



POINT NEWSLETTER NR. 224 – FEBRUAR 2021

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Pflanzenzüchtung

Blitzschnelle Domestizierung von Wildreis durch «Genome Editing» 2

Gentherapie

Behandlungserfolg schwerer erblicher Blutkrankheiten mit CRISPR/Cas9 3

Industrielle Biotechnologie

Bioplastik aus Cyanobakterien 4

Forschung Schweiz

Sieben Jahre Freilandversuche mit Gentech-Pflanzen auf der «Protected Site» 5

Gentech-Moratorium

Anpassung des Gesetzesrahmens für neue Technologien gefordert 6

Blitzschnelle Domestizierung von Wildreis durch «Genome Editing»

Der weiter steigende globale Nahrungsbedarf bei immer schwierigeren klimatischen Bedingungen stellt die Pflanzenzüchtung vor grosse Herausforderungen. Schrittweise, kleine Verbesserungen durch klassische Züchtungsansätze reichen nicht mehr aus, um mit der zunehmenden Nachfrage Schritt zu halten. Es wurde daher vorgeschlagen, neuartige Nahrungspflanzen mit deutlich verbesserten Eigenschaften als Ergänzung zu den bereits verfügbaren Nutzpflanzenarten zu entwickeln. Die Verfügbarkeit innovativer Züchtungsverfahren lässt diese Möglichkeit in greifbare Nähe rücken.

Reis ist Grundnahrungsmittel für etwa die Hälfte der Weltbevölkerung, daher fallen Verbesserungen bei der Reis-Produktivität besonders ins Gewicht. Das Erbgut von Kultur-Reispflanzen besteht aus zwei Chromosomensätzen (je einen von beiden Eltern), die Pflanzen werden als diploid bezeichnet. Viele wichtige Nutzpflanzen, wie Weizen, Zuckerrohr und Erdbeeren sind polyploid und haben mehr als zwei Chromosomensätze. Dies trägt zu kräftigerem Wuchs und einer höheren Widerstandsfähigkeit bei, vor allem wenn sich die Chromosomensätze unterscheiden. Dies erhöht die genetische Vielfalt im Erbgut. Allerdings existiert keine einfache Möglichkeit, eine etablierte diploide Reis-Sorte in eine polyploide Sorte umzuwandeln.

Ein grosses Forscherteam aus China hat daher einen alternativen Ansatz gewählt. Sie identifizierten die tetraploide Wildreisart *Oryza alta* mit vier Chromosomensätzen, die vor langer Zeit durch Hybridisierung von zwei unterschiedlichen Reissorten entstanden war. Diese Pflanzen sind robust und kräftig, aber es fehlen ihnen viele der wichtigen Eigenschaften, die Kulturreisarten im Lauf der Domestizierung erworben haben. Dazu gehören kompakter Wuchs, die Form der Ähren, grosse Körner, die nach der Reife nicht zu Boden fallen, und die Reisqualität.

Die Forscher wählten eine besonders gut für moderne Züchtungsansätze und verschiedene Labormethoden geeignete Variante von *Oryza alta* aus, PPR1 («polyploid rice»). Sie erstellten das genetische Inventar der Pflanzen durch Sequenzierung ihres Erbgutes. Dabei stellten sie fest, dass die Wildreissorte über etwa 20'000 Gene verfügt, die keine unmittelbare Entsprechung in Kulturreisarten haben, darunter viele Resistenzgene gegen Krankheiten. Dies lässt eine grössere genetische Flexibilität bei der Anpassung an verschiedene Umweltbedingungen erwarten. Ausserdem konnten Unterschiede in mehreren für die Domestizierung wichtigen Genen gefunden werden.

Mit einer ganzen Batterie der neuen Verfahren zur Genomedierung (CRISPR/Cas9, Base Editing, Multiplex Editing) passten die Wissenschaftler sechs agronomisch besonders relevante PPR1-Wildreis-Gene so an, dass sie domestizierten Kulturreisarten entsprechen. So erhielten sie in kurzer Zeit tetraploide Reispflanzen, welche wichtige Eigenschaften den etablierten Kulturreisarten aufweisen. Damit konnten sie die ursprüngliche Domestizierung von Reis über einen Zeitraum von etwa 10'000 Jahren im Schnelldurchlauf nachvollziehen.

