



POINT NEWSLETTER NR. 237 – MÄRZ 2022

## Aktuelle Biotechnologie

### INHALT

#### Neue Heilmittel

Innovative Covid-19 Behandlung mit DARPinen 2

---

#### Moderne Züchtungsverfahren

Prähistorische Bauern ermöglichen Getreide-Ertragsschub mit CRISPR/Cas9 3

---

#### Industrielle Biotechnologie

Klimafreundliche Produktion von Aceton und Isopropenol aus Abgasen 4

---

#### Gesetzesrahmen

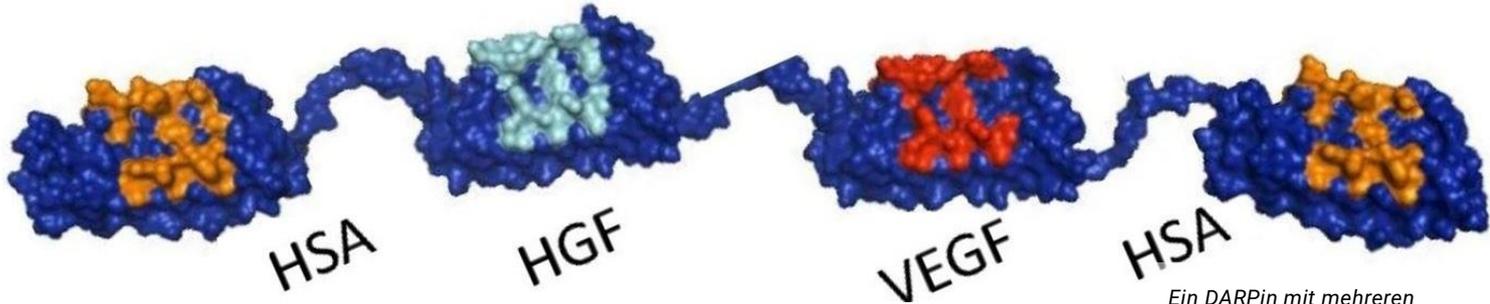
Türen für neue Züchtungsverfahren öffnen sich – nicht nur in der Schweiz 5

---

#### «Pharming»

Kanada lässt weltweit ersten Covid-19 Impfstoff aus Pflanzen zu 6

---



Ein DARPin mit mehreren Bindestellen (Stumpp 2020)

NEUE HEILMITTEL

## Innovative Covid-19 Behandlung mit DARPinen

Impfstoffe leisten bereits seit Ende 2020 einen entscheidenden Beitrag zur Vorbeugung von schweren Covid-19 Verläufen und von Todesfällen. Die Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung einer bereits ausgebrochenen Erkrankung ist deutlich zeitaufwändiger. Trotzdem sind die ersten solcher Präparate bereits zugelassen, viele weitere befinden sich in der Entwicklung. Dabei sind auch ganz neue Therapiekonzepte gefragt. Dabei macht sich jetzt ein langer Atem bei der Forschung bezahlt.

Forschende der Universität Zürich um Andreas Plückthun hatten vor über 20 Jahren begonnen, künstliche modulare Proteinstrukturen zu entwickeln, die wie Antikörper spezifisch an ausgewählte Strukturen anhaften können. Sie basierten diese Arbeiten auf wiederholten Strukturmotiven von Ankyrin-Proteinen, die in der Natur an der Bindung verschiedener Strukturen der Zelloberfläche beteiligt sind. Durch genetische Variationen dieser Peptide können umfangreiche Molekül-Bibliotheken erschaffen werden, aus denen sich Binde-Aktivitäten gegen eine Vielzahl biologischer Substanzen isolieren lassen. Eine Kombination mehrerer dieser Ankyrin Repeats führt dann zu einem DARPin (von «*Designed Ankyrin Repeat Protein*»). Durch die geeignete Kombination mehrerer Untereinheiten und gezielte Veränderung einzelner Komponenten lassen sich so DARPine gewinnen, die mit hoher Affinität an die gewünschte Zielstruktur binden.

