



POINT NEWSLETTER NR. 240 – JUNI 2022

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Gesunde Ernährung

Stoffwechseldesign mit CRISPR/Cas9 für Provitamin D-reiche Tomaten 2

Medizin

Experimentelle Immunzelltherapie gegen Pankreas-Krebs 3

Industrielle Biotechnologie

Biokatalyse als Schlüsseltechnologie für die nachhaltige chemische Produktion 4

Neue Züchtungsverfahren

Potential genomeditierter Nutzpflanzen wächst stetig 5

Stoffwechseldesign mit CRISPR/Cas9 für Provitamin D-reiche Tomaten

Vitamin D ist wichtig für unsere Gesundheit, die Nerven und das Immunsystem. Vitamin D-Mangel ist jedoch weit verbreitet. Weltweit leiden mindestens eine Milliarde Menschen darunter. Für Europa wird die Häufigkeit des Vitamin-D Mangels auf etwa 40% der Bevölkerung geschätzt. Die Versorgung über die normale Ernährung ist oft nicht ausreichend, und die Bildung des «Sonnenvitamins» in der Haut bei direkter Sonneneinstrahlung ist gerade in den dunklen Jahreszeiten ungenügend.

Vitamin D kommt vor allem in tierischen Produkten wie Fleisch, Eiern und Milchprodukten vor, kaum jedoch in pflanzlichen Nahrungsmitteln. Ein internationales Forscherteam um Professorin Cathie Martin vom englischen John Innes Centre, mit der Wissenschaftlerin Jie Li als Erstautorin, zeigt jetzt, dass eine kleine genetische Veränderung mit Hilfe der CRISPR/Cas9-Technologie ausreicht, um den Vitamin D-Gehalt von Tomaten deutlich zu steigern. Von Natur aus können die Pflanzen nämlich Provitamin D synthetisieren. Allerdings wird die Substanz im Stoffwechsel sofort weiter umgesetzt, so dass sie sich nicht anreichern kann. Weil der Stoffwechsel in den Tomatenpflanzen und die daran beteiligten Gene gut bekannt sind, wussten die Forschenden, dass das *Sl7-DR2* Gen eine entscheidende Rolle für diese Umwandlung spielt.

Mit der CRISPR/Cas9 Technologie wurde das *Sl7-DR2* Gen in den Pflanzen durch einen gezielten Schnitt inaktiviert. Die genetisch veränderten Pflanzen wiesen keine Auffälligkeiten beim Wachstum auf. Die biochemische Analyse der Früchte zeigte aber eine deutliche Anreicherung von

Provitamin D, während dieses in unveränderten Früchten nicht nachgewiesen werden konnte. Die beobachteten Mengen in jeder Frucht entsprechen dem Vitamingehalt von zwei Eiern oder 28 g Thunfisch. Fünf derartige Tomaten könnten den durchschnittlichen vollständigen Vitamin D-Bedarf eines Erwachsenen decken. Südkoreanische Forschende beschrieben kürzlich in einem von Experten noch nicht geprüften Vorabdruck mit einem sehr ähnlichen Ansatz der Genomeditierung erzeugte Tomaten, bei denen sogar eine einzelne Frucht den Tagesbedarf decken könnte.

Auf diese Weise könnte eine neue pflanzliche Vitamin D-Quelle für eine gesunde, ausgewogene Ernährung erschlossen werden – besonders wichtig, da immer mehr Personen eine pflanzenreiche, vegetarische oder vegane Ernährung bevorzugen.

Freilandversuche mit den genetisch veränderten Pflanzen sind bereits für die nächsten Monate geplant und sollen zeigen, ob sich die Tomaten unter Praxisbedingungen bewähren. In Großbritannien – im Gegensatz zu den übrigen Ländern in Europa – können solche Versuche seit Kurzem mit einem minimalen Aufwand und ohne strenge Auflagen durchgeführt werden, weil derartige genetische Veränderungen auch spontan in der Natur oder durch klassische Züchtungsverfahren entstehen können.

