



POINT NEWSLETTER NR. 246 – DEZEMBER 2022

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Pflanzenzüchtung

Genomeditierung ermöglicht Entwicklung verbesserter Salatsorten 2

Medizin

Erste Gentherapie gegen Blasenkrebs 3

Industrielle Biotechnologie

Enzym erschliesst Holz als nachhaltige Quelle für chemische Grundstoffe 4

Biofortifikation

Ernte von «Golden Rice» auf den Philippinen 5

Genomeditierung ermöglicht Entwicklung verbesserter Salatsorten

Frischer, knackiger Salat trägt zur Versorgung mit Nähr- und Ballaststoffen, Vitaminen und Mineralien und damit zu einer gesunden Ernährung bei. Gartensalat ist das weltweit am dritthäufigsten verzehrte Blattgemüse. Entsprechend gross ist auch seine wirtschaftliche Bedeutung und die Nachfrage nach neuen Sorten.

Zunehmend werden für die Verbesserung der Pflanzeigenschaften auch moderne Züchtungsverfahren wie die Genomeditierung eingesetzt, zum Beispiel mit Hilfe des CRISPR/Cas9 Systems. Das ermöglicht eine schnelle Anpassung der Pflanzeigenschaften an Bedürfnisse der Erzeuger oder Konsumenten. Aktuelle Fachveröffentlichungen geben einen Eindruck über die Bandbreite der Züchtungsaktivitäten.

Ein argentinisches Forschungsteam unter Leitung von Gabriela Soto schaltete in der kommerziellen Salatsorte «Grand Rapids» das Regulatorprotein SPL13 aus, das die Pflanzenentwicklung beeinflusst. Dadurch produzierten die Pflanzen mehr Blätter, der Ertrag wurde dadurch mehr als doppelt so gross wie bei der Ausgangssorte (+126 Prozent) und der Blühzeitpunkt wurde verlangsamt. Das ermöglicht eine effizientere, ressourcenschonende Produktion.

In den USA gelang es Richard W. Michelmore und seinem Team, mit Hilfe von CRISPR/Cas9 das Salatgen (*LsNCED4*) auszuschalten, welches die Keimung steuert. Während diese bei konventionellen Salat-sorten durch hohe Temperaturen beeinträchtigt wird, keimten die genomeditierten Varianten selbst bei 37° C. Solche Studien können helfen, für den Klimawandel angepasste Sorten zu entwickeln. Auch eine höhere Krankheitsresistenz und andere Anbaueigenschaften sind Züchtungsziele.

Verbesserte Eigenschaften für Konsumentinnen und Konsumenten werden ebenfalls angestrebt. So beschreiben Mitarbeitende des US Biotech-Züchtungsunternehmens Pairwise wohlschmeckendere Asia-Salatpflanzen (*Brassica juncea*), die durch Genom-Editierung eines Stoffwechsels einen weniger stechend-scharfen Geschmack haben und daher in grösseren Mengen verzehrt werden können. Heqiang Huo und Team aus Florida haben genomeditierten Salat mit einem neuen Blattmuster entwickelt. Auch an verbessertem Nährstoff- und Vitamingehalt sowie einer längeren Haltbarkeit ([POINT 207_07/2019](#)) wird gearbeitet.

In den meisten Weltregionen unterliegt der Anbau und Verkauf genomeditierter Pflanzen keinen speziellen Restriktionen, sie sind konventionell gezüchteten Pflanzen weitgehend gleichgestellt. Das beflügelt dort Entwicklung und Einsatz moderner Züchtungsverfahren, während die restriktiven Bestimmungen in Europa ein deutliches Innovationshemmnis darstellen.