DARPine haben daher ähnliche Eigenschaften wie Antikörper. Sie sind aber etwa zehnfach kleiner, und können daher wesentlich einfacher und mit hoher Ausbeute in gentechnisch veränderten Mikroorganismen produziert werden. Sie sind zudem

beständiger als Antikörper. Das eröffnete die Möglichkeit, DARPine als funktionell vergleichbare Antikörper-Mimetika auch für therapeutische Anwendungen einzusetzen.

2004 gründeten die Wissenschaftler das Schweizer Startup-Unternehmen Molecular Partners, um das Potential von DARPinen im Gesundheitswesen auszuloten. Sie arbeiten unter anderem an Therapieansätzen gegen die Makuladegeneration, die zur Erblindung führen kann, und gegen verschiedene Tumore. Nach Ausbruch der Covid19-Pandemie konnten sie jetzt DARPINE entwickeln, die spezifisch an das Spike-Protein von SARS-CoV-2 Viren binden und so den Infektionsvorgang auch von Virusvarianten blockieren. Vielversprechende klinische Studien zeigten einen Rückgang von 78% bei ernstesten Covid-19 Verläufen nach der Behandlung mit dem neuen Wirkstoff Ensovibep.

In Partnerschaft mit Novartis wird das neue Medikament jetzt weiterentwickelt. Novartis ist dabei aufgrund der grossen internationalen Erfahrung für die Produktion und Kommerzialisierung von Ensovibep verantwortlich, erste Notfallzulassungsanträge wurden bereits gesellt.

**Quellen:** [DARPins score against COVID-19](#), Nature Biotechnology 40:285 (News), 16.03.2022; Sylvia Rothenberger et al. 2022, [Ensovibep, a novel trispesific DARPin candidate that protects against SARS-CoV-2 variants](#), bioRxiv preprint 2021.02.03.429164 (26.02.2022, doi: 10.1101/2021.02.03.429164); [Novartis and Molecular Partners report positive topline data from Phase 2 study for ensovibep \(MP0420\), a DARPin antiviral therapeutic for COVID-19](#), Novartis media release, 10.01.2022; [Schweizer Corona-Medikament - «Ensovibep wird vermutlich auch gegen Omikron greifen»](#), SRF News, 10.01.2022; Michael T. Stumpp et al. 2020, [Beyond Antibodies: The DARPin® Drug Platform](#), BioDrugs 34:423–433; [DARPin Pipeline](#), Molecular Partners Website.



## MODERNE ZÜCHTUNGSVERFAHREN

# Prähistorische Bauern ermöglichen Getreide-Ertragsschub mit CRISPR/Cas9

Die zuverlässige, nachhaltige Nahrungsmittelversorgung ist eine zentrale Aufgabe der Landwirtschaft. Dabei spielt der Ertrag eine entscheidende Rolle, um begrenzte Ressourcen wie die Ackerfläche optimal auszunutzen. Ein hoher Ertrag ist daher ein wichtiges Züchtungsziel bei Nutzpflanzen. Allerdings ermöglichen klassische Züchtungsverfahren nur langsame Verbesserungen. Ein chinesisches Forscherteam konnte jetzt mit modernsten Züchtungsverfahren einen Ertragssprung bei zwei Getreidearten erzielen, und hunderte von möglichen Zielgenen für weitere Verbesserungen identifizieren. Dabei bauten sie auf den Resultaten jahrtausendelanger Kultivierung und Verbesserung von Nutzpflanzen auf.

