



POINT NEWSLETTER NR. 238 – APRIL 2022

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Ernährungssicherheit

Genomeditierte Nutzpflanzen für Kleinbauern 2

Medizin

Klinische Studien prüfen Therapieansätze mit CRISPR/Cas9 3

Industrielle Biotechnologie

Nachhaltigere Produktion von Nylon-Grundstoff mit optimierten Bakterien 4

Landwirtschaft

Belgien bewilligt Freilandversuche mit drei genomeditierten Maislinien 5



Nutzpflanzen für Kleinbauern (© Abbildung:CGIAR)

ERNÄHRUNGSSICHERHEIT

Genomeditierte Nutzpflanzen für Kleinbauern

Kleinbauern und ihre Familien in Entwicklungsländern sind regelmässig von Armut und Mangelernährung bedroht. Oft hängen sie vom Anbau weniger, als Grundnahrungsmittel dienender Pflanzen ab. Die züchterische Verbesserung dieser Pflanzen wäre von grosser Bedeutung – allerdings unterscheiden sich die lokal angepassten Sorten oft von denen, die in wohlhabenderen Ländern angebaut werden. Daher ist das Interesse kommerzieller Pflanzenzüchter an einer Weiterentwicklung dieser Sorten nur beschränkt. Speziell vom globalen Fortschritt innovativer Züchtungsverfahren wie der Genomeditierung, die eine schnelle Anpassung von Pflanzeigenschaften an die lokalen Bedürfnisse ermöglicht, sind Kleinbauern weitgehend abgeschnitten.

Die globale Forschungs-Partnerschaft CGIAR setzt sich daher in mehreren grossen Züchtungszentren, auch in Südamerika, Afrika und Asien, mit 9000 Forschenden und Mitarbeitenden gegen Armut und für eine verbesserte Ernährungssicherheit für Kleinbauern ein. Dort werden speziell für die lokale Bevölkerung relevante Sorten bearbeitet. Zum Einsatz kommen alle vielversprechenden Methoden – auch die neuen, präzisen Züchtungsverfahren der Genomeditierung, z. B. mit CRIPR/Cas9. Eine Gruppe führender Agrarforscher berichtet jetzt in der Fachzeitschrift «*Nature Genetics*» über genomeditierte Nutzpflanzen zur Verbesserung der Ernährungssicherheit für Kleinbauern.

An den CGIAR-Forschungszentren werden zum Beispiel mit Hilfe der Genomeditierung Bananen mit Resistenz gegen Bakterien- und Viruserkrankungen entwickelt, Maniok mit reduziertem Blausäuregehalt

zur Verbesserung der Lebensmittelsicherheit, und Maissorten mit Resistenz gegen das parasitische Unkraut Striga. Aber auch gegen Viren und Pilze resistenter Kartoffeln, bakterien- und insektenresistenter Reis mit geringerem Schwermetallgehalt, und rost- und mehlauresistenter Weizen sind Ziele der Entwicklungsarbeiten.

Auf der wissenschaftlichen Seite erkennen die Forscher im Einsatz der modernen Züchtungsverfahren keine speziellen Risiken, die sich von herkömmlichen Züchtungsmethoden unterscheiden. Sie sehen jedoch unangemessen strenge Auflagen für neue Technologien, mangelndes Vertrauen, und zu geringe Unterstützung für die öffentliche Forschung als Probleme, welche die grossen Chancen innovativer Züchtungsverfahren für Entwicklungsländer einschränken. Die politischen Rahmenbedingungen müssten so ausgestaltet werden, dass der wissenschaftliche Fortschritt nicht nur den Privilegierten und Reichen zugute kommt.

Um das Potential der modernen Züchtungsverfahren auszuschöpfen und ihren Einsatz in der Praxis zu ermöglichen, hat übrigens Indien – wie immer mehr andere Länder auch – jetzt genomeditierte Pflanzen ohne transgenes Erbmaterial aus dem Geltungsbereich der Bestimmungen für «genetisch veränderte Organismen» (GVO) ausgenommen (Erlass vom 30. März 2022).