Bevor der neue PPR1-Reis als neue Pflanzenart eine Rolle für die Versorgung der Menschheit spielen kann, sind noch grosse Anstrengungen erforderlich. So sollen weitere genetische Veränderungen die optimale Anpassung der Pflanzen an verschiedene Anbauregionen erleichtern. Die Forscher konnten aber einen mit den heute verfügbaren Methoden gangbaren Weg aufweisen, um das Spektrum der menschlichen Grundnahrungsmittel mit einer neuen Kulturpflanzenart zu erweitern.

Quellen: Hong Yu et al. 2021, [A route to de novo domestication of wild allotetraploid rice](#), Cell (online 03.02.2021, doi:10.1016/j.cell.2021.01.013); Caixia Gao 2021, [Genome engineering for crop improvement and future agriculture](#), Cell (online 12.01.2021, doi:10.1016/j.cell.2021.01.005)

Behandlungserfolg schwerer erblicher Blutkrankheiten mit CRISPR/Cas9

Mutationen im menschlichen *HBB*-Gen für den roten Blutfarbstoff Hämoglobin lösen ernste Erbkrankheiten aus. Die Beta-Thalassämie ist eine Blutarmut, die in schweren Fällen mit lebenslangen Infusionen von roten Blutkörperchen behandelt werden muss, und jährlich etwa 60'000 Menschen neu betrifft. Eine bekannte Mutation löst die Sichelzellerkrankung aus, bei der sich rote Blutkörperchen verformen und verklumpen. Das führt zu äusserst schmerzhaften, zum Teil lebensbedrohlichen Durchblutungsstörungen. Eine direkte Behandlung für die etwa 300'000 neu Betroffenen pro Jahr existiert nicht.

Jetzt wurden erstmals die Resultate eines gentherapeutischen CRISPR/Cas9-Ansatzes im angesehenen *New England Journal of Medicine* veröffentlicht. Im Rahmen klinischer Versuche in den USA, in Kanada und Europa unter Begleitung durch ein grosses Ärzteteam wurden dabei mehrere Patienten mit der CTX001™-Gentherapie des Schweizer Unternehmens CRISPR Therapeutics und des US Unternehmens Vertex behandelt. Die bisherigen Resultate geben Anlass zu grossen Hoffnungen.

Den Patienten wurden ihre eigenen Blutstammzellen mit dem Gendefekt entnommen. Im Reagenzglas erfolgte dann die Genomeditierung mit CRISPR/Cas9. Dabei wurde allerdings nicht versucht, den *HBB*-Gendefekt zu reparieren, das wäre nur mit der Schneidefunktion der Nuklease schwierig. Stattdessen wurde die Funktion des *BCL11A*-Gens durch eine gezielte Spaltung des Erbmaterials ausgeschaltet. Das Produkt dieses Gens unterdrückt die Produktion des fetalen Hämoglobins, das nach der

Geburt des Menschen durch das adulte Hämoglobin ersetzt wird.

Der Verlust der *BCL11A*-Funktion in den Blutstammzellen führt zur Reaktivierung der Produktion des fetalen Hämoglobins, welches die Funktion des durch den erbten Gendefekt beeinträchtigten roten Blutfarbstoffs übernehmen kann. Die genomeditierten Blutstammzellen wurden anschliessend in den Patienten gegen die Zellen mit der defekten Hämoglobin-Version ausgetauscht, vermehrten sich dort und begannen, rote Blutkörperchen mit funktionierendem fetalem Hämoglobin zu produzieren. Nach dem belastenden Stammzell-Austausch besserte sich der Zustand der Patienten deutlich. Ihre schweren Krankheits-symptome waren verschwunden, und kehrten auch nach 16 – 20 Monaten nicht zurück. Dies führte zu einer enormen Verbesserung der Lebensqualität, wie Victoria Gray berichtet: «Es ist besser, als ich es mir hätte vorstellen können. Ich habe das Gefühl, dass ich jetzt tun kann, was ich will».

