



POINT NEWSLETTER NR. 226 – APRIL 2021

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Ernährung

«Golden Rice» bewährt sich auf den Feldern in Bangladesch und auf den Philippinen 2

Medikamente

Innovative Biotech-Wirkstoffe zum Wohl der Patienten 3

Nachhaltigkeit

Riechstoff-Produktion mit modernen biotechnologischen Verfahren 4

Reiszüchtung

Resistenz gegen Fäule und Streifenkrankheit durch CRISPR/Cas 5

Grundlagenforschung

Schweizer Freilandversuche mit pilzresistentem Weizen werden erweitert 6

«Golden Rice» bewährt sich auf den Feldern in Bangladesch und auf den Philippinen

Der Mangel an Vitamin A ist in vielen Entwicklungsländern verbreitet, und hängt oft mit Armut und zu einseitiger Ernährung zusammen. Er führt zu Beeinträchtigungen der Sehkraft und zu schweren Gesundheitsstörungen, jährlich erblinden oder sterben Hunderttausende von Kindern daran.

Im Jahr 2000 erzielten Pflanzenbiologen um Prof. Ingo Potrykus von der ETH Zürich und Prof. Peter Bayer von der Universität Freiburg /Brsg. einen wissenschaftlichen Durchbruch mit grossem Potential für die Verbesserung der Gesundheit in Entwicklungsländern. Sie entwickelten transgene Reispflanzen mit Stoffwechselgenen aus anderen Organismen, die in ihren Körnern Provitamin A anreicherten. Die goldene Farbe führte zum Namen «Golden Rice».

Durch weitere Verbesserungen mit Unterstützung durch Industriepartner konnte der Provitamin A-Gehalt in den Körnern in den folgenden Jahren weiter gesteigert werden, so dass der Reis beim Verzehr wahrscheinlich einen deutlichen Beitrag zu einer ausreichenden Vitaminversorgung und zur Verhinderung von Mangelkrankungen leisten könnte. Das Saatgut soll Kleinbauern dazu kostenlos zur Verfügung gestellt werden.

Der Weg des «Golden Rice» auf die Felder war aber lang und mühsam, auch aufgrund des erbitterten Widerstands von Umweltorganisationen, die Gefahren für Mensch und Umwelt befürchteten. Trotzdem wurden die Arbeiten stetig vorangetrieben, federführend dabei ist das «International Rice Research Institute» IRRI auf den Philippinen. Der erhöhte Provitamin A-Gehalt wurde in zahlreiche lokal angepasste Reissorten eingekreuzt.

Jetzt haben Forschende aus den Philippinen und aus Bangladesch die Resultate ihrer umfangreichen Freilandversuche präsentiert, die sie im Rahmen des Zulassungsverfahrens durchgeführt haben. Die untersuchten Reissorten zeigten gute Anbaueigenschaften, und produzieren genug Provitamin A, um Mangelerscheinungen vorzubeugen. Je nach Reissorte und Standort erreichten die Körner einen Vitamin Gehalt, der 30 % - 80 % des täglichen Bedarfs abdeckt. Nachteilige agronomische Auswirkungen der gentechnischen Veränderung wurden nicht beobachtet.

Bereits zuvor hatten die Forschenden gezeigt, dass sich Nährwert und Inhaltsstoffe von «Golden Rice» nicht von konventionellen Reissorten unterscheiden. Auch Hinweise auf Gesundheitsgefahren gab es keine. Aufgrund der Daten hat «Golden Rice» bereits in Australien, Neuseeland, Kanada, den USA und den Philippinen eine Lebensmittel-Zulassung. Für die Philippinen und Bangladesch laufen aktuell die Zulassungsverfahren für den Anbau. Es bestehen grosse Hoffnungen, dass der «Golden Rice» in naher Zukunft einen Beitrag zur Gesundheit der lokalen Kleinbauern leisten kann.