Quellen: Valeria Beracochea et al. 2022, [CRISPR/Cas9-mediated knockout of SPL13 radically increases lettuce yield](#), Plant Cell Reports (in press, online 08.12.2022); Lien D. Bertier et al. 2018, [High-Resolution Analysis of the Efficiency, Heritability, and Editing Outcomes of CRISPR/Cas9-Induced Modifications of NCED4 in Lettuce \(*Lactuca sativa*\)](#), G3 Genes|Genomes|Genetics 8:1513–1521; Aaron Hummel 2022, [Editing a healthier future in plants](#), Trends in Biotechnology (online 07.11.2022); Chi D Nguyen et al. 2021, [A case study of using an efficient CRISPR/Cas9 system to develop variegated lettuce](#), Vegetable Research 1:4; [Nutritionally charged lettuce developed with CRISPR/Cas gene editing tech](#), FOODNavigator.com, 04.02.2022; Ruma Devi et al. 2022, [Genome editing for vegetable crop improvement: Challenges and future prospects](#), Front. Genet. (online 22.11.2022); Thorben Sprink et al. 2023, [Genome editing around the globe: An update on policies and perceptions](#), Plant Physiology 190:1579–1587.

Erste Gentherapie gegen Blasenkrebs

Blasenkrebs ist nicht ganz selten. Bei Frauen steht er auf Rang 17 der häufigsten Krebsarten, bei Männern sogar auf Rang 6. Daher ist die Entwicklung von Behandlungsoptionen wichtig.

Solange der Tumor auf das innere Blasenepithel beschränkt bleibt, kann er minimal-invasiv chirurgisch entfernt werden. Allerdings kommt es danach häufig zu Rückfällen. Um das Wiederauftreten der Krankheit zu verzögern, können immunstimulierende Wirkstoffe direkt in die Harnblase eingebracht werden. Dazu gehört das Bacillus Calmette–Guérin Bakterienpräparat (BCG). Dies ist anfänglich sehr effektiv, verursacht aber oft Nebenwirkungen und verliert bei vielen Patienten im Lauf der Zeit seine Wirksamkeit. Auch ist die Verfügbarkeit des Präparats eingeschränkt.

Mit dem immunstimulierenden Wirkstoff Interferon wurden bei Anwendungen direkt in der Harnblase ebenfalls Erfolge erzielt. Allerdings ist bei dieser Methode die Einwirkzeit auf das Blasenepithel und daher auch die Wirksamkeit beschränkt. Das war vor über zwanzig Jahren in den USA der Ausgangspunkt für einen neuartigen Gentherapieansatz, mit dem eine längerfristige Interferon-Stimulation der Zellen der inneren Blasenwand erzielt werden sollte. Dazu wurde zunächst das Gen für rekombinantes, menschliches Interferon- α in ein nicht vermehrungsfähiges Adenovirus eingebaut. Wenn menschliche Zellen mit diesem Virus infiziert werden, übertragen sie die genetische Information und veranlassen die Zellen dazu, Interferon zu produzieren.

Das funktionierte in verschiedenen menschlichen Gewebearten – aber nur sehr schlecht, wenn das Virus direkt in die Harnblase eingebracht wurde. Der Grund dafür ist eine kaum durchlässige Barrierschicht, welche das Innere der Harnblase auskleidet. Diese verhindert, dass die Viren zu den Epithelzellen vordringen können. Der entscheidende Durchbruch kam mit der Entdeckung der Substanz Syn3, welche die

Barrierschicht durchlässig macht und so den Viren die Infektion ermöglicht. Durch die Kombination der rekombinanten Interferon- α -Viren mit Syn3 wurde ein Präparat entwickelt, das direkt in die Harnblase eingegeben werden kann und aufgrund der Genübertragung die Interferonproduktion in den Zellen des Blasenepithels aktiviert.

Nach Vorversuchen wurden zunächst mit kleinen Patientenzahlen erste klinische Studien durchgeführt, um die Dosierung zu optimieren und die Sicherheit und Wirksamkeit des Verfahrens zu bestätigen. Dann folgte eine grössere «Phase 3»-klinische Studie mit 151 Blasenkrebs-Patientinnen und -Patienten, die nicht mehr auf eine Therapie mit BCG ansprachen. Hier zeigte sich, dass drei Monate nach der ersten Anwendung bei 60 Prozent der Behandelten die Anzeichen einer Krebserkrankung vollständig zurückgedrängt wurden. Nach einem Jahr waren immerhin noch 30 Prozent der Patienten ohne Anzeichen einer Rückkehr des Tumors. Über 90 Prozent der Empfänger der Gentherapie waren nach zwei Jahren noch am Leben, zwei Drittel konnten in diesem Zeitraum auf die belastende operative Entfernung der Harnblase verzichten.

