetics in Halle entwickelt wurde und als «Magniffection» bekannt wurde. Hierbei wird die Erbinformation für den Antikörper zunächst mit der genetischen Information eines Pflanzenvirus gekoppelt. Die Kombination wird mit Hilfe eines Pflanzen-Bakteriums (*Agrobacterium tumefaciens*) in Blätter der australischen Wildtabakart *Nicotiana benthamiana* eingeschleust. Dort wird das Pflanzenvirus aktiv, und beginnt sich stark in den Blättern zu vermehren – und multipliziert dabei gleichzeitig das eingeschleuste Antikörper-Gen. So werden die Pflanzenzellen vorübergehend zu effizienten Antikörper-Produktionsstätten.

Nach einigen Tagen werden die Tabak-Blätter geerntet, aufgeschlossen und die Antikörper daraus gewonnen. Für die Produktion von ZMapp arbeiteten die Forscher mit dem Unternehmen Kentucky BioProcessing in Owensboro (USA) zusammen, das auf die Verwendung von Pflanzen zur Produktion hochwertiger Substanzen spezialisiert ist. Hier werden die Tabakpflanzen in geschlossenen Gewächshäusern behandelt. Die Pflanzen werden in diesem Verfahren nicht dauerhaft gentechnisch verändert, sondern nur kurzfristig («transient») umprogrammiert.

Um die Wirksamkeit des in Tabakpflanzen produzierten Antikörper-Cocktails ZMapp zu testen, infizierten die Forscher 18 Rhesusaffen mit einer normalerweise tödlichen Virusdosis. Nach einigen Tagen, nachdem bei den Tieren bereits deutliche Krankheitssymptome aufgetreten waren, erhielten sie ZMapp als Injektion. Alle mit ZMapp behandelten Versuchstiere überlebten, während die unbehandelten Kontrolltiere eingingen. Die Wirksamkeit der

Behandlung nach Ausbruch der Krankheit ist ein besonders wichtiges Resultat, da bei einer Bekämpfung einer Ebola-Epidemie kaum die gesamte Bevölkerung einer Region, sondern nur bereits erkrankte Personen behandelt werden könnten. Wenn Symptome sichtbar werden hat sich das Virus bereits im Körper der Erkrankten stark vermehrt, was eine passive Immunisierung mit Antikörpern erschwert. Diese Versuchs-Resultate sind daher sehr ermutigend – es ist allerdings noch nicht geklärt, ob auch in Menschen eine ähnlich gute Wirkung zu beobachten wäre. Hierzu müssten umfangreiche Versuchsserien durchgeführt werden.

Die Forscher erklärten sich bereit, die wenigen nach den Tierversuchen noch verbliebenen ZMapp-Dosen kostenlos für eine experimentelle Erkrankung schwer erkrankter Menschen zur Verfügung zu stellen. Bislang erhielten sechs Patienten die experimentelle Behandlung. Zwei US-Bürger, die sich bei der Betreuung von Ebola-Erkrankten in Liberia infiziert hatten, erholten sich rasch von ihrer Krankheit, ebenso zwei liberianische Mitarbeiter des Gesundheitsdiensts. Andererseits verstarben ein spanischer Priester und ein liberianischer Arzt trotz ZMapp-Behandlung. Aufgrund der sehr kleinen Zahl der behandelten Patienten ist es allerdings noch nicht möglich, Aussagen zur Wirksamkeit von ZMapp bei Menschen zu machen. Auch war die eingesetzte Dosis möglicherweise zu niedrig, und der Beginn der Behandlung zu spät, um bei den verstorbenen Patienten eine Wirkung zu erzielen. Leider sind alle noch verfügbaren ZMapp-Vorräte im Moment aufgebraucht, so dass im Moment keine weiteren Behandlungen mehr erfolgen können.

