



POINT NEWSLETTER NR. 250 – APRIL 2023

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Medizin

Revolutionäre Leukämietherapie mit baseneditierten CAR-T Zellen 2

Pflanzen

Beschleunigte Züchtung durch gezielten Transfer grosser DNA-Segmente 3

Stoffwechsel-Design

Tabak als Plattform zur Produktion von Insekten-Lockstoff 4

Swiss Biotech Report 2023

Biotech-Branche als Innovationsmotor 5



MEDIZIN

Revolutionäre Leukämietherapie mit baseneditierten CAR-T Zellen

Vor über zehn Jahren wurden die ersten Patienten mit einer neuartigen Immuntherapie gegen Krebs behandelt. Dabei werden Abwehrzellen (T-Zellen) des Patienten so verändert, dass sie Krebszellen erkennen und bekämpfen könnten. Die CAR-T Zelltherapie war ein Durchbruch in der Behandlung speziell von Leukämien. Es konnten erstaunliche Erfolge erzielt werden. Bei den ersten behandelten Patienten konnten die Erkrankungen seit mehr als zehn Jahren kontrolliert werden ([POINT 236.02/2022](#)). Mittlerweile sind bereits verschiedene zugelassene Therapien auf dem Markt. Die Verfahren werden laufend verfeinert, die Anwendungsgebiete ständig erweitert.

Ein Durchbruch ist jetzt in der Behandlung von T-Zell-Leukämien gelungen. Diese entstehen durch unkontrollierte Vermehrung von T-Zellen, die eigentlich eine wichtige Funktion im Immunsystem haben. Durch klassische CAR-T Therapie lassen sie sich nicht behandeln. Diese beruht auf T-Zellen, die dem Patienten entnommen werden und durch eine gentechnische Veränderung mit einem neuen Rezeptor («Chimärer Antigen-Rezeptor», CAR) ausgestattet werden, um entartete Zellen zu erkennen und zu zerstören. Sollten im Fall einer Leukämie T-Zellen als Ziel dienen, würden sich die CAR-T-Zellen in einer Art Brudermord gegenseitig angreifen.

Ein grosses britisches Team aus Medizinerinnen und Forschenden um Waseem Qasim, Professor für Zell- und Gentherapie am Great Ormond Street Hospital (GOSH) in London, hat jetzt durch Genomeditierung die zur Therapie eingesetzten T-Zellen eines Spenders so angepasst, dass sie zur Behandlung einer T-Zell-Leukämie eingesetzt werden können. Sie entfernten

Oberflächenstrukturen (CD7) der gespendeten T-Zellen, damit diese sich nicht gegenseitig erkennen und beschädigen können. Zudem schalteten sie Rezeptoren dieser T-Zellen aus, um zu verhindern, dass sie Körperzellen des Patienten attackieren, und verbesserten die Widerstandsfähigkeit der Zellen gegen Chemotherapie. Für diese Veränderungen wurde erstmals das präzise Verfahren der Baseneditierung eingesetzt, bei dem nur einzelne Buchstaben des genetischen Codes umgeschrieben werden. Schliesslich wurde den Zellen durch eine gentechnische Veränderung ein chimärer Antigen-Rezeptor eingefügt, um die entarteten Patienten-T-Zellen zu erkennen.

Vor wenigen Monaten wurde erstmals ein 13-jähriges Mädchen mit der neuartigen Therapie behandelt. Es war an T-Zell-Leukämie erkrankt, alle vorherigen Behandlungen hatten versagt. Die experimentelle Therapie mit den baseneditierten CAR-T Zellen schlug an. Die Patientin konnte inzwischen das Krankenhaus verlassen und zu ihrer Familie zurückkehren. Die Leukämie ist seit über sechs Monaten nicht zurückgekehrt. Aktuell laufen weitere klinische Versuche mit der neuen Therapie. Dabei wird auch die Eignung von universellen Spender-T-Zellen zur Behandlung mehrerer Patienten geprüft – bei der klassischen CAR-T-Therapie werden Patientenzellen verwendet und aufwändig individuell modifiziert.