Offenbar kann die Behandlung in vielen Fällen ein Fortschreiten der Krebserkrankung verhindern oder bremsen und so wertvolle Zeit gewinnen. Aufgrund dieser überzeugenden Resultate hat die innovative Gentherapie jetzt in den USA die Zulassung erhalten.

Quellen: Jonathan J. Duplisea et al. 2019, [The development of interferon-based gene therapy for BCG unresponsive bladder cancer: from bench to bedside](#), World Journal of Urology 37:2041–2049 (frei zugängliches Manuskript); [FDA Approves First Gene Therapy for the Treatment of High-Risk, Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer](#), FDA media release, 16.12.2022; [AD-STILADRIN \(=INSTILADRIN\) in Patients With High Grade, Bacillus Calmette-Guerin \(BCG\) Unresponsive Non-Muscle Invasive Bladder Cancer \(NMIBC\)](#), Clinicaltrials.gov Website; Stephen A. Boorjian et al. 2021, [Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial](#), Lancet Oncology 1:107-117.



INDUSTRIELLE BIOTECHNOLOGIE

Enzym erschliesst Holz als nachhaltige Quelle für chemische Grundstoffe

Nachwachsende Rohstoffe, wie zum Beispiel Holz, bieten grosse Chancen, um klimaschädliche, fossile Rohstoffe wie Erdöl in der chemischen Industrie zu ersetzen. Bei der Verbrennung oder Zersetzung von fossilbasierten Produkten wird das Treibhausgas Kohlendioxid freigesetzt. Beim Wachstum von Pflanzen dagegen wird durch die Photosynthese Kohlendioxid aus der Atmosphäre gebunden. Selbst wenn dieses zu einem späteren Zeitpunkt aus Biomasse-Produkten wieder frei wird, verursacht das – anders als bei den fossilen Rohstoffen – keine Nettozunahme des Kohlendioxids und ist so weitgehend klimaneutral.

Als wichtiger Biomasse-Rohstoff ist Holz vielerorts in grossen Mengen vorhanden. Es besteht zum grössten Teil aus Zellulose, die zum Beispiel für die Papierproduktion verwendet werden kann. Etwa ein Viertel trägt Lignin zur Holzmasse bei. Dieses Biopolymer verstärkt Zellwände und ist entscheidend für die Stabilität von Holz. Lignin besteht aus verschiedenen, untereinander vernetzten chemischen Bausteinen. Diese können zwar voneinander getrennt werden, aber haben keine direkte Verwendungsmöglichkeit. Das bei der Zellulosegewinnung aus Holz anfallende Lignin wird daher meistens verbrannt.

Das europäische Forschungsprojekt SMARTBOX (Selective Modifications of Aromaticity Through Biocatalytic Oxidations) zeigt jetzt, wie mit einem biotechnologischen Verfahren aus Lignin die Substanz Isoeugenol hergestellt werden kann, eine wertvolle Grundstoff-Chemikalie.

In einem ersten Schritt wird Lignin chemisch in seine Grundbestandteile

zerlegt. Diese sind allerdings für eine direkte Verwertung kaum brauchbar. Einer der Bausteine, Propylguaiacol, hat allerdings grosse Ähnlichkeit mit dem nützlichen Isoeugenol. Um eine Umwandlung zu ermöglichen, war es erforderlich, ein spezifisches Enzym als Bio-Katalysator zu entwickeln. Ein natürlicherweise in Bakterien vorkommendes Eiweiss hatte zwar die gewünschte Aktivität, war aber viel zu langsam. Durch eine Kombination von Computer-Vorhersage, genetischen Mutationen und praktischen Tests konnten die Forschenden um Marco W. Fraaije von der Universität Groningen (NL) Schritt für Schritt insgesamt acht Veränderungen in das Enzym einführen, die es temperaturstabiler, spezifischer und 50 mal schneller machten. Die Funktion des neu entwickelten Enzyms, 4-*n*-Propylguaiacol Oxidase (PROGO), konnten die Forschenden durch die Umsetzung von Propylguaiacol zu Isoeugenol im Gramm-Massstab belegen.