Quellen: [Initial peer-reviewed publications of Golden Rice biosafety data completed](#), International Rice Research Institute IRRI News, 29.03.2021; B. P. Mallikarjuna Swamy et al. 2021, [Development and characterization of GR2E Golden rice introgression lines](#), Sci. Rep. 11:2496; Partha S. Biswas et al. 2021, [Development and Field Evaluation of Near-Isogenic Lines of GR2-EBRR1 dhan29 Golden Rice](#), Frontiers in Plant Science 12:619739; Norman Oliva et al. 2020, [Molecular characterization and safety assessment of biofortified provitamin A rice](#), Sci. Rep. 10:1376; B. P. Mallikarjuna Swamy et al. 2019, [Compositional Analysis of Genetically Engineered GR2E "Golden Rice" in Comparison to that of Conventional Rice](#), J. Agric. Food Chem. 67:7986–7994; [Golden Rice Project Website](#).

Innovative Biotech-Wirkstoffe zum Wohl der Patienten

Die Biotechnologie wird immer wichtiger für die Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von ersten oder gar lebensbedrohenden Erkrankungen. Sie eröffnet neue, verbesserte Behandlungsoptionen, und spielt damit eine wichtige Rolle für die Lebensqualität der Patienten.

Seit der ersten Zulassung eines gentechnisch hergestellten Insulins im Jahr 1982 wurde die Bandbreite der Biotech-Medikamente stetig erweitert. Bald kamen gentechnisch hergestellte Impfstoffe und Interferon zur Krebstherapie dazu. Monoklonale Antikörper (MAB), die erstmals 1986 als Medikament zugelassen wurden, stellen heute die grösste Biotech-Wirkstoffgruppe dar. Sie beeinflussen mit hoher Spezifität Prozesse im menschlichen Körper. So können sie das Wachstum von Krebszellen bremsen, Entzündungsvorgänge und allergische Prozesse stoppen, und erwünschte Immunreaktionen stimulieren.

Die Entwicklung und Produktion von Biopharmazeutika ist sehr aufwändig. Die Wirkstoffe werden mit Hilfe von gentechnisch veränderten Zellen oder Mikroorganismen in geschlossenen Systemen produziert. Aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaften wird die Entwicklung von Biotech-Wirkstoffen stetig vorangetrieben.

Eine aktuelle Marktübersicht in der Fachzeitschrift «Nature Reviews Drug

Discovery» zeigt, dass im Jahr 2020 fünf der sieben weltweit umsatzstärksten Medikamente biotechnologisch produziert wurden. Dazu gehören Wirkstoffe gegen verschiedene Krebs-Erkrankungen, gegen rheumatoide Arthritis und Psoriasis und gegen die altersbedingte Makuladegeneration (AMD), die zur Erblindung führen kann

Auch in der Schweiz ist eine grosse Zahl von Medikamenten und Impfstoffen (auch gegen COVID-19) zugelassen, die mit Hilfe rekombinanter DNA Technologie hergestellt werden. Die Zulassungsbehörde Swissmedic veröffentlicht auf ihrer Homepage aktuelle Listen dieser Produkte. Ende März 2021 fanden sich darauf 567 Biotech-Arzneimittel, mit über 160 unterschiedlichen Wirkstoffen.

Der Anteil der bio- und gentechnologisch produzierten Medikamente nimmt in der Schweiz seit Jahren deutlich zu. Diese Präparate ermöglichen eine immer bessere Versorgung der Patienten, und machen bereits etwa ein Viertel des Gesamtmarkts aus. Dies geht aus dem «Panorama Gesundheit 2020» von Interpharma hervor. 30 % der Gentechpräparate werden gegen Krebserkrankungen eingesetzt.

Quellen: Lisa Urquhart 2021, [Top companies and drugs by sales in 2020](#), Nature Reviews Drug Discovery 20:253; [Zugelassene Humanarzneimittel mit gentechnologisch hergestellten Wirkstoffen](#), Swissmedic, 31.03.2021; [Panorama Gesundheit 2020](#), Interpharma.

| Rang (2020) | Produkt | Unternehmen | Behandlung | Umsatz (\$US Mrd) | Kategorie |
|-------------|-----------|------------------------------|--|-------------------|--------------------------------|
| 1 | Humira® | AbbVie | Rheumatoide Arthritis / Autoimmun-Erkrankungen | 20.4 | hum-MAB (TNF-Blocker) |
| 2 | Keytruda® | Merck & Co | Lungenkrebs, andere Tumore | 14.4 | hum-MAB (Checkpoint Inhibitor) |
| 3 | Revlimid® | Celgene | multiples Myelom | 12.2 | kleines Molekül |
| 4 | Eliquis® | Bristol-Myers Squibb, Pfizer | Thrombose | 9.2 | kleines Molekül |
| 5 | Eylea | Regeneron / Bayer | Makuladegeneration | 8.4 | Humanes Fusionsprotein |
| 6 | Stelara® | Johnson & Johnson | Psoriasis | 7.9 | hum-MAB |
| 7 | Opdivo® | Bristol-Myers Squibb | Lungenkrebs, andere Tumore | 7.9 | MAB (Checkpoint Inhibitor) |

