

POINT Newsletter

Aktuelles zur grünen Biotechnologie

Nr. 220
Oktober 2020

Inhalt

<i>Nobelpreis: Auszeichnung für die Entwicklerinnen der CRISPR/Cas9 Genschere</i>	S. 1
<i>Forschung und Entwicklung: CRISPR/Cas9 für die Züchtung krankheitsresistenter Nutzpflanzen</i>	S. 2
<i>Praktische Anwendung: Zahlreiche genomeditierte Nutzpflanzen in der Pipeline auf dem Weg zum Markt</i>	S. 3
<i>Argentinien: Weltweit erste Anbauzulassung für trockentoleranten HB4-Weizen</i>	S. 5

Nobelpreis



Die Nobelpreis-medaille

Auszeichnung für die Entwicklerinnen der CRISPR/Cas9 Genschere

Am Anfang stand die Untersuchung eines primitiven Immunsystems, mit dem sich Bakterien gegen die Infektion durch Viren schützen können. Zahlreiche Forscherinnen und Forscher hatten über Jahre in der Grundlagenforschung die Komponenten des Systems identifiziert, und nach und nach ihr Zusammenspiel aufgeklärt. Am Ende stand die höchste wissenschaftliche Auszeichnung: am 7. Oktober 2020 hat die Königlich Schwedische Akademie der Wissenschaften den Nobel-Preis für Chemie an Emmanuelle Charpentier (Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin) und an Jennifer A. Doudna (University of California, Berkeley, USA) «für die Entwicklung einer Methode zur Genomeditierung» verliehen. Die beiden Preisträgerinnen teilen sich die mit 10 Mio. Schwedischen Kronen dotierte Auszeichnung zu gleichen Teilen – das erste Mal überhaupt, dass zwei Frauen den Preis gemeinsam erhalten.

CRISPR/Cas9 ist ein System, das in Varianten in verschiedenen Bakterienarten gefunden wird. Es besteht aus kurzen, sich wiederholenden DNA Abschnitten (CRISPR, «*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*») im bakteriellen Erbgut, sowie aus einem Eiweiss (Cas9, «*CRISPR associated protein*»), welches sich durch kurze von dem CRISPR Abschnitt abgeleiteten RNA Fragmenten programmieren lässt, die Erbsubstanz DNA ganz spezifisch an bestimmten Stellen zu schneiden. Für die Bakterien dienen die CRISPR Sequenzen als molekulares Gedächtnis an vorhergegangene Infektionen durch ein Virus – falls sie erneut von dem Virus attackiert werden, können sie dessen genetischen Fingerabdruck abrufen, und ihr Cas9 Eiweiss so programmieren, dass das Viren-Erbgut geschnitten wird. Dadurch wird das Virus inaktiviert, und die Bakterien werden vor Infektion geschützt.

Charpentier und Doudna hatten nicht nur entscheidende Beiträge für das Verständnis des bakteriellen CRISPR/Cas9 Abwehrsystems geleistet, sondern waren einen entscheidenden Schritt weitergegangen: in einer bahnbrechenden Veröffentlichung im Jahr 2012 zeigten sie mit ihren Teams, dass sich das System einfach programmieren lässt, um die Erbsubstanz von Organismen an fast beliebigen Positionen zu spalten. Innerhalb weniger Monate wurde das neue molekularbiologische Werkzeug von immer mehr

Forschergruppen eingesetzt. Was zuvor entweder gar nicht oder nur mit grossem Aufwand möglich war, wurde mit dem CRISPR/Cas9 Systems für Forscher auf der ganzen Welt zugänglich: die gezielte Veränderung des Erbguts von Lebewesen an Ort und Stelle, die Genom-Editierung («Genome Editing»). Es stellte sich heraus, dass das CRISPR/Cas9 System fast universell anwendbar ist. Ausserdem wurde das System technologisch rasch weiterentwickelt, so dass es immer präziser wird und immer neue Möglichkeiten zur gezielten Erbgutveränderung bietet.