Quellen: Waseem Qasim 2023, [Genome-edited allogeneic donor "universal" chimeric antigen receptor T cells](#), Blood 141:835–845; Christos Georgiadis et al. 2021, [Base-edited CAR T cells for combinational therapy against T cell malignancies](#), Leukemia 35:3466–3481; [GOSH patient receives world-first treatment for her 'incurable' T-cell leukaemia](#), Great Ormond Street Hospital for Children GOSH News, 11.12.2023 (mit Videos); [Base editing: Revolutionary therapy clears girl's incurable cancer](#), BBC News, 11.12.2022.

Beschleunigte Züchtung durch gezielten Transfer grosser DNA-Segmente

Die Landwirtschaft steht vor grossen Herausforderungen. Aufgrund der steigenden Weltbevölkerung wächst die Nachfrage nach qualitativ hochwertigen und nachhaltig produzierten Nahrungsmitteln weiterhin. Zugleich aber bedroht der Klimawandel die landwirtschaftliche Produktivität, und neue Krankheiten und Schädlinge gefährden die Ernten. Pflanzen mit verbesserten Eigenschaften werden dringend benötigt, die Geschwindigkeit der erforderlichen Anpassungen nimmt ständig zu. Die klassische Pflanzenzüchtung mit ihren herkömmlichen, langsamen Methoden ist am Anschlag und kann mit den steigenden Anforderungen nicht mehr mithalten.

Neue Züchtungsverfahren wie die Genomeditierung können die Entwicklung neuer und verbesserter Sorten deutlich beschleunigen. Während die 2012 präsentierte Ursprungsversion des CRISPR/Cas9 Systems nur gezielte Erbgutschnitte und damit Veränderungen an gewünschten Positionen ermöglichte, kamen in den letzten Jahren neue Technologien dazu. Durch Verfahren wie die Baseneditierung können punktförmige Mutationen inzwischen noch genauer, ohne Durchtrennung des DNA-Strangs, eingefügt werden. Dadurch lassen sich bestehende genetische Informationen verändern oder inaktivieren. Durch Prime Editing können kurze DNA-Abschnitte gezielt eingebaut werden. Bisher fehlte in Pflanzen jedoch eine zuverlässige Methode, um grössere Stücke genetischer Information und ganze Gene, die neue Eigenschaften vermitteln, an gewünschte Positionen in das Genom von Pflanzen einzufügen.

Ein chinesisches Forschungsteam unter Leitung der Pflanzenforscherin Caixia Gao, einer internationalen Koryphäe auf dem Gebiet der Genomeditierung bei Pflanzen, beschreibt jetzt ein neuartiges Verfahren, mit dem innerhalb kurzer Zeit neue Pflanzensorten mit zusätzlichen Erbgut-Abschnitten und damit mit neuen,

zusätzlichen Eigenschaften entwickelt werden können. Das als PrimeRoot bezeichnete Verfahren besteht aus zwei Schritten. Zunächst wird in die Pflanzen ein Prime Editing Konstrukt übertragen, das an einer vorbestimmten Erbgut-Position einen kurzen DNA-Abschnitt (unter 50 Basenpaare) als Erkennungssequenz für ein Rekombinase-Enzym (Cre oder FLP) einfügt. In einem zweiten Schritt wird ein ringförmiges DNA-Molekül (Plasmid), ebenfalls mit einer Rekombinase-Erkennungssequenz, in die Pflanzen eingebracht. Das Rekombinase-Enzym kann jetzt an die Erkennungssequenz im Pflanzengenom und auf dem Plasmid binden, die DNA-Stränge aufbrechen und über Kreuz wieder zusammenfügen. Dadurch wird die gesamte Plasmidsequenz mit bis zu 11'000 Basenpaar Länge in das Pflanzengenom integriert.

Die Forscher erprobten das System zunächst erfolgreich bei Reis durch den gezielten Einbau eines kurzen DNA-Segments mit einem Steuerelement für die Genablesung in der Nähe eines bekannten Reises. Auch ein komplettes Krankheits-Resistenzgen gegen Pilzbefall (*pigmR*) konnten sie an einer vorbestimmten Position einbauen, und so in nur vier Monaten neue Pflanzen mit verbesserter Widerstandsfähigkeit gegen den gefährlichen Reisbrand entwickeln. Sie wählten als Integrationsort eine Stelle im Pflanzenerbgut, bei der eine ungestörte, reproduzierbare Genablesung gewährleistet ist (GSH, «*genomic safe harbor*»). Das stellt einen grossen Vorteil gegenüber einer zufälligen Integration dar, bei der die Genablesung weniger vorhersehbar ist. Das neue Verfahren könnte schon bald einen wichtigen Platz in der Werkzeugkiste innovativer Pflanzenzüchter erhalten.