Das hier vorgestellte PROGO Enzym kann als Grundlage für die Lignin-Veredelung in einer Bioraffinerie und die Produktion von Isoeugenol dienen. Dieses kann zu wertvollen biobasierten Produkten wie Riechstoffen, Kunstharzen und Feinchemikalien, aber auch zu Vanillin weiterverarbeitet werden. Die Veredelung von Lignin erschliesst eine Alternative zu fossilen Grundstoffen für die chemische Industrie und verbessert zugleich die Wertschöpfung.

Quellen: Yiming Guo et al. 2022, [Structure- and computational-aided engineering of an oxidase to produce isoeugenol from a lignin-derived compound](#), Nature Communications 13:7195; [Modifiziertes Enzym veredelt Ligninmonomere](#), University of Groningen Press/Media, 01.12.2022; [Selective Modifications of Aromaticity Through Biocatalytic Oxidations \(SMARTBOX Project\)](#), BioBase Europe Pilot Plant website.

Ernte von «Golden Rice» auf den Philippinen

In vielen Weltregionen können die Grundnahrungsmittel keine ausreichende Versorgung der Bevölkerung mit allen wichtigen Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen gewährleisten. Hier bietet die Entwicklung von Nahrungspflanzen mit verbesserten Inhaltsstoffen, die Biofortifikation, einen Ansatz für eine gesündere und ausgewogene Ernährung. Erstmals wurde in diesem Jahr der mit Provitamin-A-angereicherte «Golden Rice» im grossen Stil auf den Philippinen angebaut und geerntet. Damit besteht die Chance, dass die Pflanzen nach einer Odyssee von über zwei Jahrzehnten endlich breite, von Vitaminmangel bedrohte Bevölkerungskreise erreichen, um ihr Potential für eine Verbesserung der Gesundheit der Kleinbauern auszuloten.

Die ersten «Golden Rice»-Varianten waren bereits vor über zwanzig Jahren entwickelt worden. Im Jahr 2000 hatten Ingo Potrykus von der ETH Zürich und Peter Beyer von der Universität Freiburg im Breisgau mit ihren Teams nach langer Entwicklungszeit Reispflanzen vorgestellt, die durch den Einbau zusätzlicher Stoffwechsel-Gene einen gesteigerten Gehalt an Provitamin A und daher eine goldgelbe Farbe aufwiesen. Diese gab dem «Golden Rice» seinen Namen. Mit den Vitamin-angereicherten Pflanzen sollte dem in Asien verbreiteten Vitamin-A-Mangel vorgebeugt werden, der zu massiven Gesundheitsproblemen bis hin zu Erblindung und frühem Tod führen kann.

Über mehrere Jahre wurden die Reispflanzen weiterentwickelt, der Vitamingehalt gesteigert und die Eigenschaft in lokal angepasste Sorten eingekreuzt. Dabei spielte das Internationale Reisforschungsinstitut IRRI auf den Philippinen eine entscheidende Rolle. Ziel war es, den «Golden Rice» ohne finanzielle Gewinninteressen an philippinische Kleinbauern abzugeben, um deren Ernährungssituation zu verbessern. Allerdings stiess das Projekt von Anfang an auf erbitterten Widerstand vom Umwelt-Organisationen, welche eine Freisetzung gentechnisch veränderter Pflanzen fundamental ablehnen und sehr restriktive Zulassungsbestimmungen fordern. Das trug dazu bei, dass der «Golden Rice» erst Jahre später, mit grosser Verzögerung, den Weg auf die Äcker der betroffenen Kleinbauern fand.

2021 hatten die Philippinen die Anbaubewilligung erteilt ([POINT 229, 07/2022](#)). Im Oktober 2022 konnten jetzt 67 Tonnen der goldenen Körner geerntet werden, die im Frühjahr an 17 Standorten in der philippinischen Provinz Antique auf insgesamt etwa 40 Hektaren ausgesät worden waren. Auch in Bangladesch könnte der «Golden Rice» bald auf die Felder kommen.

Quellen: [Die Saat ist aufgegangen](#), ETH Zürich News, 28.11.2022; [Der erste Goldene Reis ist geerntet](#), Tagesanzeiger.ch, 28.11.2022; [Der Goldene Reis: Erste Ernte auf den Philippinen](#), transgen.de, 02.12.2022; [Er wollte die Welt verändern, doch sie veränderte ihn](#) (Portrait Ingo Potrykus), republik.ch, 26.11.2022.

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