Quellen: Jie Li et al 2022, [Biofortified tomatoes provide a new route to vitamin D sufficiency](#), Nature Plants 8:611–616; [Gene-edited tomatoes could provide new source of vitamin D](#), Nature News, 23.05.2022; [Scientists turn tomatoes into a rich source for vitamin D](#), Science News, 23.05.2022; [Metabolic engineering for provitamin D3 biosynthesis in tomato](#), ResearchSquare preprint, doi:10.21203/rs.3.rs-1403571/v1.

Experimentelle Immunzelltherapie gegen Pankreas-Krebs

Krebs des Pankreas (Bauchspeicheldrüse) ist vergleichsweise selten, und tritt in der Schweiz jedes Jahr bei etwa 1'500 Personen auf. Weil es jedoch noch keine verlässliche Früherkennung gibt, hat sich der Tumor oft bereits im Körper ausgebreitet, bevor die Krankheit erkannt wird. Zwar kann das Fortschreiten der Erkrankung dann noch durch Bestrahlung und Medikamente gebremst werden. Die Behandlung ist jedoch schwierig. Eine dauerhafte Heilung ist zu diesem Zeitpunkt mit herkömmlichen Verfahren kaum noch möglich, die Prognose daher oft ungünstig.

In den letzten Jahren hat die Immunzelltherapie mit genetisch veränderten Patientenzellen (z. B. CAR-T) bei Blutkrebs-Erkrankungen grosse Fortschritte gemacht, und erstaunliche therapeutische Erfolge ermöglicht ([POINT 236, 02-2022](#)). Allerdings haben sich ähnliche Ansätze zur Behandlung solider Tumore als deutlich schwieriger herausgestellt. US-Mediziner um Dr. Ron Leidner und Dr. Eric Tran vom Providence Cancer Institute in Portland, Oregon, berichten jetzt über die erste, vielversprechende Anwendung einer neuartigen Zelltherapie zur Behandlung einer 71-jährigen Patientin mit Pankreas-Krebs.

Kathy Wilkes litt bereits seit einigen Jahren an ihrer Erkrankung, und es hatten sich Metastasen in der Lunge gebildet. Chemotherapie, Bestrahlung und ein grösserer chirurgischer Eingriff hatten das Tumorstadium nur vorübergehend gebremst. Weil alle herkömmlichen Behandlungsansätze ausgeschöpft waren, suchte Wilkes nach innovativen Therapieansätzen und trat in Kontakt zu den Forschenden in Oregon. Sie erklärte sich zu einer bisher noch nie am Menschen erprobten experimentellen Immunzelltherapie bereit. Hierfür wurden ihr eigene T-Zellen entnommen und im Labor genetisch so verändert, dass die Immunzellen ihre eigenen Tumorzellen erkennen und bekämpfen können. Hierzu wurde den T-

Zellen ein T-Zell-Rezeptor eingebaut, der eine bestimmte Mutation in dem Tumor der Patienten erkennt. Weil diese Mutation im KRAS-Gen mit der Entartung der Tumorzellen in Zusammenhang steht und in gesunden Körperzellen nicht vorkommt, können die modifizierten T-Zellen die Krebszellen erkennen und gezielt angreifen.

Der Erfolg war erstaunlich. Nach elf Tagen konnte die Patientin aus dem Spital entlassen werden. Innerhalb kurzer Zeit schrumpften die Tumoren, nach sechs Monaten hatten sie um fast drei Viertel abgenommen. Zu diesem Zeitpunkt konnten noch immer zirkulierende modifizierte T-Zellen nachgewiesen werden, welche allfällig noch vorhandene Tumorzellen erkennen und bekämpfen könnten. Auch knapp ein Jahr nach der Therapie wurde noch kein neues Tumorstadium beobachtet.

Diese erste, vielversprechende experimentelle Therapie muss allerdings noch weiterentwickelt werden, um ihre Wirksamkeit und Sicherheit zu verbessern. Die Behandlung eines zweiten Patienten mit einem leicht veränderten Ansatz war leider nicht erfolgreich. Die Mediziner versuchen noch zu verstehen, welche Faktoren für den Behandlungserfolg ausschlaggebend sind. Auch ist der hier beschriebene Ansatz nur für Patienten mit einer ganz bestimmten Tumor-Mutationen geeignet. Für eine Anwendung bei breiteren Patientengruppen müsste die genetische Veränderung der Körperzellen entsprechend angepasst werden. Die experimentelle Behandlung ist aber ein wichtiger Schritt für die Erweiterung des Anwendungsgebiets von Zelltherapien.