Top 7 der weltweit umsatzstärksten verschreibungspflichtigen Medikamente 2020. Biotechnologische Produkte gelb markiert. (Datenquelle: Urquhart 2021, angepasst)



NACHHALTIGKEIT

Riechstoff-Produktion mit modernen biotechnologischen Verfahren

Wir sind im Alltag von Gerüchen und Düften umgeben. Sie wecken Emotionen und spielen eine wichtige Rolle für unser Wohlbefinden. Wohlgerüche finden sich in der Natur, aber auch in hochwertigen Parfüms, Körperpflegemitteln, Haushaltsprodukten und vielen anderen Anwendungen. Die Nachfrage nach Riechstoffen ist gross.

Ein Grossteil der Riechstoffe wurde ursprünglich aus der Natur gewonnen, aus zum Teil seltenen biologischen Ressourcen und Pflanzen. Allerdings ist die Verfügbarkeit dieser Rohstoffe oft beschränkt und kann aufgrund von Missernten und Versorgungsengpässen stark schwanken. Auch ist die fortlaufende Entnahme grosser Mengen von natürlichen Rohstoffen problematisch, wenn diese nur langsam nachwachsen.

Da Konsumentinnen und Konsumenten zunehmend auf die Umweltverträglichkeit von Produkten achten, werden nachhaltige Produktionsverfahren immer wichtiger. Daher werden Riechstoffe zunehmend auch mit biotechnologischen Ansätzen aus nachwachsenden Rohstoffen hergestellt. Das schont die beschränkten natürlichen Ressourcen, und trägt durch eine effiziente Nutzung des Kohlenstoffs auch zu einer Reduktion des Treibhausgas-Ausstosses bei.

Durch Fermentationen mit speziellen Mikroorganismen oder durch Umsetzung mit isolierten Enzymen (Biokatalyse) können aus nachwachsenden Rohstoffen wertvolle Riechstoffe gewonnen. Neue Technologien erlauben auch die gezielte Übertragung von ganzen Stoffwechsel-Wegen aus anderen Organismen in die Produktions-Stämme («metabolic engineering»).

Patchouli-Öl enthält zahlreiche Aromakomponenten. Es wird aus der Patchoulipflanze destilliert, die nur unter speziellen Bedingungen in Südostasien gedeiht. Mit Hilfe angepasster Mikroorganismen mit den erforderlichen Stoffwechselgenen können aus nachwachsenden, leicht verfügbaren Rohstoffen komplexe Gemische von Riechstoffen gewonnen werden, die chemisch und sensorisch dem Patchouli-Öl nahekommen. Auch Sandelholz-Aromen können auf ähnliche Weise erzeugt werden.

Der begehrte Riechstoff Ambrox wurde früher aus der seltenen Ambra aus dem Verdauungstrakt von Pottwalen gewonnen, später durch chemische Umwandlung eines Öls aus dem Muskatellersalbei. Da auch dieses nicht unbeschränkt zur Verfügung steht, wurde jetzt ein biotechnologisches Verfahren entwickelt. Mit Hilfe genetisch angepasster Mikroorganismen kann Ambrox effizient aus nachhaltig angebauten Rohstoffen gewonnen werden.

Die Zahl und Vielfalt biotechnologisch gewonnener Riechstoffe hat in den letzten Jahren zugenommen, es wird ein weiteres deutliches Wachstum erwartet. Sie kommen dem Wunsch der Konsumenten nach natürlichen, ökologisch verantwortungsvollen und nachhaltigen Produkten entgegen.