Im Moment werden verschiedene Möglichkeiten geprüft, eine Produktion von ZMapp in grösserem Rahmen zu starten. Prinzipiell eignen sich Pflanzen-basierte Produktionssysteme für Antikörper, Impfstoffe oder weitere medizinische Wirkstoffe besonders gut dafür, auch einen grösseren Bedarf in überschaubarer Zeit zu befriedigen, da sich das Produktionsvolumen leicht durch den Anbau von mehr Pflanzen erhöhen lässt – im Gegensatz zu klassischen biotechnologischen Produktionsverfahren, wo die Produktion in sehr teuren und aufwändigen Bioreaktoren stattfindet. Zudem ist eine Produktion von Wirkstoffen in Pflanzen oft kostengünstiger als in Bioreaktoren. Im Jahr 2012 war als erstes rekombinantes Eiweiss aus Pflanzenzellen ein in Karottenzellen produzierter Wirkstoff gegen die Stoffwechsel-Krankheit Morbus Gaucher in den USA als Medikament zugelassen worden ([POINT 126, Mai 2012](#)), eine Reihe weiterer Medikamente und Impfstoffe aus Pflanzenbefinden sich in Entwicklung.

Quellen: Xiangguo Qiu et al. 2014, [Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp](#), Nature (in press 29.08.2014, DOI:10.1038/nature13777); James Pettitt et al. 2013, [Therapeutic Intervention of Ebola Virus Infection in Rhesus Macaques with the MB-003 Monoclonal Antibody Cocktail](#), Sci Transl Med 5, 199ra113 (DOI: 10.1126/scitranslmed.3006608); Gene Garrard Olinger et al. 2012, [Delayed treatment of Ebola virus infection with plant-derived monoclonal antibodies provides protection in rhesus macaques](#), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 109:18030–18035; Xiangguo Qiu et al. 2012, [Successful Treatment of Ebola Virus-Infected Cynomolgus Macaques with Monoclonal Antibodies](#), Sci Transl Med. 4, 138ra81 (DOI:10.1126/scitranslmed.3003876); Victor Klimyuk et al. 2014, [Production of Recombinant Antigens and Antibodies in Nicotiana benthamiana Using 'Magnification' Technology: GMP-Compliant Facilities for Small- and Large-Scale Manufacturing](#), Current Topics in Microbiology and Immunology (Plant Viral Vectors) 375:127-154; [Ebola 'Secret Serum': Small Biopharma, The Army, And Big Tobacco](#), Forbes.com, 05.08.2014; [Deutsche Biotechnologie gegen tödliche Epidemie: Hilfe aus Halle im Kampf gegen Ebola](#), Berliner Zeitung, 14.08.2014

Reis

Anreicherung mit Resveratrol könnte Übergewicht vorbeugen

Übergewicht ist in vielen Ländern der Erde verbreitet – sowohl sein Ausmass als auch seine Verbreitung nehmen weltweit zu. Die WHO rechnet mit einer Verdoppelung der gegenwärtigen Zahl von 1.6 Milliarden übergewichtiger Menschen in den kommenden Jahren. Da Übergewicht mit vielen chronischen Krankheiten einhergeht hat dies deutliche nachteilige Folgen für die Gesundheit. Eine medikamentöse Behandlung von Übergewicht hat oft deutliche unerwünschte Nebenwirkungen und ist selten nachhaltig. Als Alternative kommt eine Ergänzung der Nahrung mit physiologisch aktiven Substanzen in Frage.

Die Substanz Resveratrol, die sich in Trauben, Rotwein und Erdnüssen findet, hat eine positive Auswirkung auf den Fettstoffwechsel. Eine klinische Studie aus dem Jahr 2011 zeigte ähnliche körperliche Auswirkungen einer regelmässigen Resveratrol-Gabe als Nahrungs-Ergänzung wie bei einer Kalorien-Reduktion der Diät, verbesserte Blutwerte und einen niedrigeren Blutdruck. Allerdings entsprach die hierbei zugeführte Resveratrol-Menge über 10 Flaschen Wein am Tag.

Mit normaler Ernährung lassen sich physiologisch wirksame Resveratrol-Mengen nur schwer aufnehmen. Hier wäre eine Erhöhung des Resveratrol-Gehalts in Grundnahrungsmitteln ein Ansatz, welcher eine positive Auswirkung auf ein zu hohes Körpergewicht ohne Umstellung der Diät oder Verzicht auf Lebensmittel ermöglichen könnte.

