



POINT NEWSLETTER NR. 241 – JULI 2022

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Biosicherheit

Insektenresistenter Bt-Mais schadet Nützlingen nicht 2

Medizin

Erster klinischer Versuch mit «Base Editing» Gentherapie 3

Industrielle Biotechnologie

Solargetriebene Mikroben verwandeln Treibhausgas in Wertstoffe 4

Klimawandel

Trockentoleranter HB4 Weizen nähert sich einem breiten Anbau 5

Insektenresistenter Bt-Mais schadet Nützlingen nicht

Seit 1996 werden gentechnisch veränderte Nutzpflanzen grossflächig angebaut, mittlerweile auf über 13% der globalen Ackerflächen. Resistenz gegen Schadinsekten ist dabei eine der wichtigsten biotechnologisch vermittelten Eigenschaften. Verbreitet wird dafür die Bt-Technologie eingesetzt, bei der die Pflanzen Gene des Bodenbakteriums *Bacillus thuringiensis* tragen. Durch die Produktion von Proteinen, die gegen Schädlinge wirken, können sich die Pflanzen selber vor Insektenfrass schützen. Bei Mais ist fast ein Drittel der weltweiten Anbauflächen gentechnisch verändert (2019 etwa 56 Millionen Hektaren), überwiegend mit Insektenresistenz.

Obwohl Bt-Proteine spezifisch gegen schädliche Insektengruppen wirken, wurde schon früh die Frage aufgeworfen, ob auch Nützlinge durch Bt Mais in Mitleidenschaft gezogen würden, und dadurch das biologische Gleichgewicht gefährdet werden könnte. Das wird zwar im Rahmen des Zulassungsverfahrens geprüft. Zusätzlich sind in den letzten 25 Jahren auch hunderte von Forschungsarbeiten veröffentlicht worden, welche sich mit dieser Frage beschäftigen. Michael Meissle und Jörg Romeis von der Agroscope Forschungsgruppe Biosicherheit haben jetzt zusammen mit ihrem US-Kollegen Steven Naranjo die weltweiten Daten dazu zusammengetragen und analysiert, um in einer Metastudie mögliche Auswirkungen von Bt-Mais auf Nicht-Zielorganismen zu untersuchen.

Nach Auslese aus vielen tausend Veröffentlichungen aufgrund strenger Qualitätskriterien konnte eine öffentlich zugängliche Datenbank mit 7200 Einzelbeobachtungen aus 233 Experimenten in 120 Publikationen erstellt werden. Der systematische

Vergleich der Häufigkeit von bestimmten Insekten in Feldern mit Bt-Mais und konventionellen Sorten zeigt klar, dass Bt-Mais ausser der erwünschten Schädlingskontrolle nur geringe Auswirkungen auf Nützlinge oder andere Nicht-Zielorganismen hat. Kaum überraschend kamen einige Parasiten, die sich von Schädlingen ernähren, in Bt-Maisfeldern seltener vor, dafür wurden andere Insekten etwas häufiger beobachtet. Insektizid-behandelte konventionelle Maisfelder hatten eine geringere Artenvielfalt der Insekten im Vergleich zu Bt-Maisfeldern, in denen auf einen Insektizideinsatz verzichtet werden konnte. Der Anbau von Bt-Mais scheint sich daher eher positiv auf die Insekten-Biodiversität im Feld auszuwirken.

Veröffentlichte Studien, die von der Saatgutindustrie durchgeführt oder finanziert wurden, deuten öfter auf mögliche leicht nachteilige Wirkungen von Bt-Mais hin als solche, die von unabhängigen öffentlichen Einrichtungen stammten – eine Voreingenommenheit der Industriestudien wurde nicht beobachtet.

In Europa wird transgener Bt-Mais auf etwa 100'000 Hektaren in Spanien angebaut (30% des Maisanbaus). Landwirte dort berichten von höheren Erträgen und Gewinnen, einem geringeren Insektizidbedarf und weiteren Umwelt-Vorteilen.

