



POINT NEWSLETTER NR. 236 – FEBRUAR 2022

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Genome Editing

Entwicklung mehltreuerresistenter Weizensorten in wenigen Monaten 2

Medizin

CAR-T Zell-Therapie kontrolliert Leukämie mehr als zehn Jahre lang 3

Ernährung

Biotechnologische Herstellung von menschlichem Milchfett-Ersatz 4

Klimawandel

Gentechnisch veränderte Pflanzen leisten Beitrag gegen die Erderwärmung 5

Pflanzenzüchtung

Verbesserte Kartoffeln durch Genomeditierung 6

GENOME EDITING

Entwicklung mehlttauresistenter Weizensorten in wenigen Monaten

Die neuen Werkzeuge der Genomeditierung ermöglichen es der Pflanzenzüchtung, etablierte Elitesorten innerhalb von kurzer Zeit mit zusätzlichen wertvollen Eigenschaften auszustatten. Ein chinesisches Forscherteam zeigt nun, wie mehrere Weizensorten innerhalb nur weniger Monate mehlttauresistent gemacht werden können.

Nach 12 Jahren bei einem dänischen Züchtungsunternehmen war die Wissenschaftlerin Caixia Gao 2009 an ein Forschungsinstitut in Beijing zurückgekehrt, um dort das Potential moderner Züchtungsverfahren voll auszuschöpfen. Sie leitet inzwischen als Professorin ein grosses Team, und ist zu einer renommierten Koryphäe auf dem Gebiet der Genomeditierung von Nutzpflanzen geworden.

Im Jahr 2014 erregte sie grosse Aufmerksamkeit, als sie mit ihrer Gruppe eine der ersten Anwendungen der Genomeditierung in Nutzpflanzen beschrieb: durch Inaktivierung aller sechs MLO-Gene in Weizen mit der Designer-Nuklease TALEN konnte sie mit ihrem Team die Mehlttauresistenz von Weizen deutlich steigern ([POINT 151, 06/2014](#)). Durch MLO-Mutationen vermittelte Mehlttauresistenz war zuvor zwar schon in einigen anderen Pflanzen beobachtet worden, in Weizen jedoch noch nie. Durch klassische Kreuzungs-Züchtungsverfahren ist sie aufgrund der komplexen Genetik von Weizen, der drei unterschiedliche Chromosomensätze enthält, auch kaum zu erreichen.

Die Veröffentlichung von 2014 war ein wichtiger Beleg für das grundsätzliche technische Potential der Genomeditierung in Nutzpflanzen. Eine genauere Untersuchung der Weizenpflanzen zeigte, dass sie zwar hoch resistent gegen Mehlttau waren,

aber einen kleineren Wuchs und reduzierte Erträge aufwiesen. Das war auch aus anderen Pflanzen mit MLO Mutationen zuvor beschrieben worden. Bei der Erzeugung weiterer MLO-Mutanten mit Hilfe des TALEN-Systems fanden Gao und Kollegen jedoch eine mehlttauresistente Weizen-Variante (*TaMlo-R32*), die normales Wachstum und Ertrag aufwies. Eine genaue genetische Analyse zeigte, dass diese Variante sechs kleinere MLO-Mutationen trug und zusätzlich einen Erbgutabschnitt von 340'000 Basenpaaren verloren hatte. Diese Veränderung führte zu einer lokal veränderten Chromatinstruktur, und dadurch zur Aktivierung des *TaTMT3B*-Gens. Durch dessen Wirkung wird der Wachstumsdefekt von Weizen-MLO-Mutanten verhindert: Wachstum und Ertrag der Pflanzen sind normal, aber sie sind hoch resistent gegen Mehlttau.

Der biologische Mechanismus, durch den *TaTMT3B* die nachteiligen Auswirkungen von MLO-Mutationen verhindert, ist noch nicht ganz klar. Da das Potential für die Pflanzenzüchtung jedoch gross ist, entwickelten die Wissenschaftler einen schnellen und effizienten CRISPR/Cas9 Ansatz, um diese Veränderungen in Elite-Weizensorten einzuführen. Es gelang ihnen so, in nur 2-3 Monaten mehlttauresistente Varianten von mehreren chinesischen Elite-Weizensorten zu erhalten. Das eröffnet den Weg zur schnellen Entwicklung krankheitsresistenter Weizensorten. China hat kürzlich neue Richtlinien präsentiert, die solche Arbeiten in Zukunft weiter erleichtern.