Vor etwa 10'000 Jahren begannen unsere Vorfahren, Wildgetreide als Nutzpflanzen anzubauen. Dabei säten sie bevorzugt die Körner besonders kräftiger, ergiebiger Pflanzen aus, und beeinflussten so die natürliche Evolution durch aktive Selektion. Das führte über einen sehr langen Zeitraum zu den Nutzpflanzensorten, wie wir sie heute kennen. Aus dem Wildgras Teosinte mit nur kleinen Samenständen entstand über viele Zwischenschritte der heutige Mais, mit seinen grossen Kolben und zahlreichen Reihen von Körnern. Auch andere Kulturpflanzen, z. B. Reis, unterscheiden sich von den Wildformen in ähnlichen Eigenschaften, die offenbar gezielt im Lauf der Domestizierung der Arten bevorzugt worden. Wichtig dabei sind besonders der Ertrag, aber auch eine einfache Kultivierung. So fallen bei Wildformen oft die Samen nach der Reife ab. Bei Kultursorten bleiben sie an der Pflanze und erleichtern so die Ernte.

Heutige Kultursorten weisen daher aufgrund der Selektion durch den Menschen oft ähnliche Eigenschaften auf, obwohl sie – wie Mais und Reis – genetisch nur wenig verwandt sind. Dieser Effekt wird auch als konvergente Selektion bezeichnet.

Durch Genomanalysen konnten die chinesischen Forscher 490 einander entsprechende Gene bei Reis und Mais identifizieren, die in beiden Arten in der jüngeren Vergangenheit einer starken Selektion durch den Menschen unterlagen. Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass sie etwas mit bevorzugten agronomischen Eigenschaften zu tun haben. Ein derartiges selektiertes Gen in beiden Arten ist *KRN2*. Tatsächlich konnten durch gezielte Ausschaltung von *KRN2* durch Genomeditierung mit CRISPR/Cas9 die Körnererträge bei Reis schlagartig um 8%, bei Mais sogar um 10% gesteigert werden. Dies wurde durch Feldversuche an verschiedenen Standorten in China belegt. Die Pflanzen zeigten ausser dem deutlich verbesserten Ertrag keine wesentlichen agronomischen Veränderungen, und können jetzt als Grundlage für die genetische Verbesserung von Mais- und Reissorten dienen. Die hier beschriebene Identifizierung von konvergent selektierten Genen ermöglicht eine effiziente Auswahl von Kandidatengenen für genetische Verbesserungen von Nutzpflanzen, auch mit Hilfe moderner Züchtungsverfahren wie der Genomeditierung. Das sollte auch für andere Getreidearten oder Kulturen funktionieren.

**Quellen:** Wenkang Chen et al. 2022, [Convergent selection of a WD40 protein that enhances grain yield in maize and rice](#), Science 375(6587); [New genetic tricks for boosting crop yield take clues from ancient farmers](#), Science News, 24.03.2022; [Using CRISPR to turn off genes in corn and rice to improve crop yields](#), Phys.org, 25.03.2022.

# Klimafreundliche Produktion von Aceton und Isopropanol aus Abgasen

Die Verwendung fossiler Rohstoffe, wie Kohle, Erdöl oder Erdgas, trägt wesentlich zur Klimaerwärmung bei. Bei ihrer Verbrennung oder Verwertung wird bisher im Boden gebundener Kohlenstoff in Umlauf gebracht, und gelangt oft am Ende als Treibhausgas CO<sub>2</sub> in die Atmosphäre. Die Verwendung nicht-fossiler Kohlenstoffquellen bei der Produktion von Gütern kann daher einen Beitrag zur Reduktion der Klimaerwärmung leisten. Hier bietet die Biotechnologie grosse Chancen für den Klimaschutz und für eine nachhaltigere Produktion wichtiger Industriechemikalien.

Forscher von US-amerikanischen Forschungsinstituten und von dem auf Kohlenstoff-Recycling spezialisierten Unternehmen LanzaTech beschreiben jetzt einen Weg, um aus Abgasen, z. B. aus der Stahlindustrie, durch eine Vergärung mit optimierten Bakterienstämmen die wichtigen Industriechemikalien Isopropanol und Aceton zu gewinnen. Beide Substanzen werden in grossen Mengen als Lösungsmittel und chemische Grundstoffe benötigt, und werden weitgehend aus fossilen Ressourcen gewonnen.