Quellen: Chao Sun et al. 2023, [Precise integration of large DNA sequences in plant genomes using PrimeRoot editors](#), Nature Biotechnology (online 24.04.2023, doi:10.1038/s41587-023-01769-w); [Researchers develop new tools for precise large DNA insertions](#), Chinese Academy of Sciences / EurekAlert!, 24.04.2023.



STOFFWECHSEL-DESIGN

Tabak als Plattform zur Produktion von Insekten-Lockstoff

Pflanzen stellen von Natur aus eine Vielzahl komplexer chemischer Moleküle her. Durch gezielte Anpassung und Umprogrammierung ihres Stoffwechsels können sie auch als Produktions-Plattform für wertvolle Substanzen eingesetzt werden, für welche eine klassische chemische Synthese zu aufwändig, zu teuer oder gar nicht möglich ist. Solche Anwendungen werden zunehmend in der Ernährung, der Medizin, oder auch in der Landwirtschaft eingesetzt.

Ein mögliches Anwendungsfeld ist die Produktion von Insekten-Sexuallockstoffen als Wirksubstanz für den Pflanzenschutz. Diese Substanzen werden von den Weibchen vieler Insektenarten produziert, um die Männchen anzulocken und so die Fortpflanzung zu ermöglichen. Künstlich synthetisierte Lockstoffe spielen eine zunehmende Rolle im biologischen Pflanzenschutz. Dadurch können Schädlinge in Fallen gelockt werden, oder ihr Fortpflanzungszyklus kann mit der Verwirrungstechnik durch ein verbreitetes Ausbringen auf dem Feld unterbrochen werden. Weil die Sexuallockstoffe oft komplizierte chemische Strukturen haben, ist ihre chemische Synthese aufwändig.

Zwei Forschungsteams aus Grossbritannien und Spanien haben zusammengespannt und zeigen jetzt, wie Pflanzenblätter als solarbetriebene Fabriken zur Herstellung von Motten-Lockstoffen eingesetzt werden können. Sie verwendeten dazu eine australische Tabakart, *Nicotiana benthamiana*, die besonders gut für genetische Veränderungen und die Produktion neuer Substanzen geeignet ist. Für die Biosynthese des Lockstoffs aus verfügbaren Zwischenprodukten des pflanzlichen Fettstoffwechsels sind drei

verschiedene enzymatische Aktivitäten erforderlich. Die erforderlichen genetischen Informationen erhielten die Forschenden von zwei Insektengenomen. Für das dritte erforderliche Enzym prüften sie die Aktivität unterschiedlicher Gene aus verschiedenen Hefearten. So konnten sie eine optimale Kombination von drei Transgenen aus anderen Arten erzeugen, um den Stoffwechsel in Tabakblättern umzuprogrammieren.

Üblicherweise wird bei solchen Ansätzen die Genablesung durch starke, ständig aktive Promotorelemente angetrieben. Das kann aber den Stoffwechsel der Pflanzen einseitig belasten, wenn zu viel Energie nur für die Produktion einer neuen Substanz verwendet wird. Die Forschenden statteten daher ihre Genkonstrukte mit einem biologischen Schalter aus, der die Genablesung erst nach Zugabe von Kupfer ermöglicht - eine entscheidende Verbesserung, mit der sich die Wirkstoffproduktion zum optimalen Zeitpunkt anschalten lässt.

Das Genkonstrukt wurde nicht stabil in das Pflanzenerbgut eingebaut, sondern mit Hilfe von Agrobakterien vorübergehend in die Blätter übertragen. Drei Tage später wurde die Sexuallockstoff-Synthese dann durch eine Kupfer-Behandlung aktiviert, der Wirkstoff konnte anschliessend aus den Blättern gewonnen werden. Die Mengen sollten ausreichen, um Motten anzulocken, sollten aber für eine wirtschaftliche Produktion noch weiter optimiert werden.