Quellen: Kevin V. Pixley et al. 2022, [Genome-edited crops for improved food security of smallholder farmers](#), *Nature Genetics* 54, 364–367; Kevin Pixley (CYMMIT), [Genome Editing's Potentially Fundamental Role in Food Security](#), Presentation 10th Meeting of Agricultural Chief Scientists, 15-16 June 2021, Italy; [CGIAR focus on gene editing crops for a food and income secure future](#), CGIAR Website; [Rules relaxed for some gene-edited plants, organisms](#), *Hindustan Times*, 31.03.2022.

Klinische Studien prüfen Therapieansätze mit CRISPR/Cas9

Es ist zehn Jahre her, dass die ersten Anwendungen des CRISPR/Cas9 Verfahrens zur gezielten Erbgutveränderung beschrieben wurden. Seither haben die neuen wissenschaftlichen Möglichkeiten und die schnelle Weiterentwicklung der Technologien zu einer enormen Zunahme der praktischen Anwendungen in vielen Bereichen geführt – auch in der Medizin.

Die ersten Behandlungen für menschliche Erkrankungen oder Gendefekte haben das Stadium der Grundlagenforschung inzwischen verlassen und werden bereits in klinischen Studien geprüft. Über verschiedene Studien hatten wir auch schon im Jahr 2021 im [POINT Biotechnologie Newsletter](#) berichtet, so über Behandlungserfolge bei Blutkrankheiten wie der [Sichelzellanämie und der Beta-Thalassämie](#), über CRISPR-Anwendung direkt im Auge gegen [erbliche Erblindung](#), und über die *in vivo* Genom-editierung gegen die [familiäre Erbkrankheit Amyloid-Polyneuropathie](#).

Hope Henderson vom Innovative Genomics Institute der University of California gibt auf der Instituts-Website einen Überblick zu den 2022 laufenden klinischen Studien mit CRISPR/Cas9. Von den bereits oben genannten Therapien sind jene für Blutkrankungen am weitesten fortgeschritten. Hier könnten schon bald die ersten Zulassungen erfolgen. Zur Immunzelltherapie von Krebs wurden körpereigene T-Zellen von Patienten durch Genomeditierung so angepasst, dass sie Krebszellen besser erkennen können. 2021 wurden auch erste Resultate mit genomeditierten allogenen CAR-T-Zellen berichtet. Diese stammen nicht vom Patienten selber, sondern von einem gesunden Spender, und werden durch Genomeditierung so angepasst, dass sie vom Immunsystem des Empfängers nicht als Bedrohung erkannt werden. Solche Zellen können einfacher für eine grosse Zahl von Patienten produziert werden.

Als Massnahme gegen chronische Harnwegsinfekte werden Bakterien-Viren (Bakteriophagen) erprobt, welche pathogene Bakterien befallen und durch den Einbau eines Cas3-Gens das Bakterien-Erbgut zerstückeln und die Bakterien so abtöten. Auch wird gegenwärtig ein klinischer Versuch vorbereitet, um nach einer AIDS-Erkrankung die im menschlichen Erbgut integrierten Kopien des HIV-Virus herauszuschneiden.

Ende 2021 begann eine klinische Studie zur genterapeutischen Behandlung des erblichen Angioödems, einer überschüssigen Immunreaktion mit plötzlichen schmerzhaften Schwellungen. Dabei soll ein beteiligtes Protein ausgeschaltet werden.

Vielversprechende Ansätze mit CRISPR/Cas9 gibt es auch zur Therapie von Typ 1 Diabetes. Genomeditierte Pankreaszellen, die nicht vom Empfänger abgestossen werden, könnten in Membranbeuteln implantiert werden und so eine dauerhafte Insulinversorgung wiederherstellen. Hier wurde der erste klinische Versuch im Februar 2022 bekanntgegeben.

