

InterNutrition POINT

Aktuelles zur grünen Biotechnologie

Nr. 166
November 2015

Inhalt

- Medikamente aus Pflanzen: Grünes Licht für klinische Phase-I-Studie mit erstem in Moos produzierten Pharma-Wirkstoff* S. 1
- Verwaiste Nutzpflanzen: Zerihun Tadele und Team von der Uni Bern erhalten SFIAR-Forschungspreis für die genetische Verbesserung von Tef* S. 3
- GRACE: Abschluss des EU-Projekts zur GVO-Risikoabschätzung* S. 4
- GVO-Tierre: US-Lebensmittelbehörde FDA lässt gentechnisch veränderten AquAdvantage Lachs zum Verkauf als Lebensmittel zu* ... S. 5

Medikamente aus Pflanzen



Physcomitrella-Moos im Bioreaktor

Photo ©: [Eva Decker / AG Ralf Reski](#), Universität Freiburg/Brsg.

Grünes Licht für klinische Phase-I-Studie mit erstem in Moos produzierten Pharma-Wirkstoff

Bei Moos denkt man eher an lauschige Waldspaziergänge als an die Pharma-Produktion. Tatsächlich bieten Moss-Pflanzen aber einige überzeugende Vorteile bei der Herstellung von Medikamenten. Die zuständige Aufsichtsbehörde hat jetzt in Deutschland die erste klinische Phase-I-Studie mit einem im Moos produzierten Wirkstoff, Agalsidase, bewilligt. Dieser soll Patienten mit der Fabry-Krankheit durch Enzym-Ersatztherapie helfen.

Die Fabry-Krankheit ist eine sehr seltene angeborene Stoffwechselstörung (etwa 1 – 5 betroffene Personen von 10'000), die auf einem Gendefekt beruht. Dieser führt zu einem Mangel des Enzyms Alpha-Galaktosidase, das für den Abbau und die Entsorgung bestimmter Zellmembran-Bestandteile verantwortlich ist. Dadurch kommt es zu einer Anhäufung dieser Substanzen in den Blutgefäßen, was heftige Schmerzen, Stoffwechselprobleme, Nieren-, Herz- und Nervenschäden verursachen kann. Die Lebensqualität der Patienten kann dadurch deutlich vermindert werden. Aufgrund der individuell sehr unterschiedlichen Symptome wird die korrekte Diagnose der Krankheit oft erst spät, nach vielen beschwerdereichen Jahren, gestellt.

Seit 2001 ist eine Enzym-Ersatztherapie verfügbar. Dabei erhalten die Patienten regelmässige Infusionen mit dem Enzym, das ihr Körper selber nicht in ausreichenden Mengen produzieren kann. Der Wirkstoff Agalsidase wird dafür in gentechnisch veränderten Wirbeltierzellen produziert. Das aufwändige Verfahren trägt zu den hohen Behandlungskosten bei. In der Regel führt die Therapie zu einer deutlichen Verbesserung bei den Symptomen, ist aber oft nicht völlig zufriedenstellen.

Als Alternative zur Pharma-Produktion in Bioreaktoren mit menschlichen Zellen oder solchen aus dem Hamster wurde vorgeschlagen, pflanzliche Zellen so anzupassen dass sie ein dem menschlichen Enzym möglich ähnliches Eiweiss produzieren. Pflanzenzellen sind einfacher und preisgünstiger zu kultivieren als Wirbeltier-Zellen, da sie weniger anspruchsvoll bei den Wachstumsbedingungen und –Medien sind. Auch besteht keine Möglichkeit der Verunreinigung durch Wirbeltier-Krankheitserreger bei der Produktion.