Die Verfügbarkeit des breit verwendbaren, technisch einfachen, schnellen und preisgünstigen CRISPR/Cas9 Verfahrens zur Genomeditierung von Mikroorganismen, Tieren und Pflanzen hat zu einem ungeahnten Entwicklungsschub sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der praktischen Anwendung bei der gezielten Veränderung des Erbguts geführt. So werden innerhalb von kurzer Zeit neue Nutzpflanzen mit verbesserten Merkmalen, wie z. B. Krankheitsresistenz, entwickelt. In der industriellen Biotechnologie werden die genetischen Eigenschaften von Mikroorganismen zur Produktion von wertvollen Substanzen massgeschneidert. Auch in der Medizin spielt das Genome Editing eine immer wichtigere Rolle, bei der Erforschung der Grundlagen von Erkrankungen, aber auch in der Therapie, z. B. bei der somatischen Gentherapie von schweren Erkrankungen wie der Sichelzellanämie. Wie alle neuen Technologien ermöglicht auch CRISPR/Cas9 auch Anwendungen, die umstritten oder unerwünscht sind – hier ist ein breiter gesellschaftlicher Dialog erforderlich, um die erforderlichen Rahmenbedingungen zu schaffen.

Die Entwicklung des CRISPR/Cas9 Systems hat auch wieder einmal die Bedeutung der Grundlagenforschung unterstrichen – die Arbeiten zur Erforschung eines spezialisierten bakteriellen Immunsystems lieferten die Grundlagen für die Entwicklung des schärfsten Werkzeugs für die Genomchirurgie, welches jetzt allgemein zur Verfügung steht und derart breite Anwendung findet, dass die Entwicklerinnen Charpentier und Doudna dafür hochverdient mit dem Nobelpreis geehrt wurden.

Quellen: [The Nobel Prize in Chemistry 2020](#), Press release, The Royal Swedish Academy of Sciences, 07.10.2020; [Popular information: Genetic scissors: a tool for rewriting the code of life \(pdf\)](#) and [Scientific Background: A tool for genome editing \(pdf\)](#); The Royal Swedish Academy of Sciences, 07.10.2020; [Chemie-Nobelpreis für die Entwicklung der Genschere Crispr/Cas9](#), NZZ.ch, 07.10.2020

Forschung und Entwicklung

CRISPR/Cas9 für die Züchtung krankheitsresistenter Nutzpflanzen

Pflanzenkrankheiten, hervorgerufen durch Bakterien oder Viren, verursachen laut FAO weltweite Ernteverluste von 20 % - 50 %. Ärmere Weltregionen, die auf eine ausreichende Nahrungsproduktion besonders angewiesen sind, sind dabei besonders betroffen. Pflanzenschutzmittel können verbreitet Erträge sichern, allerdings steht ihr Einsatz vermehrt in der Diskussion. In vielen Regionen gibt es Bestrebungen, ihren Einsatz soweit möglich einzuschränken. Der Anbau krankheitsresistenter Nutzpflanzensorten könnte hierzu einen Beitrag liefern – allerdings sind solche Sorten nicht breit verfügbar, ihre klassische Züchtung ist langwierig und nicht immer von Erfolg gekrönt.

Innovative Züchtungsverfahren wie das Genome Editing, z. B. mit dem CRISPR/Cas9-System, bieten hier Möglichkeiten, um vergleichsweise schnell zu Sorten mit verbesserten Eigenschaften zu gelangen, wie mehrere aktuelle Übersichtsartikel in der Fachliteratur berichten. In der Natur hat sich die

CRISPR/Cas9-Genschere entwickelt, um Bakterien gegen eindringende Viren zu schützen. Dieselbe Strategie ist auch in Pflanzen möglich: man kann ihnen ein CRISPR/Cas9 System einbauen, das so programmiert ist, dass infizierende Pflanzenviren geschnitten und so inaktiviert werden. Das funktioniert zum Beispiel bei Kartoffeln gegen das Potato Virus Y (PVY), bei Tomaten gegen das Tomato Yellow Leaf Curl Virus (TYLCV), und bei Gerste gegen Wheat Dwarf Virus (WDV).

Eine andere Strategie schaltet mittels Genome Editing – oft mit CRISPR/Cas9 - Pflanzengene aus, welche für die Infektion durch den Erreger erforderlich sind, oder verändert deren Ablesung. Hierdurch können zum Beispiel die durch Fusarienpilze verursachte Ährenfusariose oder auch der Mehltaubefall bei Weizen verhindert werden, die bakterielle Fleckenkrankheit und der Echte Mehltau bei Tomaten, sowie eine grosse Zahl von Reis-Krankheiten durch Pilze, Bakterien oder Viren. Auch die Entwicklung pilzresistenter Weintrauben oder von Apfelbäumen mit reduzierter Anfälligkeit gegen die Bakterienkrankheit Feuerbrand ([POINT 208, September 2019](#)) wurden beschrieben.