Quellen: Rom Leidner et al. 2022, [Neoantigen T-Cell Receptor Gene Therapy in Pancreatic Cancer](#), New England Journal of Medicine 386:2112-2119, [Novel genetic experiment shrinks tough-to-treat cancer](#), AP News, 01.06.2022; [Reprogrammed Cells Attack and Tame Deadly Cancer in One Woman](#), New York Times, 01.06.2022; [Neue Zelltherapie weckt Hoffnung bei Pankreaskrebs](#), Ärztezeitung, 02.06.2022.

Biokatalyse als Schlüsseltechnologie für die nachhaltige chemische Produktion

Eine verbesserte Nachhaltigkeit ist ein wichtiges Ziel für die chemische Industrie. Eine zentrale Rolle für die Optimierung von chemischen Prozessen spielen Katalysatoren. Das sind Substanzen, welche die Geschwindigkeit chemischer Reaktionen beeinflussen und diese in gewünschte Richtungen lenken können, ohne jedoch dabei verbraucht zu werden. Oft handelt es sich dabei um Metalle, Metallverbindungen, oder kleine organische Moleküle.

In den letzten zwei Jahrzehnten sind biologische Katalysatoren in der chemischen Forschung und in der Industrie immer wichtiger geworden. Im Stoffwechsel von Lebewesen sind Enzyme, die meistens auf Proteinen basieren, die wichtigsten Katalysatoren. Enzyme können auch verwendet werden, um chemische Reaktionen zu erleichtern und zu steuern. Dazu werden die Enzyme entweder in isolierter Form zugegeben oder ganze Zellen von Mikroorganismen, welche diese gewünschten Enzyme produzieren. Dieses Verfahren wird als Biokatalyse bezeichnet.

Statt herkömmlicher chemischer Synthesen, die oft hohe Temperaturen, hohen Druck und aggressive Chemikalien erfordern, ermöglicht die Biokatalyse Stoffumwandlungen bei gemässigten Temperaturen, normalem Druck, und unter milden Reaktionsbedingungen. Das reduziert Energieverbrauch und nachteilige Auswirkungen auf die Umwelt, und kann zugleich die Qualität des Produkts verbessern. Während längere Zeit der beschränkte Werkzeugkasten der verfügbaren biologischen Katalysatoren deren Einsatzmöglichkeiten einschränkte, sind in letzter Zeit immer mehr neue

Biokatalysatoren für unterschiedlichste chemische Reaktionen verfügbar geworden.

Die Entschlüsselung der genetischen Information von immer mehr Organismen dient dabei als Grundlage für die Entwicklung von neuen Enzymen mit gewünschten Eigenschaften. Die synthetische Produktion und Anpassung von Genen durch gezielte Mutationen und Evolution im Reagenzglas ermöglichen es dabei, die Eigenschaften von Enzymen ganz gezielt anzupassen. Dabei werden zunehmend auch fortgeschrittene Methoden der Bioinformatik und der künstlichen Intelligenz eingesetzt. Auf Grundlage der natürlichen Vielfalt lassen sich so neue Biokatalysatoren entwickeln und massschneidern, die so in der Natur nicht gefunden werden.

Aufgrund ihrer grossen Vorteile ist die Biokatalyse inzwischen zu einer der Schlüsseltechnologien für eine nachhaltigere chemische Produktion geworden. Heute bereits werden wichtige pharmazeutische Wirkstoffe, Aromen, Riechstoffe und Lebensmittelzutaten mit Hilfe der Biokatalyse produziert, aber auch chemische Grundstoffe, Feinchemikalien und Kunststoffkomponenten. Die Werkzeugkiste der Biokatalyse und ihr Einsatzbereich werden stetig erweitert, um nachhaltigere Produktionsverfahren zu etablieren.