Quellen: Shengnan Li et al. 2022, [Genome-edited powdery mildew resistance in wheat without growth penalties](#), Nature 602:455–460; [Scientists Leverage Multiplex Genome Editing to Create Disease-resistant Wheat](#), Chinese Academy of Sciences, 10.02.2022; [Gentechnisch veränderte Nutzpflanzen für Chinas Äcker](#), Spektrum.de, 11.02.2022

CAR-T Zell-Therapie kontrolliert Leukämie mehr als zehn Jahre lang

Im Jahr 2010 wurden zwei Leukämie-Patienten bei klinischen Studien in den USA mit der damals noch experimentellen CAR-T Therapie behandelt. Der Erfolg war unmittelbar – und er hält auch nach über einem Jahrzehnt an. Ein grosses Team von US-Medizinerinnen und Forschern von verschiedenen beteiligten Institutionen berichtet jetzt über die Langzeiterfahrungen mit der inzwischen zugelassenen Immunzell-Therapie. Die Resultate zeigen, dass die innovative CAR-T Behandlung nicht nur schnelle Resultate beim Kampf gegen Krebs ermöglicht, sondern auch eine Rückkehr von der Erkrankung langfristig verhindern kann.

Das menschliche Immunsystem enthält T-Zellen, die durch den Körper patrouillieren und krankhaft veränderte Zellen, z. B. aufgrund einer Virus-Infektion, erkennen und neutralisieren. Könnten diese Zellen nicht auch entartete Krebszellen bekämpfen? Mediziner beschäftigen sich schon lange mit dieser Idee. Allerdings unterscheiden sich Krebszellen in den meisten Fällen zu wenig von den normalen Körperzellen, als dass sie von den T-Zellen erkannt werden könnten. Diese sind sozusagen blind gegenüber dem Feind im eigenen Körper.

Über mehrere Jahrzehnte versuchten Forscher, T-Zellen so zu verändern, dass sie Tumorzellen verlässlich identifizieren und attackieren können. Dazu fügten sie ihnen mit gentechnischen Verfahren Rezeptormoleküle ein, die Oberflächeneigenschaften von Tumorzellen erkennen, und diese Information dann in das T-Zellinnere übertragen, um die Immunantwort auszulösen. Mit Hilfe chimärer Antigen-Rezeptoren (CAR), bei denen tumor-spezifische Antikörper-Binderegionen und T-Zell-Rezeptormoleküle

verknüpft sind, gelang es tatsächlich, T-Zellen so umzuprogrammieren, dass sie körpereigene Tumorzellen erkennen und angreifen. Im Jahr 2011 berichteten Mediziner von der US-Universität Pennsylvania über die erste erfolgreiche Behandlung von Leukämiepatienten mit CAR-T Zellen. Seither ist die Entwicklung rasch fortgeschritten.

Bei dem Verfahren werden dem Patienten eigene T-Zellen aus dem Blut entnommen, und im Labor durch die gentechnische Übertragung eines CAR-Genkonstruktes so verändert, dass sie die Krebszellen erkennen und bekämpfen können. Danach werden die Zellen wieder zurück in den Blutkreislauf gebracht. So kann sich der Körper mit medizinischer Unterstützung selber erfolgreich gegen den Krebs wehren.

Es war allerdings nicht sicher, wie lange die aktivierten Immunzellen im Körper der Patienten fortbestehen würden. Die neue Studie zeigt jetzt, dass sie auch nach mehr als einem Jahrzehnt noch aktiv sein können. Das unterstützt die Hoffnungen, dass mit der CAR-T Zelltherapie die Rückkehr von Krebserkrankungen dauerhaft verhindert werden kann. Mehrere Therapien auf Basis des CAR-T Verfahrens sind bereits zugelassen, zahlreiche weitere für verschiedene Krebsarten befinden sich in der Entwicklung.