In der Fachzeitschrift werden die Resultate für je einen Patienten mit Beta-Thalassämie oder der Sichelzellerkrankung beschrieben. Mittlerweile wurde die Behandlung von 19 oder mehr Patienten begonnen, für mindestens zehn liegen schon ermutigende Zwischenresultate vor.

Quellen: Haydar Frangoulet al. 2021, [CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and \$\beta\$ -Thalassemia](#), *New England Journal of Medicine* 384:252-260; [CRISPR Therapeutics and Vertex Present New Data for CRISPR/Cas9 Gene-Editing Therapy, CTX001™](#), 05.12.2020; [1st Patients To Get CRISPR Gene-Editing Treatment Continue To Thrive](#), National Public Radio NPR, 15.12.2020; Panagiotis Antoniou et al. 2021, [Base and Prime Editing Technologies for Blood Disorders](#). *Front. Genome Ed.* 3:618

Bioplastik aus Cyanobakterien

Plastik ist aus unserem Alltag nicht mehr wegzudenken. Ob als Werkstoff, Dämmmaterial, Textilfaser oder Verpackungsmaterial – fast überall sind wir davon umgeben. Allerdings werden Kunststoffe trotz vieler hervorragender Eigenschaften zunehmend auch kritisch beurteilt. Viele von ihnen sind in der Umwelt nur schwer abbaubar, und können sich so zum Beispiel in den Weltmeeren anreichern. Auch wird ein Grossteil der Kunststoffe aus Erdöl hergestellt. Sowohl bei der Verbrennung als auch bei einer Zersetzung gelangt so fossiler Kohlenstoff in die Atmosphäre, und trägt zur Klimaerwärmung bei.

Biobasierte Kunststoffe können hier einen wichtigen Beitrag zu mehr Nachhaltigkeit leisten. Die Vermeidung fossiler Rohstoffe schont das Klima, und die Eigenschaften neuer Kunststoffe lassen sich massschneidern, so dass sie nach Erfüllung ihrer Aufgabe einfach recycelt oder in der Umwelt abgebaut werden können. Polyhydroxyalkanoate (PHA) sind eine Klasse von Biopolymeren, die zunehmend Interesse finden. Hierbei handelt es sich um natürliche Polyester. Zu ihnen gehört das biologisch abbaubare Polyhydroxybutyrat (PHB), das ähnliche Eigenschaften wie der Kunststoff Polypropylen aufweist. PHB wird aktuell durch Fermentation von pflanzlichen Rohstoffen durch spezielle Bakterien gewonnen, kann aber aufgrund seines hohen Preises ausser in Nischenmärkten nicht mit erdölbasierten Kunststoffen konkurrieren.

Forschende von der Universität Tübingen (D) unter Leitung von Professor Karl Forchhammer haben jetzt einen vielversprechenden Ansatz präsentiert, um PHB in hoher Ausbeute mit Hilfe von Cyanobakterien (Blaualgen) zu produzieren. Diese bilden von Natur aus geringe Mengen von PHB als Speichersubstanz, aber viel zu wenig, um wirtschaftlich interessant zu sein. Eine gründliche Analyse der Stoffwechselvorgänge in den Cyanobakterien ermöglichte den Wissenschaftlern jetzt, gezielte genetische Veränderungen einzuführen, um die

PHB-Ausbeute in den Zellen deutlich zu steigern.

Zum einen entfernten sie das Regulator-Protein PirC durch Ausschaltung des dazugehörigen Gens. PirC drosselt die PHB-Synthese, ohne PirC wird sozusagen eine Bremse für die Biokunststoff-Synthese gelöst. Zusätzlich wurden noch zwei Gene aus *Cupriavidus necator*-Bakterien in die Cyanobakterien eingeschleust, welche ebenfalls die PHB-Produktion stimulieren. Unter geeigneten Wachstumsbedingungen produzierten diese genetisch veränderten Cyanobakterien grosse Mengen an PHB, und reicherten bis zu 81% ihres Eigengewichts davon an – der höchste Gehalt des Biopolymers, der je für Cyanobakterien beschrieben wurde.

