



POINT NEWSLETTER NR. 235 – JANUAR 2022

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Medizin

Erste Xenotransplantation mit Herz von genverändertem Schwein 2

Gesundheit

Genomeditierung zur gezielten Entfernung von Allergenen 3

Ernährung

Kultiviertes Fleisch ohne tierisches Serum 4

Schädlinge

Bt-Baumwolle schützt auch Nachbarkulturen vor Insekten 5

Japan

Genomeditierte Fische als Lebensmittel zugelassen 6

England

Grünes Licht für neue Züchtungsverfahren 6

Erste Xenotransplantation mit Herz von genverändertem Schwein

Weltweit ist die Nachfrage nach Spenderorganen viel höher als das Angebot. Viele Patienten haben daher keine Chance, einen dringend benötigten Organersatz zu erhalten. Schon lange wird daher an Möglichkeiten der Xenotransplantation gearbeitet, um tierische Organe für Menschen nutzbar zu machen. Das grösste Problem dabei ist die natürliche Abstoßungsreaktion des menschlichen Körpers gegen fremdes Gewebe. Gezielte genetische Veränderungen des Spendergewebes können die Erfolgchancen deutlich verbessern.

In den USA haben am 7. Januar 2022 Chirurgen des University of Maryland Medical Center jetzt erstmals das Herz aus einem Schwein transplantiert. Empfänger war ein 57-jähriger Mann, der keine andere Überlebenschance hatte. Neben einer medikamentösen Behandlung, um Abstoßungsreaktionen zu unterdrücken, war auch das tierische Herz angepasst worden, um seine Eignung als Transplantat zu verbessern. Dazu wurden insgesamt zehn gentechnische Veränderungen im Erbgut des Spender-Schweins durchgeführt, um die Kompatibilität des Organs mit dem Empfänger zu verbessern.

Drei Schweinegene, welche die Produktion von antigenen Kohlenhydrat-Oberflächenstrukturen auf den Zellen steuern, wurden durch gezielte Genomeditierung ausgeschaltet. Das ist entscheidend, um eine Erkennung des tierischen Gewebes als fremd und seine sofortige Abstoßung zu verhindern. «GalSafe»-Schweine waren 2020 in den USA bereits als Lebensmittel für Allergiker und als Quelle für medizinische Produkte, z. B. Gelatinekapseln, zugelassen worden. Im Spenderschwein für die Xenotransplantation waren zusätzlich die Gene *Cmah* und *Beta-4-gal* inaktiviert.

Um zu verhindern, dass das Schweineherz nach der Transplantation weiterwächst und schliesslich zu gross wird,

wurde im Spenderschwein auch das Rezeptorgen für Wachstumshormone inaktiviert.

Zusätzlich wurden sechs menschliche Gene in das Erbgut des Spenderschweins integriert: die zwei Komplement-inhibitor-Gene *CD46* und *DAF*, zwei anti-Gerinnungs-Gene (*EPCR* und *Thrombomodulin*), sowie die zwei immunmodulierenden Gene *CD47* und *HO1*. Alle diese gentechnischen Veränderungen hatten zuvor in jahrelangen Tierversuchen gezeigt, dass sie eine Zurückweisung des Xenotransplantats reduzieren und die Chancen auf ein erfolgreiches Anwachsen des Organs verbessern.

In den ersten drei Wochen nach dem Eingriff haben sich bei dem Organ-Empfänger bisher keine Abstoßungs-Reaktionen gezeigt. Der Patient wird aufmerksam beobachtet, um die Reaktionen des Körpers auf diesen erstmaligen Eingriff genau zu verstehen und um für die Zukunft zu lernen. Die Forschung geht weiter – kürzlich wurde auch über die erste experimentelle Transplantation einer gentechnisch angepassten Schweineiere in einen hirntoten Patienten berichtet. Auch wenn die Entwicklung von Transplantationen mit tierischen Organen noch am Anfang steht, sind diese Resultate sehr ermutigend und eröffnen die Möglichkeit, die Versorgung mit Spenderorganen deutlich zu verbessern.