Das Hüttengas der Stahlindustrie enthält Kohlenmonoxid, CO<sub>2</sub>, Wasserstoff und Stickstoff, aber kein Sauerstoff. Nur wenige Organismen können in diesem giftigen Gasgemisch überleben oder gar gedeihen. Dazu gehört *Clostridium autoethanogenum*. Diese urtümlichen Bakterien können die Gase als Energie- und Kohlenstoffquelle verwerten, und dabei Ethanol produzieren. Die Gasfermentation mit *Clostridium* wird bereits kommerziell zur Ethanolproduktion aus Abgasen eingesetzt (90'000 t jährlich). Allerdings produziert *C. autoethanogenum* von Natur aus keine anderen Chemikalien in nennenswerten Mengen.

Hier setzten die Forscher an. Sie isolierten zunächst aus einer umfangreichen Stammsammlung historischer, biotechnologisch verwendeter Mikroorganismen eine

Reihe von Stoffwechselgenen, die für die Isopropanol- und Acetonproduktion erforderlich sind, und untersuchten ihre Eignung in Clostridien. Dabei wurden hunderte von möglichen Genkombinationen auf ihre Eignung geprüft. In einem nächsten Schritt optimierten sie die Stoffwechselfvorgänge in den gentechnisch veränderten Bakterien mit den besten Gen-Kombinationen durch gezielte Ausschaltung von Clostridien-Genen, die chemische Nebenreaktionen in den Bakterien verursachten und so unerwünschte Seitenprodukte erzeugten, oder die Ausbeute der gewünschten Substanzen schmälerten. So erhielten sie Stämme, welche nur mit den Industrie-Gasen als Nahrung Aceton und Isopropanol produzierten.

In einem dritten Schritt wurden dann die Wachstumsbedingungen der Mikroorganismen für eine möglichst hohe Produktivität optimiert, zunächst in einem kleinen 2 l Reaktor, dann in einer 120 l Pilotanlage, welche weitgehend die Bedingungen in einer kommerziellen Produktionsanlage nachahmt. Dadurch konnte die Ausbeute weiter gesteigert werden, auf Chemikalien-Mengen die auch wirtschaftlich interessant werden. Bis zu 3 Gramm Produkt konnten pro Stunde und Liter Reaktionsvolumen erzielt werden. Während bei der herkömmlichen Produktion von Aceton und Isopropanol deutliche CO<sub>2</sub>-Mengen freigesetzt werden, konnten die Autoren zeigen, dass ihr Prozess unter dem Strich sogar Kohlenstoff bindet. Eine biotechnologische Herstellung der Chemikalien aus Industrie-Abgasen kann daher zugleich den Abgas-Ausstoss reduzieren, und den Klima-Fussabdruck der Produktion verringern.

**Quellen:** Fungmin Eric Liew et al. 2022, [Carbon-negative production of acetone and isopropanol by gas fermentation at industrial pilot scale](#), Nature Biotechnology 40:335–344; Corinne D. Scown & Jay D. Keasling, [Sustainable manufacturing with synthetic biology](#), Nature Biotechnology 40:304–307 ([freie Leseansicht](#)); [Microbes convert industrial waste gases into commodity chemicals](#), Science News, 21.02.2022; [Gentechnisch veränderte Bakterien sparen Kohlendioxid](#), Spektrum.de, 22.02.2022.

## Türen für neue Züchtungsverfahren öffnen sich – nicht nur in der Schweiz

In der Frühjahrssession 2022 hat das Schweizer Parlament den Weg freigemacht für die Ausarbeitung differenzierter Regeln für die Anwendung moderner Pflanzenzüchtungsverfahren. Dazu gehören die Genome-ditierung mit CRISPR/Cas9, aber auch die Übertragung von Genen innerhalb einer Art, zum Beispiel aus Wild- in Kultursorten (Cis-genese). Bisher haben die veralteten gesetzlichen Bestimmungen eine praktische Anwendung der neuen Verfahren bei der Entwicklung neuer Sorten für die Schweiz blockiert. Das hatte zunehmend für Kritik gesorgt.