Quellen: Hope Henderson 2022, [CRISPR Clinical Trials: A 2022 Update](#), Innovative Genomics Institute News, 29.03.2022; Edward A. Stadtmauer et al. 2020, [CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer](#), Science 367:6481; [CRISPR Therapeutics Reports Positive Results from its Phase 1 CARBON Trial of CTX110™ in Relapsed or Refractory CD19+ B-cell malignancies](#), CRISPR Therapeutics media release, 12.10.2021; [Locus Biosciences completes first-of-its-kind controlled clinical trial for CRISPR-enhanced bacteriophage therapy](#), Locus Biosciences media release, 24.02.2021; [FDA clears first-of-its-kind trial to see if CRISPR gene editing can cure HIV](#), Endpoint News, 15.09.2021; [Intellia Therapeutics Announces First Patient Dosed in Phase 1/2 Clinical Trial of NTLA-2002 for the Treatment of Hereditary Angioedema](#), Intellia media release, 13.12.2021; [CRISPR Therapeutics and ViaCyte, Inc. Announce First Patient Dosed in Phase 1 Clinical Trial of Novel Gene-Edited Cell Replacement Therapy for Treatment of Type 1 Diabetes \(T1D\)](#), CRISPR Therapeutics media release, 02.02.2022.

Nachhaltigere Produktion von Nylon-Grundstoff mit optimierten Bakterien

Biotechnologische Verfahren bieten bei der Chemikalien-Produktion oft deutliche Nachhaltigkeits-Vorteile gegenüber herkömmlichen chemischen Synthesen. Prozesse können bei niedrigeren Temperaturen ablaufen, es wird weniger Energie benötigt, die Verwendung aggressiver Substanzen kann eingeschränkt werden. Daher entwickelt die Grundlagenforschung stetig neue biotechnologische Prozesse, die zunehmend auch in der chemischen Industrie eingesetzt werden.

Lisa Bretschneider vom deutschen Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung in Leipzig berichtet jetzt zusammen mit ihren Kolleginnen und Kollegen aus der Gruppe von Bruno Bühler über einen biotechnologischen Ansatz zur Produktion von Adipinsäure. Diese Substanz ist ein wichtiger Grundstoff zur Herstellung von Kunststoffen und von Nylon, und gehört mit einer Jahresproduktion von etwa 2,6 Millionen Tonnen zu den 50 mengenmässig wichtigsten Chemikalien weltweit. Das Standard-Syntheseverfahren aus Cyclohexan wurde vor über 70 Jahren entwickelt, ist wenig effizient, und setzt durch den Einsatz von Salpetersäure grosse Mengen von klimaschädlichem Lachgas frei. Dieses hat ein über 300-fach höheres Potential für die Erderwärmung als CO₂. Es wird geschätzt, dass die Adipinsäureproduktion für etwa 10% des weltweiten, von Menschen verursachten Lachgasausstosses verantwortlich ist. Trotz verschiedener Versuche konnte das chemische Syntheseverfahren bisher nicht ersetzt werden.

Der jetzt präsentierte biotechnologische Ansatz ermöglicht die Umwandlung von Cyclohexan, einem einfachen

chemischen Grundstoff und Lösungsmittel, zu Adipinsäure bei Raumtemperatur, normalem Druck und ohne harsche Chemikalien wie Salpetersäure. Dafür werden *Pseudomonas taiwanensis*-Bakterien genutzt, die von Natur aus widerstandsfähig gegen Chemikalien sind. Für ein gezieltes Stoffwechsel-Design («*metabolic engineering*») wurden den Bakterien sechs Gene aus einem verwandten Bakterienstamm eingefügt, um die gewünschte schrittweise Biosynthese von Adipinsäure zu ermöglichen.

Durch Optimierung der Wachstumsbedingungen der Bakterien konnten die Wissenschaftler eine fast vollständige (96%) Umwandlung von Cyclohexan zu Adipinsäure erreichen, die sich in der Nährbrühe der Bakterien anreicherte (bis zu 10g/l) und leicht daraus gewonnen werden konnte. Für eine grosstechnische Anwendung muss dieser Prozess noch skaliert werden, aber der Ansatz zeigt eine wesentlich umweltfreundlichere Alternative zum herkömmlichen Produktionsverfahren auf, ohne die Freisetzung von Lachgas.