Quellen: [Geringe Auswirkungen von Bt-Mais auf Nichtzielorganismen](#), Agrarforschung Schweiz, 01.07.2022; Michael Meissle et al. 2022, [Does the growing of Bt maize change abundance or ecological function of non-target animals compared to the growing of non-GM maize? A systematic review](#), Environmental Evidence 11:21; Francisco J. Areal & Laura Riesgo 2022, [Sustainability of Bt maize in Spain \(1998-2021\): An economic, social and environmental analysis](#), www.fundacion-antama.org.

Erster klinischer Versuch mit «Base Editing» Gentherapie

Präzise Veränderungen des Genoms durch Editierung mit Hilfe von CRISPR/Cas9 haben in der Medizin einen Innovations-schub für die somatische Gentherapie von gravierenden Erbkrankheiten ausgelöst. Eine technologische Weiterentwicklung, das «Base Editing», ermöglicht noch gezieltere Veränderungen einzelner Basenpaare. Der erste klinische Versuch damit an einem Patienten, zur Therapie der schweren erblichen Hypercholesterinämie, wurde jetzt in Neuseeland gestartet.

Vor zehn Jahren, Ende Juni 2012, beschrieben Jennifer Doudna, Emmanuelle Charpentier und ihre Mitarbeitenden erstmals die Verwendung der Komponenten eines obskuren bakteriellen Immunsystems als Werkzeug zur gezielten Veränderung der Gene von Lebewesen. Das CRISPR/Cas9 System kann einfach programmiert werden, um genetisches Material an vorbestimmten Positionen zu schneiden. Für diese bahnbrechende Methode, die breite Anwendung in der Forschung und in vielen Praxisgebieten gefunden hat, erhielten die Forscherinnen 2020 den Nobelpreis. Im Jahr 2016 beschrieben David Liu von der Harvard Universität und seine Kollegen den ersten «Base Editing» Ansatz. Dabei wird der Suchmechanismus des CRISPR/Cas9 Systems verwendet, um eine gewünschte Position im Erbgut zu finden. Statt einem Schnitt an dieser Position wird jedoch einer der Buchstaben des genetischen Codes chemisch verändert, so dass sich ein einzelner Austausch eines Basenpaars ergibt. Das ermöglicht noch genauere und besser vorhersagbare genetische Veränderungen.

Um medizinische Anwendungen des «Base Editing» voranzutreiben, gründete David Liu das Unternehmen Beam Therapeutics. Mit einer Lizenz von Beam hat jetzt das Biopharma-Unternehmen Verve Therapeutics einen Ansatz entwickelt, um die schwere erbliche Hypercholesterinämie zu therapieren. Diese führt zu extrem

hohen Cholesterinwerten im Blut, und steigert dadurch das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen stark. Durch Ausschaltung des *PCSK9* Gens durch eine einmalige Behandlung mittels «Base Editing» lässt sich in Primaten der Cholesteringehalt im Blut langfristig senken ([POINT 228, Juni 2021](#)).

Speziell an dem Ansatz von Verve ist ausser der neuartigen «Base Editing» Methode auch, dass die genetische Veränderung nach Injektion von Lipid-Nanopartikeln, welche die genetische Information für den Korrekturmechanismus tragen, direkt im Körper in den Leberzellen erfolgt. Insgesamt sollen etwa 40 Patienten an den klinischen Versuchen teilnehmen.

Bald könnten weitere «Base Editing» Therapien verfügbar werden. Beam Therapeutics arbeitet an zwei Behandlungen für Sichelzellanämie und β -Thalassemie, bei denen die Ableitung des fetalen Hämoglobins stimuliert wird oder alternativ der genetische Defekt, welcher den Krankheiten zugrunde liegt, direkt korrigiert werden soll. Möglicherweise schon im nächsten Jahr wird die erste, auf Genomeditierung mit CRISPR/Cas9 basierende Gentherapie für Sichelzellanämie und β -Thalassemie ([POINT 224, Februar 2021](#)) auf den Markt kommen. Kürzlich waren neue, umfangreiche Daten zu klinischen Versuchen damit präsentiert worden.