Jetzt hat das Parlament den Auftrag erteilt, bis Mitte 2024 einen risikobasierten Regulierungsvorschlag für Pflanzen ohne transgenes Erbmaterial auszuarbeiten. Das Anliegen war im Parlament breit abgestützt, und wurde von Forschung, Pflanzenzüchtung, Landwirtschaft und Handel mitgetragen. Damit kommt auch in der Schweiz Bewegung in die Anpassung des Gesetzesrahmens an den wissenschaftlichen Fortschritt. Um praxistaugliche Lösungen zu entwickeln, sollen alle betroffenen Kreise mit ihren Anliegen und Kompetenzen bereits während der Ausarbeitung der Rahmenbedingungen einbezogen werden.

Immer mehr Länder, wie Australien, Kanada, Japan, Argentinien, Brasilien und die USA, haben ihre gesetzlichen Bestimmungen bereits so angepasst, dass genomeditierte Pflanzen ohne artfremdes Erbmaterial nicht den strengen Auflagen für «genetisch veränderte Organismen» unterliegen. Das ist auch sinnvoll, weil die genetischen Veränderungen auch durch herkömmliche Züchtungsverfahren wie die Mutagenese oder spontan in der Natur

entstehen können. Für England beschloss das britische Parlament am 14. März 2022, dass Freisetzungsversuche mit genomeditierten Pflanzen keine Bewilligung mehr benötigen, die Regelung tritt am 11. April 2022 in Kraft. Eine Anpassung der Vorschriften für den kommerziellen Anbau ist in Arbeit.

Auch die EU arbeitet an neuen Regeln für die Produkte neuer Pflanzenzüchtungsverfahren. Diese sollen im zweiten Quartal 2023 von der Europäischen Kommission verabschiedet werden, und werden dann im Europäischen Parlament beraten. In Afrika hat nach Nigeria kürzlich auch Kenia Richtlinien für den Umgang mit genomeditierten Pflanzen vorgelegt, auch hier fallen Organismen ohne artfremde Erbinformation nicht unter die Bestimmungen für GVO.

In den USA hat die Aufsichtsbehörde FDA im März 2022 Produkte aus genomeditierten Rindern als Lebensmittel zugelassen. In Europa ist dies bisher nicht erlaubt. Die globale Entwicklung und Diskussion über mögliche Anwendungen gehen weiter.

**Quellen:** [Parlament ebnet Weg für neue Züchtungstechnologien](#), scienceindustries Medienmitteilung, 18.03.2022; [«Radikaler Meinungswechsel» in der Gentech-Politik in Bern](#), NZZ, 08.03.2022; Sachgerechte Zulassungsregelung für neue Pflanzenzüchtungsmethoden nötig, Medienmitteilung «Sorten für Morgen», 24.02.2022; [EU Roadmap: Legislation for plants produced by certain new genomic techniques](#), European Commission; [Genetically Modified Organisms \(Deliberate Release\) \(Amendment\) \(England\) Regulations 2022](#), Statutory Instruments, UK Parliament [Parliamentary approval of new gene editing rules is a boost for crop research says NIAB](#), NIAB Crop Science Research UK, 15.03.2022; [Kenya Publishes Genome Editing Regulations Becoming Second African Country To Do So](#), ISAAA News, 16.03.2022; [FDA Makes Low-Risk Determination for Marketing of Products from Genome-Edited Beef Cattle After Safety Review](#), US FDA, 07.03.2022; [Gene-edited beef cattle get regulatory clearance in US](#), AP News, 07.03.2022.