Der Grundstoff für die Adipinsäure-Synthese, Cyclohexan, wird bisher weitgehend aus fossilen Rohstoffen gewonnen. Um die klimaschädliche Freisetzung von CO₂ zu reduzieren, hat das Energieunternehmen BP einen Prozess zur nachhaltigen Cyclohexanproduktion aus Biomasse entwickelt, der im grossen Massstab zur nachhaltigen Kunststoffherstellung eingesetzt werden kann.

Quellen: Lisa Bretschneider et al 2022, [Rational orthologous pathway and biochemical process engineering for adipic acid production using *Pseudomonas taiwanensis* VLB120](#), *Metabolic Engineering* 70:206–217; [BP to supply raw materials to Lanxess for renewable plastics production](#), *Chemical Engineering*, 13.10.2021.

Belgien bewilligt Freilandversuche mit drei genomeditierten Maislinien

Nutzpflanzen mit optimal an Standort und Umgebung angepassten Eigenschaften können einen entscheidenden Beitrag zu nachhaltigeren Ernährungssystemen leisten. Mit Hilfe innovativer Züchtungsverfahren wie der Genomeditierung lassen sich solche verbesserten Sorten wesentlich schneller als früher entwickeln. So können auch zukünftige Herausforderungen wie der Klimawandel angegangen werden.

Forscherinnen und Forscher der beiden belgischen Forschungsinstitute VIB und ILVO spannen zusammen, um die Entwicklung verbesserter Maissorten mit der präzisen CRISPR/Cas9 Züchtungstechnologie voranzutreiben. Nach vielversprechenden Versuchen im Labor und im Treibhaus hat die belgische Regierung jetzt Freilandversuche mit drei verschiedenen, genomeditierten Maissorten bewilligt.

Prof. Hilde Nelissen strebt mit ihrer Gruppe an, Mais unempfindlicher gegen längere Dürreperioden zu machen. Als normale Schutzreaktion verpacken Maispflanzen bei Trockenstress ihr genetisches Material in eine kompaktere Form, was aber das Wachstum nachhaltig beeinträchtigt. Die Ausschaltung einer Strukturkomponente dieser Verpackung führte im Treibhaus zu besserem Wachstum trotz Trockenheit. Wie sich die genetische Veränderung unter den wechselnden Bedingungen auf dem Feld auswirkt soll jetzt untersucht werden.

Einer anderen Stressauswirkung widmet sich das Team von Prof. Lieven De Veylder. Hohe Temperaturen, UV-Strahlen und giftige Metallionen können Schäden an der DNA verursachen. Pflanzen bremsen daraufhin ihren Zellzyklus, und reagieren mit reduziertem Wachstum. Hier könnte eine Lockerung der genetischen Bremse das Wachstum trotz Stressbedingungen steigern – im Treibhaus funktioniert das, und soll jetzt im Freiland bestätigt werden.

Einen dritten Aspekt einer nachhaltigeren Landwirtschaft bearbeitet die Gruppe um Prof. Wout Boerjan. Hier wollen die Forscherinnen und Forscher Mais als Futtermittel besser verdaulich machen. Dazu wurde mit Genomeditierung der Ligningehalt der Zellwände reduziert. Eine bessere Futtermittelverwertung trägt zu einer ressourcensparenden und weniger umweltbelastenden Tierfütterung bei.

Nachdem die Forschenden im Januar 2022 den Antrag für Freisetzungsversuche in Flandern gestellt hatten, wurden diese jetzt von der belgischen Regierung für den Zeitraum von drei Jahren bewilligt. Der belgische Biosicherheitsrat hatte den Antrag zuvor positiv beurteilt. Die Versuche unter Freilandbedingungen sollen die Praxistauglichkeit der Maispflanzen prüfen.

Quellen: [Permits for new field trials with genome-edited maize](#), VIB News, 22.04.2022; [Applications submitted for new field trials with genome-edited maize](#), VIB News, 11.01.2022

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