Quellen: [University of Maryland School of Medicine Faculty Scientists and Clinicians Perform Historic First Successful Transplant of Porcine Heart into Adult Human with End-Stage Heart Disease](#), University of Maryland News, 10.01.2022; [Understanding the genetic modifications](#), Medical News Today, 18.10.2022; [FDA Approves First-of-its-Kind Genomic Alteration in Pigs for Both Human Food, Potential Therapeutic Uses](#), 14.12.2020; Arne Hinrichs et al. 2021, [Growth hormone receptor knockout to reduce the size of donor pigs for preclinical xenotransplantation studies](#), *Xenotransplantation*, 28:e12664; [Die erstmalige Transplantation eines gentechnisch veränderten Schweineherzens in einen Menschen könnte eine neue Ära einläuten](#), NZZ, 11.01.2022; Paige M. Porrett et al. 2022, [First clinical-grade porcine kidney xenotransplant using a human decedent model](#), *American Journal of Transplantation* (online 20.01.2021, doi:10.1111/ajt.16930).



GESUNDHEIT

Genomeditierung zur gezielten Entfernung von Allergenen

Allergien gegen Nahrungsmittel oder Substanzen in der Umwelt sind weit verbreitet, viele Personen leiden darunter. Die Auswirkungen können von lästig bis lebensgefährlich reichen. So muss in den USA etwa eine von 200 Personen streng darauf achten, in der Nahrung jede Spur von Erdnüssen zu vermeiden. Trotz der Vorsichtsmassnahmen müssen dort etwa 15.000 Menschen jährlich wegen heftigen allergischen Reaktionen auf die Notfallabteilung des Spitals, etwa 100 Personen sterben.

Eine wirksame Behandlung ist schwierig. In den meisten Fällen ist die lebenslange Vermeidung des Kontakts mit dem Allergen erforderlich. Das ist oft nicht einfach. So sind manche pflanzliche Allergene in sehr vielen Lebensmitteln enthalten. Der völlige Verzicht darauf führt zu deutlichen persönlichen Einschränkungen. Es gibt allerdings eine Alternative dazu, die vielen allergenhaltigen Produkte zu vermeiden: das Übel bei der Wurzel zu packen, und das Allergen selbst zu entfernen. Neue Technologien wie die Genomeditierung werden künftig eine immer wichtigere Rolle dabei spielen, den unerwünschten Kontakt mit Allergenen einzuschränken oder ganz zu verhindern. Durch gezielte genetische Anpassungen, z. B. mit CRISPR/Cas9, lassen sich einzelne unerwünschte Eigenschaften immer einfacher entfernen. Ein aktueller Übersichtsartikel ([Brackett 2022](#)) in der Fachzeitschrift «Frontiers in Allergy» zeigt verschiedene Ansätze dazu auf.

Bei **Erdnüssen** konnten Forscher schon vor einiger Zeit zeigen, dass das Unterdrücken der Ableitung wichtiger allergieauslösender Gene mittels der RNAi-Technologie das allergieauslösende Potential deutlich verminderte (z. B. [Dodo 2008](#), [POINT 86](#),

[12/2008](#)). Noch zuverlässiger sollte es sein, diese Gene durch Genomeditierung völlig auszuschalten. Daran arbeitet aktuell das US-Biotech-Unternehmen IngateyGen.

Eine Allergie gegen **Hühner-Eiweiss** betrifft etwa 2% der Kinder in Industrieländern. Forschende in Japan haben mit Hilfe von CRISPR/Cas9 zwei wichtige allergieauslösende Gene in Hühnern inaktiviert. Ob die Eier dadurch auch weniger allergen wirken ist noch nicht klar, aber der Ansatz zeigt das Potential der Genomeditierung.

Ebenfalls japanischen Wissenschaftlern ist es kürzlich gelungen, in **Sojabohnen** zwei wichtige Allergene durch Genomeditierung auszuschalten. Auch hier laufen Versuche, um ein vermindertes Allergiepotezial zu prüfen. Unverträglichkeiten und Allergien gegen **Weizen** sind weit verbreitet, dazu gehört auch die Zöliakie. Sowohl der Glutengehalt ([POINT 187, 10/2017](#)) als auch sensibilisierende Proteine (ATI, [POINT 218, 07/2020](#)) konnten mittels CRISPR/Cas9 in Weizen bereits deutlich reduziert werden.