Ein wesentlicher Vorteil der Produktion in Cyanobakterien ist, dass diese mit Hilfe der Photosynthese Lichtenergie zur Umwandlung von Kohlendioxyd zu organischer Materie verwenden können. Sie können nur mit Wasser, CO₂, Sonnenlicht und anorganischen Nährstoffen Bioplastik produzieren. Pflanzliche Rohstoffe, wie bei der herkömmlichen Produktion durch Fermentation, sind nicht mehr erforderlich – damit fällt auch die mögliche Konkurrenz zwischen der Verwendung von Pflanzen als Lebensmittel und als Rohstoff für die Kunststoffproduktion weg.

Bis zu einer industriellen PHB-Produktion im grossen Massstab müssen noch viele Faktoren optimiert werden. Die hier präsentierten Resultate zeigen aber deutlich das grosse Potential der Cyanobakterien für eine nachhaltige industrielle Produktion von Bioplastik auf.

Quellen: [Cyanobakterien könnten die Plastikindustrie revolutionieren](#), Medienmitteilung Universität Tübingen, 02.02.2021); Tim Orthwein et al. 2021, [The novel PII-interactor PirC identifies phosphoglycerate mutase as key control point of carbon storage metabolism in cyanobacteria](#), PNAS 118(6):e2019988118; Moritz Koch et al. 2020, [Maximizing PHB content in *Synechocystis* sp. PCC 6803: a new metabolic engineering strategy based on the regulator PirC](#), Microb Cell Fact 19:231 (2020)



Krautfäuleresistente cisgene Kartoffeln mit Wildkartoffel-Resistenzgenen und anfällige herkömmliche Sorte im Agroscope-Freilandversuch (Photo: Susanne Brunner)

FORSCHUNG SCHWEIZ

Sieben Jahre Freilandversuche mit Gentech-Pflanzen auf der «Protected Site»

Auf etwa 13 % der weltweiten Ackerfläche wachsen gentechnisch veränderte Nutzpflanzen, sie sind in manchen Ländern seit Jahrzehnten zu einer Selbstverständlichkeit in der Landwirtschaft geworden. Auch in der Grundlagen- und anwendungsorientierten Forschung gehören Freilandversuche mit gentechnisch veränderten Pflanzen ausserhalb Europas zur Routine. Allein in den USA wurden 2020 etwa 350 derartige Versuche gemeldet. Im Gegensatz dazu ist die Zahl angemeldeter Freisetzungversuche in der EU aufgrund ungünstiger politischer Rahmenbedingungen von über 100 im Jahr 2009 auf gerade einmal fünf im Jahr 2020 zurückgegangen.

Die Schweiz mit ihrem langen forschungspolitischen Horizont möchte sich dagegen von den globalen Entwicklungen der Pflanzenforschung und- Züchtung nicht völlig abkoppeln, und bietet ihren Forschenden eine europaweit einzigartige Infrastruktur an: die «Protected Site» an der staatlichen Forschungsanstalt Agroscope am Standort Reckenholz. Auf etwa drei

Hektaren können dort unter strengen Sicherheitsvorkehrungen Freilandversuche mit gentechnisch veränderten Pflanzen durchgeführt werden. So wird sowohl die Umwelt gegen eine unerwünschte Ausbreitung von Versuchsorganismen geschützt, als auch die Forschungsfreiheit durch einen Schutz vor Störungen der wissenschaftlichen Arbeiten durch Vandalen. Die Protected Site nahm ihren Betrieb im Jahr 2014 auf. In der Zeitschrift «Agrarforschung Schweiz» geben die Agroscope-Forscherinnen Susanne Brunner, Jörg Romeis, Andrea Patocchi und Roland Peter jetzt einen Überblick über sieben Jahre Freilandversuche mit gentechnisch veränderten Pflanzen (GVP).