Warum aber ausgerechnet Moos als Produktions-Organismus? Von ent-

scheidender Bedeutung für die Wirksamkeit vieler biotechnologisch produzierter, pharmazeutisch wirksamer Eiweisse ist ihre Verknüpfung mit Zucker-Molekülen. Diese findet in Wirbeltierzellen und Pflanzenzellen unterschiedlich statt. Bei der Enzym-Ersatztherapie der Fabry-Krankheit wird die durch Transfusion zugeführte Agalsidase anhand der Zuckerreste durch die menschlichen Zielzellen erkannt und aufgenommen. In Zellen des gemeinen Blasenmützenmooses (*Physcomitrella patens*) können, anders als bei höheren Pflanzen, schon seit längerer Zeit gezielt Gene des Zuckerstoffwechsels modifiziert oder ausgeschaltet werden. Dies ermöglicht eine gezielte Anpassung der Zucker-Verknüpfungen bei den in Mooszellen produzierten Eiweissen.

Forscher der deutschen Greenovation Biotech GmbH pflanzten einer Mooszell-Linie mit für die menschliche Eiweissproduktion genetisch angepasstem Zucker-Stoffwechsel ein künstliches, für die Ablesung in Moos optimiertes Gen für die Produktion von Agalsidase ein. Die Pflanzenzellen wurden in transparenten Kunststoff-Beuteln kultiviert, und produzierten dort ein Eiweiss («Moss-aGal»), das in der Abfolge der Aminosäure-Bausteine des zentralen Gerüsts identisch zum menschlichen Enzym war. Die angehängten Zuckerreste waren viel uniformer als bei dem in tierischen Zellen produzierten herkömmlichen Enzym-Präparat. Reagenzglas-Versuche zeigten, dass das Enzym aus Moos in Zellen von Fabry-Patienten aufgenommen werden konnte, obwohl dessen Zuckerreste keine Phosphor-Bestandteile wie das tierische Produkt aufweisen. In Mäusen mit der Fabry-Krankheit bewirkte Agalsidase aus Moos und aus tierischen Zellen einen ähnlich guten Abbau der angestauten Zellmembran-Bestandteile, mit einer möglicherweise günstigeren Verteilung in die verschiedenen Organe. Diese Resultate lassen erwarten, dass die in Moos produzierte Agalsidase «Moss-aGal» auch in Fabry-Patienten für die Enzym-Ersatztherapie nützlich sein könnte – und vielleicht sogar bessere Eigenschaften als die bisher verfügbaren Präparate aufweisen könnte.

Als wichtigen Schritt für eine Untersuchung der Eigenschaften von «Moss-aGal» als Medikament in Menschen wurde jetzt vom deutschen Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als erstes in Moos produziertes Medikament die Durchführung einer klinischen Phase I Studie genehmigt. Diese hat zum Ziel, an einer grösseren Zahl freiwilliger gesunder Versuchspersonen die Verträglichkeit und Sicherheit des Wirkstoffes zu bestätigen, bevor dessen Wirksamkeit in Patienten geprüft und mit den herkömmlichen Präparaten verglichen wird.

Eine Medikamenten-Produktion in Mooszellen profitiert von der bekannten kompletten Genom-Sequenz von *Physcomitrella patens*, dessen leichter genetischer Anpassung durch gezielte Genveränderungen, einer zertifizierten GMP-Produktion («Good Manufacturing Practice») auch im grösseren Massstab in 500 l Wave-Bioreaktoren, und der auch mit anderen therapeutischen Eiweissen beobachteten hervorragenden Produkt-Homogenität. Einige dieser Produkte sind den klassisch mit tierischen Zellen hergestellten Eiweissen nicht nur ebenbürtig, sondern sogar in ihrer Qualität überlegen («biobettters»). Die Erfahrungen mit dieser Reihe von therapeutischen, in Moos produzierten Proteinen werden zeigen, in wie weit sich *Physcomitrella patens* als neue und sogar bessere Produktionsplattform für hochwertige Pharma-Wirkstoffe etablieren kann.