Quellen: J. Joseph Melenhorst et al. 2022, [Decade-long leukaemia remissions with persistence of CD4+ CAR T cells](#), Nature 602:503–509;; Michael Kalos et al. 2011, [T Cells with Chimeric Antigen Receptors Have Potent Antitumor Effects and Can Establish Memory in Patients with Advanced Leukemia](#), Science Translational Medicine 3:95ra73; [Krebsbehandlung hält die Krankheit mehr als ein Jahrzehnt lang zurück](#), Spektrum.de, 15.02.2022; Jan Styczyński 2020, [A brief history of CAR-T cells: from laboratory to the bedside](#), Acta Haematologica Polonica 51:2-5.

Biotechnologische Herstellung von menschlichem Milchfett-Ersatz

Muttermilch ist und bleibt aufgrund ihrer ganz besonderen Bestandteile die beste Ernährung für Säuglinge. Allerdings ist das vollständige Stillen über einen längeren Zeitraum nicht immer möglich. Hier kommt Säuglingsmilch zum Einsatz, deren Zusammensetzung der Muttermilch so nah wie möglich sein sollte. Um dies zu erreichen, müssen ausgewählte Zutaten kombiniert werden – ein einfacher Ersatz, z. B. durch Kuhmilch, ist nicht möglich. Mit Hilfe biotechnologischer Verfahren können die Komponenten immer besser an der Natur ausgerichtet werden, um die optimale Versorgung des Säuglings sicherzustellen. Forscher aus Grossbritannien und Indien zeigen jetzt, dass sich mit Hilfe bestimmter Hefestämme ein guter Ersatz für menschliches Milchfett herstellen lässt.

Muttermilch enthält die Hauptbestandteile Milchzucker als schnellen Energiespender, Milchfett um den hohen Kalorienbedarf des wachsenden Körpers zu decken und die Entwicklung des Nervensystems zu unterstützen, dazu Proteine, funktionelle Kohlenhydrate (HMOs), Vitamine, und Spurenelemente. Das Milchfett stellt etwa die Hälfte des Kalorienbedarfs des Säuglings zur Verfügung. Es besteht zu etwa 98% aus Triglyceriden. Das sind chemische Verbindungen, bei denen drei Fettsäureketten an ein kurzes Glycerinmolekül gebunden sind. So entsteht eine E-förmige Struktur mit drei langen Anhängen. Dabei kommt es sehr genau auf die Zusammensetzung an, und darauf, welche der verschiedenen Fettsäuren an welcher Position sitzt.

Bei menschlichem Milchfett sitzt in den meisten Fällen eine Palmitinsäurekette aus 16 Kohlenstoffatomen in der mittleren Position, die Randpositionen werden durch etwas längere Öl- und Linolsäureketten gebildet. In dieser Form kann das Fett besonders gut vom Darm des Säuglings aufgenommen werden. Säuglingsmilch enthält meistens Fett aus Pflanzen, bei dem

Palmitinsäure nie in der mittleren Position vorkommt. Diese Fette müssen daher in einem aufwändigen und teuren Prozess mit Hilfe von Enzymen verändert werden, um sie dem menschlichen Milchfett ähnlicher zu machen.

Das Forscherteam um Peter J. Eastmond konnte jetzt zeigen, dass der ölproduzierende Hefestamm *Yarrowia lipolytica* durch den Einbau eines *LPAAT2* Stoffwechselfgens aus der Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii* so angepasst werden kann, dass er Triglyceride mit mehr als 60% Palmitinsäure in der gewünschten Mittelposition produziert. Dabei reichern die Hefezellen je nach Wachstumsbedingungen Lipide fast bis zur Hälfte ihres Körpergewichts an. Diese haben grosse Ähnlichkeit zu menschlichem Milchfett, sowohl in Struktur als auch Zusammensetzung. Das könnte künftig eine kostengünstige Produktion auch als Zutat für Säuglingsmilch ermöglichen.

Auch humane Milch-Oligosaccharide (HMOs) gehören zu den Hauptbestandteilen der Muttermilch. Diese komplexen Kohlenhydrate helfen dabei, dass der Säugling ein gesundes Darm-Mikrobiom ausbildet und sich das Immunsystem optimal entwickeln kann. Sie kommen in dieser Form nur in Muttermilch vor, und konnten bisher in Säuglingsmilch nicht angemessen ersetzt werden. Seit einigen Jahren stehen jetzt HMOs zur Verfügung, die mit biotechnologischen Verfahren hergestellt werden. Dadurch können Qualität und Gesundheitswert von Säuglingsmilch erheblich verbessert werden.