Quellen: Tripti Malik & Seema Rawat 2021, [Biotechnological Interventions for Production of Flavour and Fragrance Compounds](#). In: Venkatraman V., Shah S., Prasad R. (eds) Sustainable Bioeconomy. Springer, Singapore. Mathilde Lecourt & Sylvain Antoniotti 2020, [Chemistry, Sustainability and Naturality of Perfumery Biotech Ingredients](#), ChemSusChem 13:5600-5610; Nicolas Armanino et al. 2020, [What's Hot, What's Not: The Trends of the Past 20 Years in the Chemistry of Odorants](#), Angew. Chem. Int. 59:16310-16344.

Resistenz gegen Fäule und Streifenkrankheit durch CRISPR/Cas

Erreger von Pflanzenkrankheiten benötigen oft ganz bestimmte Strukturen in ihren Wirtspflanzen, um diese befallen zu können – sozusagen die Achillesfersen der Pflanzen. Schon kleine Änderungen dieser Strukturen können ausreichen, um Pflanzen unempfindlich gegen die Infektion zu machen. Die neuen Züchtungs-Werkzeuge der Genomeditierung bieten hier grosse Chancen, durch gezielte Veränderungen im Erbgut von Nutzpflanzen deren Krankheitsresistenz zu steigern.

Die Bekämpfung der verheerenden Reisfäule und der Reis-Streifenkrankheit zeigen das grosse Potential der innovativen Züchtungsansätze auf. Beide Krankheiten werden durch Varianten des Bakteriums *Xanthomonas oryzae* ausgelöst. Sie verursachen in feucht-warmen tropischen Regionen erhebliche Ernteausfälle, und bedrohen so die Ernährungssicherheit der Bevölkerung. Die Bakterien übertragen Proteine (TALEs) in die Pflanzen, welche an spezifische Positionen im Reis-Genom binden («effector-binding elements, EBEs). Dort aktivieren sie die Ablesung von Reisgenen, welche dann den Bakterien Nährstoffe zur Verfügung stellen.

Durch punktförmige Veränderungen dieser Bindestellen kann ihre Erkennung durch die bakteriellen TALE Proteine blockiert werden. Im Jahr 2019 zeigte ein internationales Forscherteam, dass durch Genomeditierung mit CRISPR/Cas9 die EBE Bindestellen im Reisgenom so verändert werden können, dass die Reispflanzen gegen wichtige *Xoo*-Erreger der Reisfäule resistent werden ([POINT 210, November 2019](#)).

Ein chinesisches Team (Ni et al. 2021) berichtet jetzt über eine wesentliche Erweiterung des durch Genomeditierung ermöglichten Resistenzspektrums. Ebenfalls mit CRISPR/Cas9 veränderten sie die EBEs von zwei wichtigen chinesischen Reissorten. Dabei schalteten sie nicht nur

Bindestellen für Erreger der Reisfäule (*Xoo*) aus, sondern auch solche für die Verursacher der Reis-Streifenkrankheit (*Xoc*). So erhielten sie zum ersten Mal Pflanzen mit Resistenz gegen beide Krankheiten zugleich.

Da es viele Varianten der *Xanthomonas*-Bakterien und viele verschiedene Reissorten gibt, ist es wesentlich schneller, resistente Sorten durch separate Genomeditierungs-Ansätze zu erzeugen, als die Resistenzeigenschaft immer wieder durch klassische Kreuzungszüchtung zu übertragen. Ein Forscherteam von der Syngenta Biotechnology (China) Co. in Beijing hat jetzt ein effizientes Verfahren zur schnellen Produktion zahlreicher *Xanthomonas*-resistenter Reissorten vorgestellt (Yu et al 2021).

Sie verwenden als Werkzeug das CRISPR/Cas12 System, das noch genauer schneidet als CRISPR/Cas9 und auch sonst in Pflanzen Vorteile bietet. Ein wesentlicher Fortschritt sind zwei technische Kniffe, welche nach der Genomeditierung die Identifikation von nicht-transgenen Pflanzen ermöglichen, in denen ausser der gewünschten punktförmigen Erbgut-Veränderung keine Spuren des CRISPR-Systems zurückbleiben. Dies wird ermöglicht, indem die Fortpflanzung von transgenen Pollen spezifisch blockiert wird, und mit einem Farb-Marker, der eine einfache optische Identifizierung transgener Pflanzen ohne molekulare Analysen ermöglicht. Dadurch lässt sich der zeitliche und finanzielle Aufwand bei der Auswahl der Pflanzen ohne fremdes Erbmaterial für weitere Untersuchungen und als Züchtungs-Grundlage deutlich reduzieren. Das System lässt sich einfach zur effizienten Erzeugung von Resistenzen gegen verschiedene *Xanthomonas*-Stämme in verschiedenen Reissorten anpassen.