Selbst für eine Überempfindlichkeit gegen bestimmte Haustiere zeichnen sich Lösungsansätze ab. Für die etwa 10% der Bevölkerung, die auf **Katzen** überempfindlich reagieren, könnten allergenreduzierte Hauskatzen eine neue Perspektive eröffnen. Forscher arbeiten intensiv daran, das Haupt-Allergen «Fel d 1» durch Genomeditierung zu entfernen.

Quellen: Nicole F. Brackett et al. 2022, [New Frontiers: Precise Editing of Allergen Genes Using CRISPR](#), Front. Allergy (online 17.01.2022, doi: [10.3389/falgy.2021.821107](#)); Hortense W. Dodo et al. 2008, [Alleviating peanut allergy using genetic engineering](#), Plant Biotech. J. 6:135–145; [IngateyGen Gets \\$1M SBIR Grant to Knock Out Peanut Allergens With CRISPR](#), North Carolina Biotechnology Center, 10.05.2021.

Kultiviertes Fleisch ohne tierisches Serum

Die Nachfrage nach Alternativen zu klassischen Fleischprodukten wächst. Immer mehr Menschen möchten den Verzehr von tierischem Fleisch einschränken oder ganz darauf verzichten. Dabei spielen Überlegungen zum Tierwohl eine Rolle, aber auch die grundsätzliche Frage der Nachhaltigkeit. Die Nahrungsproduktion durch Tiere ist wenig effizient, viel der in den Futterpflanzen enthaltenen Energie geht dabei verloren. Auch führt die Tierhaltung zu einer hohen Belastung der Umwelt mit Treibhausgasen, und trägt zur Überdüngung von Gewässern bei.

Pflanzliche Ersatzprodukte bieten zunehmend Alternativen zum Fleischkonsum, die Nachfrage nach ihnen steigt stetig. Allerdings möchten viele Konsumentinnen und Konsumenten auch weiterhin nicht völlig auf den Fleischgenuss verzichten. Daher besteht grosses Interesse an neuartigen Produktionsverfahren, um Fleisch unabhängig von der klassischen Viehwirtschaft zu gewinnen. Für die biotechnologische Produktion von pharmazeutischen Wirkstoffen werden schon lange tierische Zellen in Bioreaktoren vermehrt, und es gibt umfangreiche Erfahrungen hierzu. Allerdings steht bei diesen Verfahren nicht die Produktion von Biomasse im Vordergrund, und auch die verwendeten Zelltypen liefern nicht unbedingt etwas, das wir mit «Fleisch» in Verbindung bringen würden.

Im Jahr 2013 präsentierten Forschende aus den Niederlanden nach jahrelangen Vorarbeiten den ersten Hamburger auf der Basis von tierischen Zellen aus dem Bioreaktor – zu damaligen Kosten von \$330,000. Trotz des riesigen Aufwands und des enormen Preises konnte so zum ersten Mal gezeigt werden, dass die Produktion von kultiviertem Fleisch im Bioreaktor grundsätzlich möglich ist. Durch technische Verbesserungen sollte es möglich sein, die Produktion effizienter zu machen und den Preis zu reduzieren.

Jetzt, neun Jahre später, entwickeln weltweit bereits über 80 Start-Ups und Unternehmen mit grossen Investitionen nachhaltige und kostengünstige Produktionsverfahren für tierischer Zellen, um kultiviertes Fleisch, Fisch und andere tierische Produkte zu gewinnen, ohne dass dafür Tiere geschlachtet werden müssen.

Für die Produktion von Burgerfleisch können kleine Gewebeproben von Rindern im Labor als Muskel- und Fettzellen vermehrt werden – aus einer kleinen Probe von einem halben Gramm können 80'000 Burger gewonnen werden. Ein Engpass war allerdings bisher, dass viele Muskelzell-Kulturen für ihr Wachstum Serum aus Tieren benötigen, und damit von einer laufenden Versorgung mit tierischen Produkten abhängig sind. Das widerspricht dem Wunsch, die Nutzung von Tieren für die Fleischproduktion möglichst einzuschränken.