Koreanische Forscher haben hier angesetzt, und den Resveratrol-Gehalt von Reis durch Einbau eines Biosynthesegens aus Erdnüssen gesteigert. Sie produzierten so eine Reissorte, welche in den Körnern eine ähnliche Konzentration des Wirkstoffes aufwies wie sie auch in gutem Rotwein vorkommt. Die Anbaueigenschaften oder die sonstige Zusammensetzung der Reissorte waren nicht verändert.

Um zu untersuchen, ob der Resveratrol-Reis tatsächlich positive Gesundheitsauswirkungen haben könnte, fütterten die Forscher Mäuse mit einer sehr fettreichen Diät, welche Übergewicht verursachte. Wenn ein Teil der Kohlenhydrate der Diät durch den Resveratrol-Reis ersetzt wurde, änderte sich nichts an der Nahrungsaufnahme. Die Tiere nahmen aber deutlich langsamer zu und ab einem gewissen Alter sogar leicht ab, nach 12 Wochen wiesen sie ein um 20% niedrigeres Körpergewicht als die Vergleichstiere auf. Zudem hatten sie einen geringeren Blutzucker- und niedrigeren Blutfettwert.

Die Autoren schlagen vor, dass der von ihnen entwickelte Resveratrol-Reis ein idealer Bestandteil der Ernährung werden könnte, um Übergewicht vorzubeugen oder sogar zu verringern – ohne Verzicht auf die gewohnte Diät oder sonstige Einschränkungen. Gerade in ärmeren Ländern wäre dies ein wirksamerer und ökonomischerer Ansatz als eine regelmässige Einnahme von Resveratrol-Kapseln. Es ist aber nicht klar, ob und wann die Forscher einen direkten Einfluss der von ihnen entwickelten Reissorte auf die menschliche Ernährung untersuchen wollen.

Quellen: So-Hyeon Baek et al. 2014, [Treatment of obesity with the resveratrol-enriched rice DJ-526](https://doi.org/10.1038/srep03879), Sci. Rep.4:3879 (DOI:10.1038/srep03879); So-Hyeon Baek et al. 2013, [Creation of Resveratrol-Enriched Rice for the Treatment of Metabolic Syndrome and Related Diseases](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057930). PLoS ONE 8(3): e57930 (DOI:10.1371/journal.pone.0057930)

Biosicherheit

Das Ende eines Mythos – Bt Mais ohne nachteiligen Auswirkungen auf die Florfliege

Im Jahr 1998, also vor 16 Jahren, erregten zwei wissenschaftliche Veröffentlichungen aus der Schweiz Aufsehen und Besorgnis: der insektenresistente Bt-Mais, der in jenem Jahr zum ersten Mal in grösserem Umfang in den USA angebaut wurde, solle schädlich für die nützlichen Florfliegen sein. Diese Nützlinge leisten einen wichtigen Beitrag zum biologischen Gleichgewicht in der Landwirtschaft, indem sie als räuberische Insekten viele Pflanzenschädlinge verzehren. Beeinträchtigungen der Florfliegen würden sich daher nachteilig auf die biologische Kontrolle von Schädlingen auswirken.

Im Schnellvorlauf zur Gegenwart: auf fast 50 Mio. ha weltweit werden gentechnisch veränderte Bt-Maissorten angebaut. Zahlreiche Forschungsprojekte aus verschiedenen Ländern haben im Labor und auf dem Feld mögliche nachteilige Auswirkungen von Bt-Mais auf Nicht-Ziel-Organismen untersucht, gerade auch auf die Florfliege. In vielen weiterführenden Untersuchungen konnten die Risiken für Nützlinge nicht bestätigt werden. Dennoch hält sich der Mythos der Schädlichkeit von Bt-Mais für die Florfliege hartnäckig, wird auf zahlreichen Websites gentech-kritischer Organisationen zitiert, und wurde auf dem politischen Parkett von Frankreich und Griechenland als Argument für nationale Verbote für den Bt-Maisanbau herangezogen.