Quellen: [CRISPR, 10 Years On: Learning to Rewrite the Code of Life](#), New York Times, 27.06.2022; Heidi Ledford 2022, [CRISPR 'cousin' put to the test in landmark heart-disease trial](#), Nature News, 15. Juli 2022; [Verve Therapeutics Doses First Human with an Investigational In Vivo Base Editing Medicine, VERVE-101](#), Verve media release, 12.07.2022; Katie Kingwell 2022, [Base editors hit the clinic](#), Nature Reviews Drug Discovery News, 13.07.2022; [Vertex and CRISPR Therapeutics Present New Data on More Patients With Longer Follow-Up Treated With exagamglogene autotemcel \(exa-cel\) at the 2022 European Hematology Association \(EHA\) Congress](#), CRISPR Therapeutics media release, 11.07.2022; [The first CRISPR gene-editing drug is coming—possibly as soon as next year](#), Fast-Company.com, 01.07.2022.



Rhodospseudomonas palustris (© [Caroline Harwood / wikimedia](#))

INDUSTRIELLE BIOTECHNOLOGIE

Solargetriebene Mikroben verwandeln Treibhausgas in Wertstoffe

Mikroorganismen werden in der industriellen Biotechnologie eingesetzt, um Grundstoffe für die chemische Industrie, hochwertige Feinchemikalien, Nahrungs-Zusatzstoffe, aber auch Bio-Kunststoffe herzustellen. Bisher wurde dabei oft Zucker als Nahrungs- und Energiequelle für die Bakterien oder Hefen eingesetzt. Im Vergleich zu chemischen Prozessen mit petrochemischen Ausgangsstoffen führen nachwachsende Rohstoffe auf Pflanzenbasis nicht zu einem Neuausstoß von CO₂-Treibhausgas. Allerdings kann es zu einer Konkurrenz mit ihrer Verwendung für die menschliche oder tierische Ernährung kommen. Neue Forschungsansätze streben die Erschließung alternativer Grundstoffe an. Dabei dient CO₂ als Ausgangsstoff, und wird mit Hilfe nachhaltiger Energieträger wie Solarstrom zu Nahrungs- und Energiequellen für die Produktions-Mikroorganismen umgewandelt. Im Prinzip ähnelt dieser Prozess der pflanzlichen Photosynthese, er ist aber wesentlich effizienter.

Zwei mögliche Zwischenprodukte dabei sind die Ameisensäure und die Essigsäure. Beide Substanzen können durch elektrochemische Verfahren aus Wasser und CO₂ gewonnen werden. Der dafür erforderliche Strom sollte aus nachhaltigen Quellen, wie Wasser-, Wind- oder Solarenergie gewonnen werden, damit der Gesamtprozess eine positive Ökobilanz aufweist. Für einen wirtschaftlichen Einsatz müssen allerdings noch viele technische Hürden genommen werden. Die Elektrolyseverfahren zur Herstellung der Nährstoffe müssen effizienter werden, und die Produktivität der eingesetzten Mikroorganismen muss optimiert werden. Dabei werden auch moderne

Ansätze wie Stoffwechsel-Design oder die Synthetische Biologie verwendet.

Ein 2020 vom Team um Dirk Holtmann vom DECHEMA Forschungsinstitut präsentiertes Beispiel ist die elektrochemische Produktion von Ameisensäure, welche dann als Nährstoff für *Cupriavidus necator*-Bakterien dient. Diese produzieren den Biokunststoff Polyhydroxybutyrat (PHB). Dieser Ansatz wird aktuell im TRANSFORMATE-Verbund-Projekt mit sieben Partnern weiterverfolgt. Dabei sollen auch die Bakterien genetisch angepasst werden, um eine effizientere Veredlung der Ameisensäure zu verschiedenen Bioprodukten zu ermöglichen.

Einen integrierten Ansatz beschreibt Peidong Yang von der Berkeley-Universität mit seinem internationalen Team. Sie verwenden Solarstrom für eine Elektrolysezelle, in der *Sporomusa ovata* – Bakterien CO₂ binden und in Essigsäure umwandeln. Diese dient dann als Nahrung für *Rhodospseudomonas palustris*-Bakterien, die zusätzlich Stickstoff fixieren können und dafür PHB-Biokunststoff herstellen. In der Ko-Kultur verschiedener Mikroorganismen sehen die Forscher grosse Chancen für effizientere Biosynthesen.