Das niederländische Start-Up Unternehmen Mosa Meat, eins der weltweit führenden Unternehmen bei Forschung und Entwicklung von kultiviertem Fleisch, hat jetzt einen Ansatz für die Vermehrung von Rinder-Muskelzellen ohne tierisches Serum beschrieben. Sie hatten detailliert die Bedürfnisse der Zellen für das Wachstum untersucht, und darauf aufbauend ein definiertes Wachstumsmedium ohne tierische Zutaten entwickelt. Sie veröffentlichten die Einzelheiten dieses wichtigen Durchbruchs in der Fachzeitschrift «Nature Food», um das Wissen für die weltweite Forschung zugänglich zu machen. Das verbesserte Wachstums-Medium könnte auch einen wichtigen Beitrag dazu leisten, die Produktionskosten für kultiviertes Fleisch – im Moment noch mindestens zehnfach teurer als tierisches Fleisch – weiter zu senken.

Quellen: Tobias Messmer et al. 2022, [A serum-free media formulation for cultured meat production supports bovine satellite cell differentiation in the absence of serum starvation](#), Nature Food 3:74–85; [Cultivating beef without FBS](#), Mosa Meat Blog, 13.01.2022; [The Cow That Could Feed the Planet](#), Time Magazine, 02.11.2021.



SCHÄDLINGE

Bt-Baumwolle schützt auch Nachbarkulturen vor Insekten

Insektenresistente Bt-Nutzpflanzen produzieren ein Bt-Eiweiss, das ursprünglich aus *Bacillus thuringiensis* Bakterien stammt, und sind dadurch gegen Frassschäden durch bestimmte Insekten geschützt. Dadurch steigen Erträge, und der Bedarf an chemischen Pflanzenschutzmitteln wird reduziert. Aufgrund der grossen Vorteile für die Landwirte sind die globalen Anbauflächen für Bt-Pflanzen seit 1996 auf etwa 100 Millionen Hektaren gestiegen.

Neben dem unmittelbaren Nutzen für die Landwirte, die Bt-Kulturen anpflanzen, wirkt sich der Anbau insektenresistenter Sorten auch positiv auf die Umgebung aus. Durch die effiziente Kontrolle von Insekten wird der Schädlingsdruck grossräumig reduziert. Davon profitieren auch benachbarte Kulturen, die selbst nicht resistent gegen Insekten sind. Forschende aus China konnten das schon vor längerer Zeit für den Anbau von Bt-Baumwolle zeigen, durch den auch die umgebenden Mais-, Erdnuss-, Soja- und Gemüsegelder geschützt werden. ([POINT 83, 09/2008](#)). In den USA bringt der verbreitet angebaute Bt-Mais ähnliche Vorteile für ganze Regionen. Davon profitieren auch Landwirte, die nur konventionelle Sorten anbauen ([POINT 108, 10/ 2010](#)).

Aber was geschieht, wenn der Anbau insektenresistenter Sorten wieder zurückgeht? Ein Forscherteam aus China zeigt jetzt erstmals, dass dies grossflächige nachteilige Auswirkungen auf Landwirtschaft und Ökologie haben kann. Sie verfolgten dafür über 13 Jahre den Befall der Felder im Norden Chinas (Provinzen Henan, Shandong und Hebei) durch die gefräßige Mottenart Baumwoll-Kapselleule (*Helicoverpa armigera*). In der kleinräumig

strukturierten Landwirtschaft dort werden neben Baumwolle auch viele andere Kulturen angebaut, die ebenfalls durch die Baumwoll-Kapselleule bedroht werden.

Seit 2007 ging der Anbau von Baumwolle in der Region – fast ausschliesslich insektenresistente Bt-Sorten – von gut 10% auf etwa 2% der Flächen für Wirtspflanzen des Schädlings zurück, weil andere Kulturen wirtschaftlich interessanter wurden. Durch den fehlenden grossflächigen Schutz durch die Bt-Baumwolle verdoppelten sich die Schädlingspopulation und die Ertragsverluste in den nicht insektenresistenten Nachbarkulturen (Mais, Soja und Erdnüsse). Als Resultat musste der Insektizideinsatz in diesen Kulturen 2- bis 4-fach erhöht werden.

Transgene, insektenresistente Pflanzen können daher ein wichtiger Baustein für eine nachhaltigere Landwirtschaft sein. China plant, deren Anbau künftig kräftig auszuweiten. Ausser Bt-Baumwolle, die bereits seit 1997 angebaut wird, sollen auch weitere Pflanzen dazukommen. China hat Milliarden in deren Entwicklung investiert. Kürzlich erhielten transgene, insektenresistente Maissorten ebenso wie herbizidtolerante Sojasorten das staatliche Sicherheitszertifikat, das Voraussetzung für den kommerziellen Anbau ist. Auch für genomedierte Nutzpflanzen soll ein vereinfachtes Zulassungsverfahren angewendet werden.