Quellen: Zhe Ni et al. 2021, [Engineering Resistance to Bacterial Blight and Bacterial Leaf Streak in Rice](#), *Rice* 14:38 (2021); Kun Yu et al. 2021, [Highly efficient generation of bacterial blight-resistant and transgene-free rice using a genome editing and multiplexed selection system](#), *BMC Plant Biology* 21:197.

Schweizer Freilandversuche mit pilz-resistentem Weizen werden erweitert

Pilzkrankheiten wie der Mehltau gehören zu den grössten Bedrohungen für Getreide. Die Züchtung resistenter Sorten kann hier entscheidende Beiträge für einen verbesserten Pflanzenschutz leisten. Eine wichtige Grundlage dafür ist das genaue Verständnis der Mechanismen, welche die Resistenzen in den Pflanzen vermitteln. Oft sind dabei Resistenzgene beteiligt, welche den Pflanzen die Wahrnehmung der Krankheitserreger und die Aktivierung ihrer Abwehrmechanismen ermöglichen.

Bereits seit gut 15 Jahren beschäftigen sich Forschende von der Universität Zürich um Prof. Beat Keller mit *Pm*-Resistenzgenen in Sommerweizen, welche Abwehrkräfte gegen den Mehltau-Erreger *Blumeria graminis* sp. *Tritici* vermitteln. Davon gibt es verschiedene Varianten, mit jeweils eigenen Schutzspektren. Um die Wirksamkeit dieser Resistenzgene aus anderen Weizensorten in Kulturweizen zu untersuchen, wurden bereits 2008 - 2010 gentechnisch veränderte Weizenpflanzen mit verschiedenen *Pm*-Varianten im Freiland getestet. 2014 – 2018 wurden diese Versuche am Agroscope Standort «Protected Site» in Reckenholz ausgebaut und erweitert.

Dabei konnte gezeigt werden, dass Kombinationen von verschiedenen *Pm*-Genvarianten eine stärkere Resistenz vermitteln als einzelne Gene ([Point 190, Januar 2018](#)), und dass das *Pm3e*-Gen eine besonders

breite und starke Mehlauresistenz vermittelte ([Point 199, November 2018](#)).

Freilandversuche mit weiteren Genvarianten und -Kombinationen wurden für 2019 - 2023 bewilligt. Um einen direkten Vergleich der verschiedenen Pflanzen zu ermöglichen, möchten die Forschenden jetzt ihre neuen Pflanzenlinien mit den bereits ab 2014 untersuchten Pflanzen Seite an Seite pflanzen. Weil die aktuellen Freisetzungsbewilligungen diese Ursprungspflanzen nicht mit abdeckten, wurde Ende 2020 eine Erweiterung der Genehmigung beim Bundesamt für Umwelt BAFU beantragt, und Ende März 2021 bewilligt. Die zusätzlichen Pflanzenlinien dürfen vom Frühjahr 2021 bis zum Herbst 2023 unter Einhaltung der üblichen, genau definierten Sicherheitsmassnahmen angepflanzt werden.

Die gentechnisch veränderten Weizenpflanzen wurden dieses Frühjahr bereits in Reckenholz ausgesät. Ausser den Resistenzmechanismen sollen auch Biosicherheitsaspekte bearbeitet werden.

Quellen: [Freisetzungsversuch mit GVO: BAFU bewilligt ergänzende Forschungsarbeiten](#), Bundesamt für Umwelt (BAFU), 31.03.2021; [B/CH/20/02 \(B20002\): Gesuch um Bewilligung eines Freisetzungsversuchs mit gentechnisch veränderten Weizenlinien mit verbesserter Resistenz gegen Mehltau](#), Bundesamt für Umwelt (BAFU); [Weizen mit verbesserter Mehlauresistenz \(Universität Zürich\)](#), Projektbeschreibung, Agroscope «Protected Site».

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