Quellen: Andrés R. Alcántara et al. 2022, [Biocatalysis as Key to Sustainable Industrial Chemistry](#), *ChemSusChem* 15:e202102709; *ChemSusChem* Special Issue: [Biocatalysis as Key to Sustainable Industrial Chemistry](#), Volume 15, Issue 9 (Mai 2022); Elizabeth L. Bell et al. 2021, [Biocatalysis](#), *Nature Reviews Methods Primers* 1:46; Shuke Wu et al. 2021, [Biocatalysis: Enzymatic Synthesis for Industrial Applications](#), *Angew. Chem. Int. Ed.* 60: 88–119.

Potential genomeditierter Nutzpflanzen wächst stetig

Die Genomeditierung, zum Beispiel mit Hilfe des CRISPR/Cas9 Systems, hat weltweit einen Innovationsschub in der Pflanzenzüchtung ausgelöst. Damit können in einem Bruchteil der bisher erforderlichen Zeit Sorten mit verbesserten Eigenschaften entwickelt werden.

Die neue, öffentlich zugängliche [EU-SAGE Datenbank](#) beschreibt global über 500 Anwendungen der Genomeditierung in Forschung und Entwicklung für die Landwirtschaft bei 63 verschiedenen Pflanzenarten und gibt Zugang zu den fachlichen Hintergrund-Informationen. Eine verbesserte Qualität des Ernteguts ist das häufigste Züchtungsziel, eng gefolgt von höheren Erträgen sowie Krankheits- und Schädlingsresistenz. Auch die Widerstandsfähigkeit gegen ungünstige Umweltbedingungen wird verfolgt. Mit 282 beschriebenen Anwendungen ist China das weltweit führende Land bei den innovativen Züchtungsverfahren, gefolgt von den USA (126) und Japan (30).

Die Anwendungsgebiete der Genomeditierung entwickeln sich stetig weiter. Im Juni 2022 gab das von Nobelpreisträgerin und Co-Entwicklerin des CRISPR/Cas9 Systems Jennifer Doudna gegründete «*Innovative Genomics Institute*» in Berkeley, Kalifornien, eine neue Forschungsinitiative für den Klimaschutz bekannt. Mit Hilfe moderner genomischer Technologien sollen Organismen so angepasst werden, dass sie der

Atmosphäre nachhaltig CO₂ entziehen. Dazu sollen die Photosyntheseleistung von Pflanzen verbessert, das Wachstum der Wurzeln für einen verbesserten Transfer von Biomasse unter die Erde angeregt, und die längerfristige Kohlenstoffspeicherung im Boden durch die Anpassung der Mikroorganismen unterstützt werden. Die Arbeiten werden durch einen Beitrag von 11 Millionen US-Dollar von der Chan Zuckerberg Initiative unterstützt.

Eine praktische Erprobung genomeditierter Pflanzen auf dem Feld ist in den meisten europäischen Ländern aufgrund der veralteten Gesetzesgrundlagen nur mit erheblichem Aufwand möglich. Grosse Ausnahme ist Grossbritannien: Hier wurden kürzlich die ersten genomeditierten Pflanzen nach den neuen, erleichterten Bestimmungen für Freilandversuche ausgesät. Das früher monatelange Verfahren für die Anmeldung bei den Behörden dauerte mit den neuen Regeln nur wenige Minuten.

Quellen: [EU-SAGE \(European Sustainable Agriculture through Genome Editing\) Database](#) [www.eu-sage.eu](#); [Press release EU-SAGE database](#), 30.05.2022; Oana Dima et al. 2022, [Interactive database of genome editing applications in crops and future policy making in the European Union](#), Trends in Plant Science (online 20.05.2022, [doi:10.1016/j.tplants.2022.05.002](#)); [Supercharging Plants and Soils to Remove Carbon from the Atmosphere](#), Innovative Genomics Institute News, 14.06.2022; [This CRISPR pioneer wants to capture more carbon with crops](#), MIT Technology Review, 14.06.2022; [First sowing of genetically edited crop under new UK regulations](#), Rothamsted Research, 26.05.2022.

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 Abonnement einfach [hier klicken](#) oder ein E-mail an die Redaktion senden. 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