Quellen: Kalyani Kallam et al. 2023, [Tunable control of insect pheromone biosynthesis in *Nicotiana benthamiana*](#), Plant Biotechnology Journal (online 09.04.2023, doi:10.1111/pbi.14048); [Synthetic Biology Can Be Used to Help Plants Produce a Wide Range of Valuable Natural Products](#), Genetic Engineering & Biotechnology News, 11.04.2023.

Biotech-Branche als Innovationsmotor

Die Schweizer Biotech-Branche gedeiht trotz schwieriger Zeiten und geopolitischen Verwerfungen und bleibt ein wichtiger weltweiter Innovationsmotor. Das zeigt der am 25. April 2023 präsentierte Swiss Biotech Report, der von der Swiss Biotech Association in Zusammenarbeit mit EY, scienceindustries und sieben weiteren Partnerorganisationen herausgegeben wird. Er beleuchtet alljährlich die wichtigsten Trends, Innovationsfaktoren und Innovationsquellen und berichtet über Themen und Fakten zur Entwicklung der Schweizer Biotechindustrie. Das Dachthema des diesjährigen Berichts war «Wirksame Lösungen für globale Herausforderungen».

284 Biotech-Unternehmen waren 2022 in der Schweiz aktiv, 26 mehr als noch im Jahr zuvor. Die Zahl der Vollzeitstellen in Schweizer Biotechfirmen stieg um 7,2 Prozent, das sind über 19'000 Beschäftigte. Der Umsatz der Branche wuchs 2022 auf 6,8 Mrd. CHF. Die Investitionen in Forschung und Entwicklung erreichten mit 2,7 Mrd. CHF einen neuen Höchststand. Dabei ist die Schweiz im internationalen Umfeld ein attraktiver Standort: Ende 2022 hatten bereits 20 Prozent der europäischen Biotech-Firmen ihren Hauptsitz in der Schweiz angesiedelt.

Der Life-Sciences Sektor (pharmazeutische Produkte, Vitamine, Diagnostika) ist ein solides Fundament für die Schweizer Exportwirtschaft und leistet mit 39% der Gesamtexporte den grössten Beitrag dazu.

2022 erreichten die Exporte einen neuen Rekordwert von 109,6 Mrd. CHF. Einen entscheidenden Anteil dazu (47,8 Mrd. CHF) tragen immunologische Produkte wie Antikörper und Impfstoffe bei, die oft mit biotechnologischen Verfahren erzeugt werden.

Anwendungen der Biotechnologie im Gesundheitswesen spielen für den Sektor in der Schweiz eine grosse Rolle. Zunehmend unterstützt die Biotechnologie auch nachhaltige, ressourcenschonende und umweltfreundliche Produktionsverfahren in anderen Industriezweigen. So können Textilfasern klimaschonend aus erneuerbaren und biobasierten statt fossilen Rohstoffen hergestellt werden. Für die Produktion eines wertvollen und begehrten Riechstoffs wird dank Biotechnologie nur noch ein Hundertstel der Anbaufläche für den erforderlichen pflanzlichen Ausgangsstoff benötigt. Und die Herstellung von Futterzutaten für die Aquakultur aus Algenöl statt aus Fischöl erhält das Leben im Meer und schont die marine Biodiversität. So kann die industrielle Biotechnologie zugleich Kosten sparen, die Effizienz steigern und die Nachhaltigkeit verbessern.

Quellen: [Swiss Biotech Report 2023: Branche bewältigt globale Turbulenzen gut und bleibt ein wichtiger Innovationsmotor im weltweiten Gesundheitswesen](#), Medienmitteilung Swiss Biotech, 25.04.2023; [Swiss Biotech Report 2023: Online Version / PDF Version](#); Jan Lucht 2023, [The life sciences sector as a solid foundation of the Swiss economy](#), Swiss Biotech Report 2023; Jan Lucht 2023, [How industrial biotechnology can reduce costs, boost manufacturing efficiency and improve sustainability](#), Swiss Biotech Report 2023.

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