# Kanada lässt weltweit ersten Covid-19 Impfstoff aus Pflanzen zu

Im globalen Kampf gegen die Covid-19 Pandemie gibt es jetzt eine innovative Impfstoff-Alternative. Die kanadische Gesundheitsbehörde Health Canada hat das weltweit erste aus Pflanzen gewonnene Covid-19 Vakzin COVIFENZ® zugelassen, das von dem kanadischen Biotech-Unternehmen Medicago und dem Pharmaunternehmen GSK entwickelt wurde.

Es besteht aus Partikeln («*virus like particles*», VLP), die an der Oberfläche ein nicht infektiöses Eiweiss des SARS-CoV-2 Virus tragen. Diese ähneln daher in ihrer Struktur dem SARS-CoV-2 Virus, und werden auch ähnlich vom Immunsystem erkannt. Sie enthalten aber kein genetisches Material. Damit entspricht COVIFENZ® von der Wirkweise her einem klassischen Protein-Impfstoff, und unterscheidet sich von den bisher verbreitet eingesetzten mRNA- und Vektorimpfstoffen.

Für die Produktion wird die spezielle Tabakart *Nicotiana benthamiana* verwendet. Die Pflanzen werden in grossen Treibhäusern gezüchtet, und dann vorübergehend genetisch umprogrammiert. Dazu dienen *Agrobacterium tumefaciens*-Bakterien, welche Teile des Gens für das Spike-Protein des Virus in die Pflanzen übertragen. Nach wenigen Tagen können die VLPs aus dem Pflanzenmaterial isoliert werden. So können in kurzer Zeit grosse Wirkstoffmengen hergestellt werden können. Medicago hatte die

erste Charge des Impfstoffkandidaten nur 20 Tage nach der Veröffentlichung der Gensequenz des SARS-CoV-2 Virus produziert ([POINT 214, 03/2020](#)), war allerdings bei den folgenden klinischen Studien nicht so schnell wie andere Impfstoffe. Für die weitere Entwicklung hatte Medicago mit GSK zusammengespant. Im Dezember 2021 wurden die Resultate umfangreicher klinischer Studien präsentiert, welche die Wirksamkeit des Impfstoffs mit 24.000 Probanden bestätigten ([POINT 234, 12/2021](#)).

Das Präparat scheint zwar etwas weniger wirksam als mRNA Impfstoffe zu sein, hat aber den grossen Vorteil, dass es im Gegensatz zu diesen in einem normalen Kühlschrank gelagert werden kann. Auch kann das Produkt schnell an neue Anforderungen, wie z. B. Virus-Varianten, angepasst werden. Die kanadische Regierung hat zunächst 76 Millionen Covid-19 Impfdosen bestellt. Auch andere Impfstoffe aus Pflanzen, z. B. gegen die Grippe, sind bei Medicago in der Entwicklung weit fortgeschritten. Aktuell baut das Unternehmen in Quebec eine neue Produktionsstätte mit einer Jahreskapazität von einer Milliarde Impfdosen.

**Quellen:** [Medicago and GSK announce the approval by Health Canada of COVIFENZ®, an Adjuvanted Plant-Based COVID-19 Vaccine](#), Medicago News Release, 24.02.2022; [Canada Approves World's First Plant-Based COVID-19 Vaccine](#), The Scientist, 25.02.2022; [Kanada lässt Impfstoff auf Pflanzenbasis zu](#), Pharmazeutische Zeitung, 16.03.2022; [Medicago: our R&D pipeline](#), Medicago.com website.

---

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](mailto:jan.lucht@scienceindustries.ch))

---

scienceindustries  
Wirtschaftsverband Chemie Pharma Life  
Sciences

[info@scienceindustries.ch](mailto:info@scienceindustries.ch)  
[scienceindustries.ch](http://scienceindustries.ch)

Folgen Sie uns



Nordstrasse 15 - Postfach  
CH-8021 Zürich

Tel. + 41 44 368 17 11