Nicht nur Moos, sondern auch andere Pflanzenarten werden zunehmend zur

Produktion von Medikamenten und Impfstoffen eingesetzt. Die frei zugängliche [Oktober-Ausgabe der Fachzeitschrift Plant Biotechnology Journal](#) erschien als Sonderausgabe zum Thema «Molecular Farming». Eine Reihe von Artikeln gibt einen Überblick zum aktuellen Stand der Entwicklung bei der Nutzung von Pflanzen als Produktionsstätte für Wirkstoffe. Der Bogen spannt sich dabei von essbaren Impfstoffen z. B. in Bananen über in Pflanzen produzierte Antikörper bis hin zu den Erfahrungen von kommerziellen Unternehmen der Pflanzen-Biotechnologie bei der Produkt-Entwicklung bis hin zur Markteinführung der ersten Produkte.

Quellen: [First moss-made drug](#), Nature Biotechnology 33:1122 (06.11.2015); Ralf Reski et al. 2015, [Moss-made pharmaceuticals: from bench to bedside](#), Plant Biotechnol J, 13: 1191–1198; [BfArM erteilt Greenovation grünes Licht zum Start der klinischen Phase-I Studie für moss-aGal, dem weltweit ersten in Moos produzierten Medikament](#), Greenovation Medienmitteilung, 14.09.2015; Jin-Song Shen et al. 2015, [Mannose receptor-mediated delivery of moss-made \$\alpha\$ -galactosidase A efficiently corrects enzyme deficiency in Fabry mice](#), Journal of Inherited Metabolic Disease (in print 27.08.2015, [doi:10.1007/s10545-015-9886-9](#)); [www.greenovation.com](#), Greenovation Biotech GmbH Website; [Plant Biotechnology Journal Volume 13, Issue 8 \(October 2015\), Special Issue: Molecular Farming](#) (open access).

Verwaiste Nutzpflanzen

Zerihun Tadele und Team von der Uni Bern erhalten SFIAR-Forschungspreis für die genetische Verbesserung von Tef

Die Zwerghirse Tef (*Eragrostis tef*) wächst als attraktive Zierpflanze in manchen Vorgärten. Dass Tef aber in einem Land der Welt eine wichtige Rolle für die Ernährung spielt, ist kaum bekannt: in Äthiopien pflanzen über sechs Millionen Kleinbauern Tef auf etwa 3 Millionen ha Land an und produzieren so ein Grundnahrungsmittel für über 70% der 80 Mio. Einwohner.

Tef ist sehr nahrhaft, die Pflanzen tolerieren auch ungünstige Klimabedingungen, und die Körner lassen sich lange Zeit ohne Qualitätsverlust lagern. Allerdings ist der Flächen-Ertrag sehr niedrig. Das liegt auch an den langen und schwachen Stängeln, die bei Wind und Regen leicht abknicken und so die Ernte schmälern. Eine Ertragssteigerung durch Düngung ist kaum möglich. Zwar steigt dadurch die Samen-Produktion, aber das höhere Gewicht und die noch längeren Stängel führen zu vermehrtem Abknicken der Pflanzen. Ein wichtiges Züchtungsziel ist daher die Entwicklung von Tef-Sorten mit verkürzten Halmen und dadurch höheren Erträgen. Da die Forschungskapazitäten des ostafrikanischen Landes beschränkt sind und Tef ausserhalb Äthiopiens wirtschaftlich kaum eine Rolle spielt, gibt es keine grossen Züchtungsprogramme – Tef gilt als verwaiste Nutzpflanze (engl. «orphan crop»).

Ein Forscherteam an der Universität Bern unter Leitung des äthiopischen Forschers Zerihun Tadele und mit finanzieller Unterstützung durch die Universität, die Syngenta Stiftung für nachhaltige Landwirtschaft und SystemsX.ch hat sich im Jahr 2006 der Herausforderung gestellt, Tef-Pflanzen mit verbesserten Eigenschaften zu entwickeln. Die Wissenschaftler arbeiten dabei eng mit dem Ethiopian Institute of Agricultural Research in Ethiopia (EIAR) zusammen. Neben robusten, kleinwüchsigen Pflanzen sollen dabei auch solche mit verbesserter Dürretoleranz gezüchtet werden. Ein Problem dabei: mit klassischer Züchtung können nur bereits vorhandene Pflanzen-Eigenschaften neu kombiniert werden, aber keine neuen Eigenschaften entwickelt werden.