Quellen: Govindprasad Bhutada et al. 2022, [Production of human milk fat substitute by engineered strains of *Yarrowia lipolytica*](#), Metabolic Engineering Communications 14:e00192; Xuan Jiang et al. 2022, [Preparation of Human Milk Fat Substitutes: A Review](#), Life 12:187; Magda Faijes et al. 2019, [Enzymatic and cell factory approaches to the production of human milk oligosaccharides](#), Biotechnology Advances 37:667-697; Mengyao Lu et al. 2021, [Engineered Microbial Routes for Human Milk Oligosaccharides Synthesis](#), ACS Synthetic Biology 10:923-938.



Regenwaldrodung in Brasilien
(© Foto: ZEF/Uni Bonn)

KLIMAWANDEL

Gentechnisch veränderte Pflanzen leisten Beitrag gegen die Erderwärmung

Auch die Landwirtschaft trägt zum Klimawandel bei. Etwa 25% der globalen Treibhausgas-Emissionen werden der Agrar-Produktion zugeschrieben, zum Großteil der Tierhaltung und der Düngung. Ungefähr ein Drittel der Klima-Auswirkungen der Landwirtschaft geht auf Änderungen der Landnutzung zurück, zum Beispiel durch Ausweitung der Agrarfläche auf Kosten biodiversitätsreicher Gebiete. Diese enthalten oft grosse Mengen gebundenen Kohlenstoffes, der dann z. B. durch Brandrodung freigesetzt wird. Die anhaltend hohe Nachfrage nach Agrarrohstoffen treibt die Ausweitung der Anbauflächen. Eine Reduktion dieses Drucks würde sich daher positiv auf das Klima auswirken. Dazu könnte auch die europäische Landwirtschaft beitragen, wie eine neue Studie der Universität Bonn und des kalifornischen Breakthrough-Instituts unter Federführung von Matin Qaim zeigt.

Die Forscher beschreiben, dass sich in der EU durch den Anbau bereits heute verfügbarer gentechnisch veränderter Nutzpflanzen, wie Mais, Raps oder Zuckerrüben, jedes Jahr etwa 33 Millionen Tonnen CO₂-Äquivalente einsparen liessen. Das entspricht 7.5% des landwirtschaftlichen Treibhausgasausstosses in der EU. Aktuell werden aufgrund der ungünstigen Rahmenbedingungen nur in wenigen EU Ländern, wie Spanien und Portugal, gentechnisch veränderte Nutzpflanzen angebaut.

Der Hauptgrund für diese möglichen Einsparungen sind die höheren Erträge, die mit gentechnisch veränderten Sorten realisiert werden können. Erfahrungen in anderen Ländern belegen, dass der Ertragszuwachs im Durchschnitt bei 22% liegt, aber je nach Kultur und Anbauregion stark

schwanken kann. In gemässigten Breiten, wie in Europa, sind Ertragsvorteile von 7-10% realistisch. Eine höhere Produktivität in Europa würde die Abhängigkeit von Importen verringern, Agrarexporte steigern, und damit den Bedarf für eine weitere Ausweitung der globalen Agrarflächen reduzieren. Zusätzlich bieten gentechnisch veränderte Pflanzen auch direkte Klimavorteile, wie einen reduzierten Bedarf an Pflanzenschutz und Bodenbearbeitung, was sich in einem reduzierten Treibstoffbedarf niederschlägt.