Ein wesentlicher Vorteil der gezielten Genomeditierung ist der deutliche Zeitgewinn im Vergleich zu klassischer Kreuzungszüchtung oder auch zur herkömmlichen ungerichteten Mutagenese durch Chemikalien oder Strahlung. Hierbei entstehen zahlreiche unerwünschte und schädliche Mutationen, welche durch langwierige Kreuzungsschritte entfernt werden müssen, was bei der präzisen Mutagenese durch CRISPR/Cas9 oder ähnliche Verfahren nicht erforderlich ist.

Quellen: Dirk Schenke & Daguang Cai 2020, [Applications of CRISPR/Cas to Improve Crop Disease Resistance: Beyond Inactivation of Susceptibility Factors](#), iScience 23:101478; A. M. Anthony Johnson et al. 2020, [GM Crops for Plant Virus Resistance: A Review](#). In: Kavi Kishor P.B., Rajam M.V., Pullaiah T. (eds) Genetically Modified Crops. Springer, Singapore; Shakeel Ahmad et al. 2020, [CRISPR/Cas9 for development of disease resistance in plants: recent progress, limitations and future prospects](#), Briefings in Functional Genomics 19:26–39

Praktische Anwendung

Zahlreiche genomeditierte Nutzpflanzen in der Pipeline auf dem Weg zum Markt

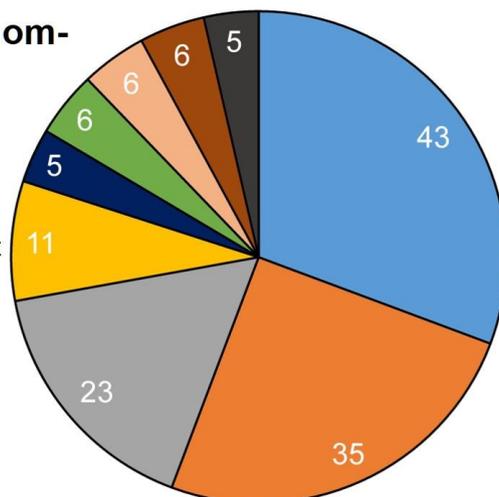
Die Genomeditierung mit CRISPR/Cas9 oder ähnlichen Verfahren erleichtert und beschleunigt die Entwicklung von Pflanzen mit verbesserten Eigenschaften für Landwirte, Verarbeiter und Konsumenten. Obwohl die innovativen Züchtungsverfahren erst seit wenigen Jahren verfügbar sind, bewegt sich eine zunehmende Zahl von genomeditierten Pflanzen aus der Forschungs- und Entwicklungsphase durch die Zulassung in Richtung Markt.

Bereits seit 2018 werden in den USA genomeditierte Sojapflanzen mit einer gesünderen Ölzusammensetzung angebaut. Im Jahr 2020 wurde die Anbaufläche auf 40'000 ha vergrössert, das Öl wird als Premium-Produkt inzwischen auch direkt an Konsumenten vertrieben. Zahlreiche weitere marktorientierte Nutzpflanzen, deren Entwicklung weit fortgeschritten ist, werden in der Fachliteratur oder in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen beschrieben. Ein Forscherteam um Ralf Wilhelm und Thorben Sprink vom deutschen Julius Kühn-Institut, dem Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzen, haben jetzt eine aktualisierte Übersicht in der Fachzeitschrift «Frontiers in Plant Science» veröffentlicht ([Menz 2020](#)). Sie identifizierten bis Juni 2019 insgesamt 140 genomeditierte Nutzpflanzen, die sie als «marktorientiert» einstufen.

Eigenschaften von 140 genom- editierten Nutzpflanzen

(Menz et al. 2020)

- Agronomische Eigenschaften
- Qualitätseigenschaften
- Schädlings- und Krankheitsresistenz
- Herbizidtoleranz
- Stresstoleranz (Umwelt)
- Zierpflanzen
- Verbesserte Züchtung
- Mehrfache Eigenschaften
- Industrie-Anwendungen



Der Grossteil der beschriebenen Pflanzen wurde mit dem CRISPR/Cas9-System verändert. Andere, früher verwendete und aufwändigere Verfahren (TALENs, ZFN, ODM) verlieren zunehmend ihre Bedeutung. Die Autoren der dazugehörigen Veröffentlichungen stammen aus 25 Ländern, wobei China (101 Publikationen) deutlich vor den USA (78), Japan (17), Deutschland und Frankreich (je 7) führt. Die meisten Entwicklungen betreffen Reis (81) und Tomaten (26), gefolgt von Mais (25), Weizen (14), Kartoffeln (14) und Soja (12). Insgesamt lagen Berichte über 41 verschiedene Pflanzenarten vor. Das Spektrum der veränderten Eigenschaften reicht von verbesserten agronomischen und Qualitäts-Eigenschaften über Schädlings- und Krankheitsresistenz, Herbizidtoleranz, verbesserter Stresstoleranz (Klima) und diverse weitere Kategorien (siehe Abbildung).