Da es bei Tef keine natürlich vorkommenden Zwergsorten gab und gentechnische Veränderungen wegen des hohen Regulierungsaufwands nicht in

Frage kamen, setzten die Forscher die ganze Trickkiste der molekularen Pflanzenzüchtung ein. Mit erbgutverändernden Chemikalien produzierten sie ungerichtete Mutationen, und suchten dann im Hochdurchsatz-Verfahren (TILLING) nach Veränderungen in Kandidatengenomen, die die Wuchsform beeinflussen könnten. Dabei liessen sie sich von Informationen aus anderen Getreidearten leiten. Um möglichst viele relevante Tef-Gene zu identifizieren, entschlüsselten sie auch die komplette DNA-Sequenz der Zwerghirse. Mutationen in potentiell relevanten Genen wurden dann auf ihre Auswirkungen auf den Pflanzenwuchs geprüft, und durch Kreuzungen mit nicht mutagenisierten Sorten unter Verwendung molekularer Marker isoliert.

Durch eine Kombination verschiedener high-tech-Verfahren konnten so Kandidaten-Pflanzen mit niedrigerem Wuchs oder auch Dürre-Toleranz gefunden werden. Diese Eigenschaften wurden anschliessend in Äthiopien in verschiedene, an die lokalen Gegebenheiten angepasste Landsorten eingekreuzt und in verschiedenen Landesteilen auf dem Versuchsfeld geprüft, mit hervorragenden Resultaten und guter Akzeptanz durch die Bauern. Nach Abschluss der Feldersuche sollen die verbesserten Tef-Sorten allen Kleinbauern verfügbar gemacht werden.

Für ihre Verdienste für die Züchtung von Tef Sorten mit verbesserten agronomischen Eigenschaften wurden Zerihun Tadele und sein Team am 25. November 2015 mit dem SFIAR Award 2015 ausgezeichnet, der jährlich durch das Schweizer Forum für internationale Agrarforschung (Swiss Forum for International Agricultural Research, SFIAR) vergeben wird.

Die Forscher halten es für möglich, mit den neuen Sorten den Tef-Ertrag von gegenwärtig jährlich 4.5 Mio. t auf 6 Mio. t zu steigern. Diese Zunahme entspricht ungefähr dem jährlichen Getreideimport Äthiopiens – die Einführung der neuen Sorten können also voraussichtlich einen deutlichen Beitrag für die Selbstversorgung des Landes mit Nahrungsmitteln leisten. Hierdurch sowie durch die verbesserte Forschung, Ausbildung und Zusammenarbeit öffentlicher und privater Institutionen sollen die Lebensbedingungen für die Subsistenz-Landwirte der Region nachhaltig verbessert werden.

Quellen: [SFIAR Award 2015](#), Swiss Forum for International Agricultural Research website; [Tef Improvement Project: Promoting Research and Development of an African Understudied Crop](#), SFIAR project description; [Tef Improvement Project](#), University of Bern; Gina Cannarozzi et al. 2014, [Genome and transcriptome sequencing identifies breeding targets in the orphan crop tef \(Eragrostis tef\)](#), BMC Genomics 15:581

GRACE

Abschluss des EU-Projekts zur GVO-Risikoabschätzung

Zwischen Juli 2012 und November 2015 beteiligten sich 17 Projektpartner aus 13 Ländern an dem von der Europäischen Kommission geförderten Projekt GRACE (GMO Risk Assessment and Communication of Evidence). Dabei wurden auch unter Einbeziehung externer Anspruchsgruppen Strategien zur Risikoabschätzung für GVO untersucht, und Belege für positive und mögliche nachteilige Auswirkungen von GVO gesammelt.