Bereits 1991 und 1992 fanden die ersten Feldversuche mit GVP in der Schweiz statt, mit virusresistenten Kartoffeln in Changins. Seither wurden in der Schweiz verschiedene Freisetzungversuche durchgeführt, aber leider wiederholt durch technologie-kritische Vandalen beschädigt. In der EU waren solche Angriffe ein Grund für

den starken Rückgang von Freilandversuchen mit GVP, da die Budgets von Grundlagenforschenden in der Regel nicht ausreichen, um aufwändige Schutzmassnahmen zu finanzieren. In der Schweiz bestand der politische Wille, die Forschungsfreiheit zu schützen, und das Parlament bewilligte 2012 die erforderlichen Finanzmittel für den Aufbau und Betrieb der Protected Site. Dort finden Wissenschaftler seit 2014 günstige Arbeitsbedingungen vor, und können sich auf ihre Arbeiten konzentrieren. Agroscope stellt den Schutz der Versuchsfelder, die agronomische Betreuung, die fachliche Koordination und die Kommunikation gegenüber der Öffentlichkeit sicher. Dabei spielt die eigene Website www.protectedsite.ch eine wichtige Rolle.

Nach Inbetriebnahme der Protected Site wuchs die Zahl der Freisetzungsversuche rasch, und seit 2017 laufen parallel vier Versuche mit unterschiedlichen Kulturen und Fragestellungen. Bis auf einen Versuch mit Winterweizen mit erhöhtem Ertragspotential ging es dabei immer um Untersuchungen zur Verbesserung der Krankheitsresistenz von Pflanzen. So wurden Mehltauresistenz bei Sommerweizen, Feuerbrandresistenz bei Apfelbäumen, und seit 2020 auch Pilzresistenz von Mais und Gerste durch den Einbau eines Weizen-Resistenzgens untersucht.

Eindrucksvolle Resultate ergaben Versuche zur Krautfäule-resistenz bei Kartoffeln. Resistenzgene aus Wildkartoffeln

führten hier zu einem weitgehenden Schutz gegen Infektion mit dem Erreger *Phytophthora infestans*, auf einen Einsatz von Fungiziden konnte bei den cisgenen Kartoffeln weitgehend verzichtet werden (siehe Foto auf Seite 5).

Trotz der guten, von Agroscope bereitgestellten Infrastruktur verlangen Freilandversuche mit GVP für die Forschenden einen grossen administrativen Aufwand. Anträge für neue Versuche sind umfangreich (ca. 80 Seiten) und erfordern fast ein halbes Jahr Arbeit. Auch ist der Ablauf des Bewilligungsverfahrens schwer voraussehbar, oft kommt es zu unerwarteten Verzögerungen. Das erschwert die Planung der Forschungsarbeiten deutlich.

Dennoch stellen die Forschungsmöglichkeiten an der Protected Site eine wichtige Voraussetzung dar, um GVP unter Praxisbedingungen zu untersuchen – sowohl agronomische Eigenschaften als auch Aspekte der Biosicherheit können im Labor nur unzureichend geprüft werden. So können auch Kompetenzen der Schweiz auf diesem Gebiet erhalten und weiter ausgebaut werden. Es ist damit zu rechnen, dass in der Zukunft auch Grundlagenforschung mit genomeditierten Pflanzen auf der Protected Site stattfinden wird.

Quellen: Susanne Brunner et al. 2021, [Protected Site: Sieben Jahre Freilandforschung mit gentechnisch veränderten Pflanzen](#), Agrarforschung Schweiz 12:9–15; «Protected Site»: [Standort für Feldversuche mit gentechnisch veränderten Pflanzen](#), www.protectedsite.ch, Agroscope

GENTECH-MORATORIUM

Anpassung des Gesetzesrahmens für neue Technologien gefordert

Im November 2020 hatte der Schweizer Bundesrat vorgeschlagen, das aktuell geltende Zulassungs-Moratorium für den Anbau gentechnisch veränderte Pflanzen ein viertes Mal zu verlängern, diesmal bis Ende 2025. Eine entsprechende Vorlage wurde bis zum 25. Februar 2021 in die Vernehmlassung geschickt ([POINT 221. November 2020](#)). Zugleich möchte der Bundesrat auch den Geltungsbereich des

Moratoriums erweitern. Neu soll es auch für alle mit neuen Züchtungsverfahren wie der Genomeditierung entwickelte Pflanzen gelten. Deren rechtliche Einordnung ist aktuell nicht eindeutig geklärt.