Die frei zugängliche Veröffentlichung beschäftigt sich auch umfassend mit dem globalen regulatorischen Umfeld für genomeditierte Pflanzen. Hier gibt es je nach Weltregion grosse Unterschiede. Ein grosses Problem dabei ist, dass die Gentechnik-Gesetzgebung in vielen Fällen entstand, lange bevor die innovativen Züchtungsverfahren wie die Genomeditierung verfügbar wurden. Die gesetzlichen Grundlagen sind daher auf vor allem auf transgene Produkte mit zusätzlich eingeführten Gensequenzen aus anderen Organismen ausgerichtet, was der Stand der Technik vor knapp 50 Jahren war. Die präzisen, punktförmigen Veränderungen durch Genome Editing, die auch in der Natur spontan entstehen können, werden nur unzureichend durch die herkömmliche Definition für einen «gentechnisch veränderten Organismus» erfasst. Mehrere Länder, vor allem auf den amerikanischen Kontinenten, haben seit 2017 daher angepasste Regelungen entwickelt. Diese sehen in der Regel keine GVO-Einstufung für Produkte ohne eingeführte fremde Erbinformation vor, während in Europa restriktive Regelungen alle Produkte des Genome Editings als GVO klassifizieren und so fast unüberwindbare Zulassungshürden aufbauen.

Die Geschwindigkeit, mit der genomeditierte Nutzpflanzen weltweit entwickelt werden, nimmt stetig zu. In den USA wird aktuell etwa eine neue Pflanze pro Tag den Behörden zur Beurteilung vorgelegt. In den ersten 18 September-Tagen 2020 erhielten 17 verschiedene genomeditierte Organismen, zum Grossteil Nutzpflanzen, vom US Landwirtschaftsministerium USDA die Bestätigung, dass diese nicht als gentechnisch veränderte Organismen (GVO) eingestuft werden und daher ohne Auflagen in die Umwelt gebracht werden dürfen. Darunter befinden sich Kiefern mit stärkerer CO₂-Fixierung

zur Bindung von Treibhausgasen, Mais mit verbessertem Ertrag und höherer Qualität, Raps mit einer günstigeren Nährstoff-Zusammensetzung sowie Soja mit höherem Eiweiss- und Ölgehalt. Die Anfragen der Züchtungsorganisationen sowie die Antworten des USDA sind im Rahmen des «*Am I regulated*»-Prozesses öffentlich einsehbar. In den USA werden genomeditierte Organismen ohne fremde Erbinformation – im Gegensatz zu Europa - nicht als GVO betrachtet. Die liberalen Regelungen haben dort zu einem Innovationsboost im Bereich der Pflanzenzüchtung geführt.

Quellen: [Calyxt Achieves 2020 Soybean Contracted Acreage Goal of 100,000 Acres](#), Calyxt media release, 07.02.2020; Jochen Menz et al. 2020, [Genome Edited Crops Touch the Market: A View on the Global Development and Regulatory Environment](#), Front. Plant Sci. 11:586027 ([Supplementary Table: Market-oriented genome editing applications](#)); [Regulated Article Letters of Inquiry](#), USDA - APHIS Animal and Plant Health Inspection Service Website;

Argentinien

Weltweit erste Anbauzulassung für trockenoleranten HB4-Weizen

Der zunehmende Klimawandel stellt Landwirte weltweit vor grosse Herausforderungen. Schwankende und oft ausbleibende Niederschläge können zu grossen Ernteeinbussen führen. Die Entwicklung klimatoleranterer Nutzpflanzen ist daher ein entscheidendes Züchtungsziel, um die globale Nahrungsversorgung langfristig zu sichern. Dem argentinischen Züchtungsunternehmen Bioceres ist es nun gelungen, eine trockenolerante Weizensorte zu entwickeln. Diese erhielt im Oktober 2020 die Anbauzulassung durch das argentinische Landwirtschaftsministerium. Sie ist eine der weltweit ersten gentechnisch veränderten Weizensorten überhaupt, die für den kommerziellen Anbau freigegeben wurde und vermutlich bald den Weg auf die Äcker findet.