Die GRACE-Abschlussstagung führte Forscher aus 20 Ländern vom 9.-10.11.2015 nach Potsdam, wo die Resultate des Projekts präsentiert und ausgiebig diskutiert wurden. Im Rahmen der Arbeiten wurden 90-tägige Fütterungsexperimente an Ratten mit der gentechnisch veränderten Mais-sorte MON810 durchgeführt. Diese praktischen Versuche erbrachten keine zusätzlichen Sicherheits-Erkenntnisse, die nicht bereits vorher durch die Analyse der Zusammensetzung der MON810-Maissorte bekannt waren.

Auch eine Verlängerung der Fütterungsperiode auf ein Jahr führte zu keinen nachteiligen Auswirkungen auf die Tiere, und zu keinen neuen Erkenntnissen. Nach Ansicht der Forscher lassen sich die vorgeschriebenen Fütterungsversuche mit GVO im Interesse des Tierwohls daher nicht rechtfertigen. In Fällen wo sich die Zusammensetzung einer neuen GVO-Nutzpflanze deutlich von den Ausgangssorten unterscheidet sollte dagegen auch in Zukunft nicht auf Fütterungsversuche verzichtet werden, auch wenn verschiedene Alternativen zu Tierversuchen einen zunehmenden Beitrag für die Risikoabschätzung liefern können. Die Projekt-Resultate werden in der [CADIMA-Datenbank](#) öffentlich zugänglich gemacht.

In einem zweiten Projekt-Modul wurden verbesserte Methoden zur Synthese von wissenschaftlichen Belegen zu Auswirkungen von GVO auf Umwelt, Gesundheit und sozio-ökonomische Entwicklungen erarbeitet. Systematische Reviews können dabei zuverlässigere Schlussfolgerungen ermöglichen, da sie das gesamte verfügbare Wissen berücksichtigen.

Die jetzt abgeschlossenen Forschungsarbeiten werden durch noch laufende Projekte, wie das französische [GMO90plus-Programm](#) (3- und 6-monatige Fütterungsversuche mit GVO-Maissorten MON810 und NK603) sowie das EU-Projekt [G-TwYST](#) (3-, 12- und 24-monatige Fütterungsversuche mit GVO-Mais NK603) weiter ergänzt.

Quellen: [Final results and recommendations of the EU research project GRACE](#), GRACE Website, November 2015; [GRACE Final Conference Presentations](#) (PDF download, 239 pg.); GRACE (GMO Risk Assessment and Communication of Evidence) Website [www.grace-fp7.eu](#); CADIMA database [www.cadima.info](#) (Central Access Database for Impact Assessment of Crop Genetic Improvement Technologies); Christian Kohl et al. 2015, [Can systematic reviews inform GMO risk assessment and risk management?](#), Front. Bioeng. Biotechnol. (online 12 August 2015, [doi:10.3389/fbioe.2015.00113](#))

GVO-Tiere

US-Lebensmittelbehörde FDA lässt gentechnisch veränderten AquAdvantage Lachs zum Verkauf als Lebensmittel zu

Am 19. November 2015 hat die US-Behörde für Lebensmittelsicherheit dem kanadischen Unternehmen AquaBounty Technologies die Verkaufsbewilligung für eine gentechnisch veränderte Lachssorte erteilt, und damit eine neue Runde in der Diskussion um GVO-Nahrung eingeläutet. Es handelt sich um die weltweit erste Zulassung für ein gentechnisch verändertes Wirbeltier als Lebensmittel.

Die AquAdvantage-Lachssorte entstand durch Einbau eines Wachstumshormon-Gens aus dem Königslachs in den Atlantischen Lachs, unter Kontrolle durch ein Promoter-Element aus dem Kaltwasser-Fisch Meeresdickkopf. Dieses Genkonstrukt steht nicht wie bei Wildtyp-Lachsen unter jahreszeitlicher Temperaturkontrolle, sondern ist dauernd aktiv. Die Fische, die in geschlossenen Anlagen gezüchtet werden, sind daher bereits mit 16-28 Monaten ausgewachsen, gegenüber 36 Monaten bei unveränderten Atlantischen Lachsen. Neben dem Zeitgewinn bei der Aufzucht benötigen die gentechnisch veränderten Fische 25% weniger Nahrung, und sind damit extrem gute Futter-Verwerter: während Rinder 8 kg Futter in 1 kg Körpergewicht umsetzen und Schweine hierfür 3 kg Futter benötigen, reicht für die eine AquAdvantage Lachse ein einziges Kilo Futter für eine Gewichtszunahme von 1 kg aus. Sie sparen daher erhebliche Ressourcen bei der Produktion ein.