Um einen Schluss-Strich unter die endlose Debatte zu setzen, haben Jörg Romeis und Kollegen vom Institut für Nachhaltigkeitswissenschaften der staatlichen Forschungsanstalt Agroscope zusammen mit Forschern aus den USA und aus China jetzt einen detaillierten Überblick zum Wissensstand zu Bt-Mais und Florfliegen gegeben. Sie analysieren jeden einzelnen Schritt der theoretisch zu einer Gefährdung führen könnte, und vergleichen ihn mit den vorhandenen Forschungs-Resultaten. Zwar nehmen sowohl Florfliegenlarven als auch die ausgewachsenen Insekten geringe Mengen des Bt-Protein mit der Nahrung auf (entweder aus Beutetieren die sich von Bt Mais ernähren oder aus Bt Mais Pollen). Dieses hat aber keine nachteiligen Auswirkungen auf die Tiere, auch nicht bei Mengen die deutlich über den im Feld beobachteten liegen. Unabhängig von diesen Laborbefunden konnte auch in einer Meta-Analyse von 13 Feldstudien kein Beleg dafür gefunden werden, dass Bt Mais die Häufigkeit von Florfliegen im Feld reduziert. Tatsächlich war die Florfliegen-Population in Feldern mit Bt-Mais, die nicht mit Insektiziden gespritzt werden mussten, höher als in konventionellen Feldern mit Insektizid-Behandlung.

In den ersten Studien von 1996 waren als Futter für Florfliegenlarven Raupen einer empfindlichen Schädlingsart verwendet worden, die nach Bt-Eiweiss-Verzehr langsam eingingen. Der beobachtete nachteilige Effekt auf Florfliegenlarven konnte auf die reduzierte Futterqualität zurückgeführt werden, direkte Effekte des Bt-Eiweiss oder gar eine Anreicherung in der Nahrungskette konnten ausgeschlossen werden. Die Autoren betonen anhand dieses Beispiels die Wichtigkeit der unabhängigen Überprüfung von Forschungsergebnissen sowie die Tatsache dass sich Resultate aus dem Labor oft nicht direkt auf die Situation im Feld übertragen lassen – Anzeichen für mögliche nachteilige Wirkungen von Bt-Pflanzen im Labor müssten anhand einer lückenlosen logischen Kette auf ihre Relevanz im Freiland geprüft werden.

Unter Federführung von Michel Meissle vom gleichen Agroscope-Institut

füllten die Forscher in einer zweiten Veröffentlichung mittels eigener experimenteller Arbeiten noch eine kleine Lücke in der Argumentationskette aus und untersuchten, ob Florfliegen-Larven durch Verzehr von Bt-Maispollen Schaden nehmen. Die Larven ernähren sich normalerweise von weichen Insekten, wie z. B. Blattläusen. Fehlen Alternativen, fressen sie zur Not auch Maispollen, auch wenn diese kein geeignetes Futter darstellen und keine komplette Entwicklung der Larven erlauben. Die Larven wurden während des ersten Larvenstadiums mit Maispollen gefüttert, und danach mit regulärem Futter. Bei diesen Versuchen zeigte sich kein Unterschied, gleich ob die Larven Bt-Maispollen oder den von konventionellen Sorten frassen.

Quellen: Michael Meissle et al. 2014, [Development of *Chrysoperla carnea* \(Stephens\) \(Neuroptera: Chrysopidae\) on pollen from Bt-transgenic and conventional maize](#), Scientific Reports 4:5900 (doi:10.1038/srep05900); Jörg Romeis et al. 2014, [The end of a myth—Bt \(Cry1Ab\) maize does not harm green lacewings](#), Front. Plant Sci.5 (in press 12 August 2014, doi:10.3389/fpls.2014.00391)

Kontakt und Impressum



POINT erscheint monatlich in elektronischer Form auf Deutsch und Französisch. Er fasst aktuelle Meldungen aus Forschung und Anwendung rund um die grüne Biotechnologie zusammen. Für ein kostenloses Abonnement (e-mail) können Sie sich auf unserer Website www.internutrition.ch anmelden, dort steht auch ein [Archiv](#) der vorherigen Ausgaben zur Verfügung. Wir freuen uns auf Ihre Fragen und Anregungen!

Text und Redaktion: [Jan Lucht](#)

scienceindustries, Postfach, CH-8021 Zürich

Telefon: 044 368 17 63

Homepage: www.internutrition.ch, e-mail: info@internutrition.ch

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