Die Autoren weisen darauf hin, dass die Skepsis in Europa gegenüber gentechnisch veränderten Pflanzen zu restriktiven Rahmenbedingungen geführt hat, die einen Anbau fast unmöglich machen. Hauptgrund dafür sind hypothetische, in der Anbaupraxis anderer Länder nicht belegte Risiken. Dadurch können tatsächliche Vorteile dieser Pflanzen, wie Ertragssteigerungen und positive Klimaauswirkungen, nicht genutzt werden. Mit Sorge betrachten die Wissenschaftler die Absicht der EU, mit dem «Green Deals» den Flächenanteil der Bio-Landwirtschaft deutlich zu steigern, und damit die Agrarproduktion weiter zu schmälern. Damit werden nachteilige Klima-Auswirkungen nicht behoben, sondern einfach in das Ausland verlagert. Die Forscher fordern dazu auf, die zur Verfügung stehenden Mittel für eine produktive Landwirtschaft in Europa verstärkt zu nutzen. Dazu gehören auch moderne Züchtungsverfahren, um die Leitungsfähigkeit und Produktivität der Landwirtschaft zu steigern.

Quellen: Emma Kovak et al. 2022, [Genetically modified crops support climate change mitigation](#), Trends in Plant Science (online 08.02.2022, doi:10.1016/j.tplants.2022.01.004); [Gentechnik kann sich positiv aufs Klima auswirken](#), Medienmitteilung Uni Bonn, 08.02.2022

Verbesserte Kartoffeln durch Genomeditierung

Kartoffeln sind weltweit die drittweitigsten Nahrungspflanzen. In Europa und Teilen Amerikas sind sie Grundnahrungsmittel. Der Anbau ist anspruchsvoll, da die Pflanzen von verschiedenen Krankheiten bedroht werden. Ausserdem besteht Bedarf bei der Verbesserung der agronomischen Eigenschaften, und der Produktqualität.

Die klassische Züchtung bei Kartoffeln ist anspruchsvoll, da sie in der Regel nicht durch Samen, sondern vegetativ durch ihre Knollen vermehrt werden. Daher sind Kreuzungen zwischen Sorten schwierig, um neue Merkmalskombinationen zu erhalten. Moderne Züchtungsverfahren, wie die Genomeditierung, können hier den Züchtungsfortschritt deutlich beschleunigen, da sie bereits bestehende Sorten ohne Kreuzungen mit neuen Eigenschaften ausstatten können.

In einer aktuellen Veröffentlichung geben Wissenschaftler der staatlichen indischen Agrarforschungsorganisation ICAR einen Überblick zu verschiedenen weltweiten Projekten, um verschiedene Eigenschaften von Kartoffeln mit Hilfe der Genomeditierung und der CRISPR/Cas Technologie zu verbessern. Ein wichtiges Anliegen dabei ist es, die Krankheitsresistenz der Pflanzen zu verbessern. So konnten Pflanzen mit verbesserter Widerstandsfähigkeit gegen die gefürchtete, vom Pilz *Phytophthora infestans* verursachte Kraut- und Knollenfäule

entwickelt werden. Hierzu wurden durch gezielte Mutationen im Erbgut die Stabilität der Zellwände erhöht, oder es wurden Gene ausgeschaltet welche die Anfälligkeit steigern ([POINT 229_07/2021](#)). Auch eine Resistenz gegen das Kartoffelvirus PVY konnte durch Genomeditierung erreicht werden. Durch das gezielte Ausschalten von Genen, die an der Phosphataufnahme der Pflanzen beteiligt sind, konnte das Verständnis für Stress bei Nährstoffmangel vertieft werden.

Gleich mehrere Forschungsprojekte beschäftigen sich mit einer verbesserten Stärkequalität, oder einer Veränderung des Karotinoidgehalts der Knollen, um die Produktqualität zu erhöhen. Auch Kartoffeln, die keine braunen Druckstellen entwickeln, oder solche, die weniger der giftigen Solanine bilden, wurden entwickelt. Diese können in grünen Knollen für Konsumenten gefährlich werden.

Die grosse Bandbreite der präsentierten Projekte zeigt das Potential der neuen Züchtungsverfahren auch bei Kartoffeln. Technologische Weiterentwicklungen der Genomeditierung werden die Möglichkeiten zusätzlich erweitern.

Quelle: Jagesh Kumar Tiwari et al. 2022, [CRISPR/Cas Genome Editing in Potato: Current Status and Future Perspectives](#), Front. Genet. (online 02.02.2022, doi:10.3389/fgene.2022.827808).

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

info@scienceindustries.ch
scienceindustries.ch

Folgen Sie uns



Nordstrasse 15 - Postfach
CH-8021 Zürich

Tel. + 41 44 368 17 11