Quellen: Yanhui Lu et al. 2022, [Bt cotton area contraction drives regional pest resurgence, crop loss, and pesticide use](#), Plant Biotechnology Journal 20:390-398; [China will Versorgungssicherheit - und baut dazu erstmals Genmais an](#), AgrarHeute.com, 28.12.2021; [GM corn, soybean earn safety approval after pilot program](#), ChinaDaily.com.cn, 22.01.2022; [China to allow gene-edited crops in push for food security](#), Reuters, 25.01.2022.

Genomeditierte Fische als Lebensmittel zugelassen

In Japan kommen immer mehr Produkte moderner genomischer Technologien (NGT) auf den Markt. Nach einer Tomatensorte mit gesundheitsförderndem GABA-Aminosäuregehalt wurden jetzt auch zwei mit Hilfe der CRISPR/Cas9 Technologie genomeditierte Fische als Lebensmittel zugelassen. Bei Seebrassen wurde ein Repressor des Muskelwachstums inaktiviert, bei Kugelfischn ein Gen, das den Appetit der Fische drosselt. Beide Fischarten wachsen schneller und zeichnen sich durch eine bessere Futtermittelverwertung aus. Das senkt die Kosten für die Produktion, die in geschlossenen Tanks auf Land erfolgt. Die Fische wurden von dem StartUp Unternehmen Regional Fish Institute zusammen mit den Universitäten Kyoto und Kindai entwickelt.

Japanische Experten erwarten für diese genomeditierte Organismen ohne artfremde Erbinformation keine speziellen Risiken, die aufwändige Prüfungen erfordern würden. Die Behörden haben daher ein einfaches Zulassungsverfahren entwickelt, um im Austausch mit Herstellern die Anforderungen im Einzelfall festzulegen. Auf eine obligatorische umfangreiche Überprüfung wie bei transgenen Organismen wird verzichtet. Daher sind in Japan wie in vielen anderen Ländern die Hürden für den Marktzugang für Produkte neuer Züchtungsverfahren relativ niedrig.

Quellen: [Japan embraces CRISPR-edited fish](#), News in Brief, Nature Biotechnology 40:10 (2022); Emily Waltz 2022, [GABA-enriched tomato is first CRISPR-edited food to enter market](#), Nature Biotechnology 40:9-11.

Grünes Licht für neue Züchtungsverfahren

Während der Rest Europas noch diskutiert, macht Grossbritannien bei innovativen Züchtungsverfahren vorwärts. Freisetzungsvorhaben mit Pflanzen, deren Erbgut mit modernen Verfahren wie der CRISPR/Cas9-Technologie verändert wurde, sollen ohne vorherige Bewilligung erlaubt werden. Die britische Regierung hat jetzt einen entsprechenden Regelungsentwurf für Versuche in England vorgelegt, der noch vom Parlament bestätigt werden muss. Voraussetzung dafür ist, dass die Veränderungen in den Pflanzen auch auf natürliche Weise entstanden sein könnten. Das ist bei vielen Anwendungen der modernen Züchtungsverfahren wie der Genomeditierung der Fall. Regeln für den kommerziellen Anbau sollen folgen.

Grossbritannien sieht grosse Chancen in den neuen Technologien, um die Landwirtschaft nachhaltiger, produktiver und weniger anfällig gegen Klimaschwankungen zu machen. Nach dem Austritt aus der EU nutzt die Regierung die Chance, nicht mehr zeitgemässe gesetzliche Hürden für die Pflanzenzüchtung aus dem Weg zu räumen. In der EU und in der Schweiz werden genomeditierte Pflanzen noch pauschal als «gentechnisch veränderte Organismen» reguliert, was die Forschung erschwert und einen Anbau praktisch unmöglich macht.

Quellen: [New powers granted to research gene editing in plants](#), Government News story GOV.UK, 20.01.2022; [Genome edited food crops](#), UK Parliamentary Office of Science and Technology, 24.01.2022; [The Genetically Modified Organisms Regulations 2022](#), Draft Regulation.

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