Verschiedene Organisationen haben ihre Stellungnahme zu der Vorlage bei Redaktionsschluss bereits veröffentlicht. **scienceindustries** betont die Chancen der

neuen Technologien wie der Genomeditierung, auch für Gebiete ausserhalb der Landwirtschaft. Die Verlängerung des Gentech-Moratoriums bis 2025 wird entschieden abgelehnt, weil dadurch Innovationen für eine nachhaltigere Landwirtschaft blockiert werden, z. B. die Entwicklung krankheitsresistenter Nutzpflanzen. Zugleich wird die Anpassung der rechtlichen Rahmenbedingungen für neue gentechnische Verfahren an den wissenschaftlichen Fortschritt gefordert, um die Chancen der neuen Technologien auch für die Schweiz nutzbar zu machen.

economiesuisse unterstreicht, dass die Moratoriums-Verlängerung wissenschaftlich nicht gerechtfertigt sei, und lehnt sie ab. Ein Moratorium würde die notwendigen zukunftsweisenden rechtlichen Anpassungen im Bereich der Gentechnik weiter verzögern. Die Rahmenbedingungen für innovative genetische Technologien müssten jetzt geregelt werden.

Der **Schweizer Bauernverband SBV** begrüsst eine Verlängerung des Moratoriums, denn damit könne das Erfolgsmodell der gentechnikfreien Schweizer Landwirtschaft auch in Zukunft gelebt werden. Er fordert allerdings, die offenen Fragen zur Regulierung der neuen Züchtungsverfahren zu klären, da diese auch Chancen bieten könnten.

Die **Eidgenössische Kommission für Konsumentenfragen EKK** begrüsst eine Moratoriumsverlängerung, um die Positionierung der EU abzuwarten. Die EKK empfiehlt jedoch, die Diskussion um die Chancen und Risiken der Gentechnik in der Öffentlichkeit zu fördern und die Anliegen der Bevölkerung zu klären. Die Unterstellung

neuer gentechnischer Verfahren unter das bisherige Gentechnikrecht entbehre einer rechtlichen Grundlage, daher solle der Bundesrat den rechtlichen Status von neuen gentechnischen Verfahren klären.

Die **Grünliberalen** fordern eine differenzierte Regelung: während sie eine Moratoriumsverlängerung für klassische Formen der Gentechnik unterstützen, sollen neue Methoden des Genome Editing nicht mehr dem Gentech-Moratorium unterstellt, sondern separat reguliert werden.

Es fällt auf, dass es zu der Frage der Moratoriumsverlängerung verschiedene Positionen mit unterschiedlichen Argumenten gibt. Weitgehende Einigkeit scheint jedoch darin zu bestehen, dass für die neuen gentechnischen Verfahren möglichst bald geeignete rechtliche Rahmenbedingungen ausgearbeitet werden sollten, um Rechtssicherheit zu schaffen. Bereits 2018 hatte der Bundesrat differenzierte, dem Risiko angepasste Regelungen für neue Technologien angekündigt, bisher aber immer noch keine Vorschläge dazu präsentiert. Die Rückmeldung zur Vernehmlassung erteilen hier einen klaren Arbeitsauftrag.

Quellen: [GVO-Anbau: Bundesrat will Moratorium verlängern](#), Medienmitteilung des Bundesrats, 11. 11. 2020; [Erläuternder Bericht zur Änderung des Gentechnikgesetzes](#) (Entwurf November 2020); [Gentech-Moratorium: Technologieverbote verhindern Chancen](#), scienceindustries Medienmitteilung, 24.02.2021; [scienceindustries Stellungnahme zur Verlängerung des Gentech-Moratoriums](#), 24.02.2021; [economiesuisse Stellungnahme \(Gentech-Moratorium\)](#), 15.02.2021; [Schweizer Bauernverband SBV Stellungnahme](#), 26.01.2021; [Eidgenössische Kommission für Konsumentenfragen EKK \(Stellungnahme\)](#), 28.01.2021; [Grünliberale Stellungnahme \(Moratorium\)](#) 24.02.2021

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 mail-Abonnement [hier klicken](#) oder e-mail an die Redaktion. 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