Sonnenblumen sind im Vergleich zu anderen Nutzpflanzen sehr anpassungsfähig, auch an Dürrebedingungen. Grundlagenforscher untersuchen daher schon lange die dabei beteiligten Mechanismen. Dabei stellte sich heraus, dass der Transkriptionsfaktor HB4, ein Steuerelement welches die Ablesung von hunderten anderer Pflanzengene regelt, eine wichtige Rolle spielt. Ein Forscherteam von der staatlichen argentinischen Forschungsorganisation CONICET unter Leitung von Raquel Lía Chan konnte 2005 zeigen, dass die gentechnische Übertragung von HB4 aus Sonnenblumen in die Modellpflanze Arabidopsis zu einer verbesserten Dürretoleranz führt. Um das Potential dieser Entdeckung auch in Nutzpflanzen auszuloten, taten sich die Grundlagenforscher mit dem Saatzuchtunternehmen Bioceres zusammen. HB4 wurde in Soja- und Weizenpflanzen eingeführt, und konnte auch hier eine höhere Widerstandsfähigkeit gegen Trockenheit bewirken.

HB4-Sojasorten wurden in Argentinien im Jahr 2015 zugelassen ([POINT 163, Juni 2015](#)), ihr Anbau ist inzwischen auch in den USA, Brasilien und Paraguay bewilligt. Diese Pflanzen zeigen unter Dürrebedingungen deutlich höhere Erträge als herkömmliche Sojasorten.

Auch für Weizen wurden transgene HB4-Sorten entwickelt, und über mehr als 10 Jahre in Freilandversuchen in vielen Anbauregionen mit unterschiedlichen klimatischen Bedingungen getestet. Es zeigte sich, dass die Weizenerträge der gentechnisch veränderten HB4-Sorten um durchschnittlich 6% höher lagen als die der unveränderten Sorten. Besonders eindrucksvoll wurde der Produktivitätsvorsprung in heissen Regionen mit geringen Niederschlägen, hier betrug er bis zu 20%. Ausser der verbesserten Trockenoleranz zeigten die Pflanzen keine anderen agronomischen Auffälligkeiten.

Der sparsamere Umgang der Weizen-Pflanzen mit der limitierten Ressource Wasser ermöglicht auch, innerhalb einer Anbausaison auf demselben Acker zuerst Weizen und danach Soja anzubauen («double cropping»). So kann die verfügbare Fläche effizienter zur Nahrungsmittelproduktion genutzt werden. Da in Argentinien der Anbau in vielen Regionen pfluglos erfolgt und dadurch mehr Kohlenstoff im Boden fixiert wird, ergibt sich zusätzlich noch eine Reduktion des CO₂-Ausstosses und damit ein positiver Effekt auf die Treibhausgasproduktion. Damit bieten die trockenoleranten HB4 Weizensorten nicht nur Produktivitätsvorteile für die Landwirte, sondern unterstützen auch eine ressourcenschonendere und nachhaltigere Landwirtschaft und reduzieren den Flächendruck auf biodiversitätsreiche Naturgebiete.

Argentinien ist der grösste Weizen-Produzent Südamerikas. In Vorbereitung auf die kommerzielle Einführung des HB4-Weizens haben Landwirte in den letzten Jahren bereits auf etwa 7000 Hektaren Saatgut der neuen Sorten produziert. Die Markteinführung in Argentinien, welche jetzt durch die Anbau-Zulassung des Landwirtschaftsministeriums ermöglicht wurde, soll erfolgen sobald die Import-Bewilligung durch Brasilien vorliegt, welches einen Grossteil der Weizenproduktion in Argentinien aufkauft. Auch für die USA, Uruguay, Paraguay und Bolivien laufen Importzulassungs-Gesuche, für Australien, Russland, und ausgewählte Länder in Asien und Afrika werden Gesuche vorbereitet.

Quellen: Fernanda Gabriela González et al. 2020, [An Interdisciplinary Approach to Study the Performance of Second-generation Genetically Modified Crops in Field Trials: A Case Study With Soybean and Wheat Carrying the Sunflower HaHB4 Transcription Factor](#), Front. Plant Sci.11:178; [Argentina First in the World to Approve Drought Tolerant HB4® Wheat](#), ISAAA Crop Biotechnology Update, 14.10.2020; [Bioceres Crop Solutions Corp. Announces Regulatory Approval of Drought Tolerant HB4® Wheat in Argentina](#), Bioceres Media release, 08.10.2020; HB4®Drought technology White Paper, Bioceres, October 2020; [Trockentoleranter Gentechnik-Weizen: Zulassung für den Anbau in Argentinien](#), Transgen.de, 13.10.2020

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