Quellen: Congqiang Zhang et al. 2022, [Microbial Utilization of Next-Generation Feedstocks for the Biomanufacturing of Value-Added Chemicals and Food Ingredients](#), Front. Bioeng. Biotechnol. 10:874612; Markus Stöckl et al. 2020, [From CO₂ to Bioplastic – Coupling the Electrochemical CO₂ Reduction with a Microbial Product Generation by Drop-in Electrolysis](#), ChemSusChem 13:4086-4093; [TRANSFORMATE – Kombi-Prozessentwicklung zur Herstellung des Biopolymers PHB und der Crotonsäure](#); Projekt-Website; Stefano Cestellos-Blanco et al. 2022, [Photosynthetic biohybrid coculture for tandem and tunable CO₂ and N₂ fixation](#), PNAS 119:e2122364119.

Trockentoleranter HB4 Weizen nähert sich einem breiten Anbau

Europa ächzt unter ungewöhnlich hohen Temperaturen, zahlreiche Länder leiden unter Wassermangel. Weltweit spürt die Landwirtschaft die Auswirkungen des Klimawandels. Die häufigeren Dürreperioden führen zu Ertragseinbussen und bedrohen so die Versorgungssicherheit mit Lebensmitteln. Die Entwicklung trocken toleranterer Pflanzensorten ist daher global ein wichtiges Züchtungsziel. Mittlerweile werden immer mehr derartiger Pflanzen verfügbar.

Bei dürrer toleranten Soja- und Weizensorten spielt das Unternehmen Bioceres eine führende Rolle. Argentinische Grundlagenforscher um Raquel Chan und Daniel González hatten in Sonnenblumen das Regulatorgen HB4 identifiziert, welches die Ableitung Hunderter anderer Pflanzengene steuert und so die Trockenstressantwort in den Pflanzen koordiniert. Seit 2003 arbeitet Bioceres mit den Forschenden zusammen, um die Dürrer toleranz in Nutzpflanzen zu stärken. Feldversuche über zehn Jahre zeigten, dass transgene Sojasorten mit dem HB4 Gen aus der Sonnenblume bei Trockenheit etwa 10.5% höhere Erträge im Vergleich zu konventionellen Sorten aufwiesen. Sie wurden bereits 2015 zum Anbau in Argentinien zugelassen ([POINT 163, Juni 2015](#)) und werden mittlerweile in Ländern, die 85% des globalen Sojahandels abdecken, für den Import akzeptiert.

Bei Soja machen gentechnisch veränderte Sorten über drei Viertel der weltweiten Anbauflächen aus, sie sind im globalen Handel vor allem für die Tierernährung zum Standard geworden. Bei Weizen, der für den direkten menschlichen Verzehr eine grössere Rolle spielt, werden gentechnisch veränderten Sorten bisher noch kaum eingesetzt. Bioceres konnte zeigen, dass der von ihnen entwickelte HB4-Weizen bei Trockenheit einen Mehrertrag von 19.5% ermöglicht. Die Anbauzulassung in Argentinien erfolgte 2021 ([POINT 220, Oktober 2022](#)).

Eine Voraussetzung für den grossflächigen Anbau von dürrer tolerantern HB4-Weizen ist dessen Akzeptanz im globalen Handel. Die Importbewilligung durch Brasilien, dem wichtigsten Weizen-Handelspartner Argentiniens, im Jahr 2021 war ein entscheidender Impuls. 2022 folgten Kolumbien, Neuseeland, und Australien. Im Juni 2022 gaben auch die US Behörden grünes Licht für den Import als Futter- und Lebensmittel, Zulassungs-Anträge in weiteren Ländern laufen. Um die erwartete Nachfrage zu decken, pflanzten in der Saison 2021/22 in Argentinien bereits 225 Landwirtschaftsbetriebe trocken toleranten HB4-Weizen auf insgesamt 53'000 Hektaren.

Quellen: [FDA Favorably Concludes HB4® Wheat Food and Feed Safety Evaluation](#), Bioceres media release, 27.06.2022; [HB4 White Paper](#), Bioceres, 2020; [Bioceres Investor Presentation](#), June 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