Der erste Zulassungsantrag für die gentechnisch veränderte Lachssorte war bereits vor über 20 Jahren gestellt worden. Da es sich aber um eine neuar-

tige Lebensmittelkategorie handelte gab es lang andauernde Diskussionen um die Lebensmittelsicherheit und mögliche ökologische Risiken der schnellwachsenden Lachse.

Aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Informationen hat die FDA entschieden, dass AquAdvantage Lachse sich nicht in ihrer Lebensmittel-Qualität von herkömmlichen Fischen unterscheiden, und daher keine Gefahr für Konsumenten darstellen. Die Lachse sollen in geschlossenen Systemen produziert werden, aus denen ein Entweichen durch mehrere physische Barrieren verhindert wird. Zudem sind die Zuchtfische steril, selbst bei einem ungeplanten Entkommen in das Meer sollte eine Fortpflanzung oder Kreuzung mit natürlichen Lachs-Populationen nicht möglich sein. Die Produktion der Fisch-Brut erfolgt in Kanada, die Aufzucht in einer hermetisch geschlossenen Anlage in Panama. Die FDA-Bewilligung umfasst nur den Import der AquAdvantage-Lachse in die USA, nicht deren Produktion im Inland

Da sich das Fleisch der gentechnisch veränderten Lachse nicht von jenem herkömmlicher Fische unterscheidet, sieht die FDA keinen Grund dafür, eine verbindliche GVO-Kennzeichnung vorzuschreiben, da diese keine zusätzliche Information über die Produkteigenschaften liefert. Die Behörde erkennt jedoch den Wunsch vieler Konsumenten an, auch etwas über verwendete Produktionsmethoden zu erfahren. Daher schlägt die FDA freiwillige Kennzeichnungsmöglichkeiten vor – sowohl für Produzenten herkömmlicher, nicht gentechnisch veränderter Lachse als auch für Produkte aus AquAdvantage Fischen.

Sowohl in der EU als auch in der Schweiz müssen Lebensmittel aus GVO grundsätzlich entsprechend gekennzeichnet werden, unabhängig davon ob sie sich von gentechnisch unveränderten Produkten unterscheiden. Weder für den AquAdvantage-Lachs noch für ein anderes gentechnisch verändertes Tier wurde jedoch bisher ein Antrag für eine Nutzung als Lebensmittel eingereicht. In der Schweiz wäre die Herstellung oder der Verkauf von gentechnisch veränderten Fischen als Lebensmittel sogar gesetzlich verboten: «Gentechnisch veränderte Wirbeltiere dürfen nur für Zwecke der Forschung, Therapie und Diagnostik an Menschen oder Tieren erzeugt und in Verkehr gebracht werden» (Paragraph 9, Gentechnik-Gesetz GTG).

Quellen: [FDA Has Determined That the AquAdvantage Salmon is as Safe to Eat as Non-GE Salmon](#), FDA Consumer updates, 19.11.2015; [AquAdvantage Salmon Fact Sheet](#); US FDA; [AquAdvantage Salmon](#), U.S. Food and Drug Administration approval documents; [aquabounty.com](#), company website; [Draft Guidance for Industry: Voluntary Labeling Indicating Whether Food Has or Has Not Been Derived From Genetically Engineered Atlantic Salmon](#), US FDA, 24.11.2015.

Kontakt und Impressum



POINT erscheint monatlich in elektronischer Form auf Deutsch und Französisch ([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](#) an – und 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