



POINT NEWSLETTER NR. 252 – JUNI 2023

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Medizin

Personalisierte mRNA-Impfstoffe für die Krebstherapie 2

Nutzpflanzen

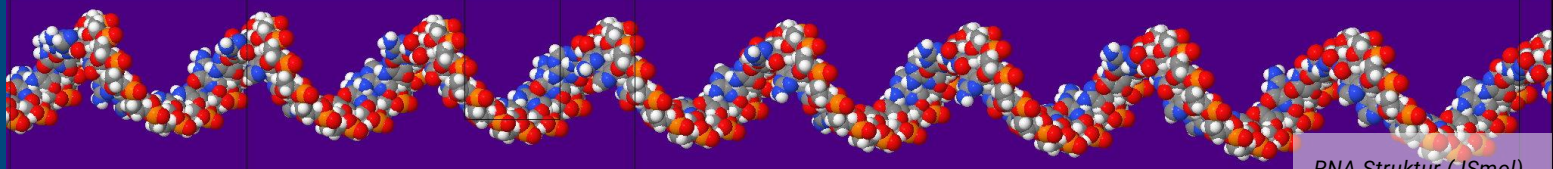
Krankheitsresistenter Reis durch Genomeditierung
mit CRISPR/Cas9 3

Haustiere

Sterilisation von Katzen ohne Operation 4

Industrielle Biotechnologie

Modifizierte Mikroorganismen für nachhaltigere chemische
Synthesen 5



MEDIZIN

Personalisierte mRNA-Impfstoffe für die Krebstherapie

mRNA-Impfstoffe, die beim Kampf gegen die Covid-19 Pandemie den entscheidenden Durchbruch ermöglicht haben, könnten bald auch zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden. Die Impfstoffe dienen dabei nicht der Vorbeugung, sondern unterstützen durch eine Anregung des Immunsystems spezifisch den Kampf gegen die Erkrankung. Klinische Versuche bei dem schwierig zu behandelnden Pankreas-Krebs und dem Melanom (Schwarzer Hautkrebs) geben jetzt Anlass zu grossen Hoffnungen. Bei beiden Krankheiten kommt es nach einer chirurgischen Entfernung des Tumors oft zu Rückfällen, weil nicht alle entarteten Zellen vollständig entfernt werden konnten.

Der Ansatzpunkt für den Impfstoff-Einsatz sind spontane genetische Veränderungen in den Krebszellen. Diese führen zur Ausbildung von veränderten Strukturen, sogenannten Neoantigenen, durch die sich die Krebszellen von gesunden Körperzellen unterscheiden und für das Immunsystem erkennbar werden. Um den neuartigen Therapieansatz zu nutzen, werden zunächst Tumorproben der Patienten genetisch analysiert, um mit Hilfe künstlicher Intelligenz potenzielle Neoantigene zu identifizieren. Auf diesen Informationen aufbauend werden dann personalisierte mRNA-Impfstoffe entwickelt. Diese bestehen aus doppelsträngigen, stabilisierten RNA-Molekülen, welche die genetische Information für mehrere der identifizierten Neoantigene tragen. Die Moleküle werden in winzige Lipidpartikeln verpackt.

Nach einer chirurgischen Entfernung eines möglichst grossen Teils des Tumors wird dann der personalisierte mRNA-Impfstoff injiziert, um die weitere Behandlung zu unterstützen. Nach Ablesung der

genetischen Information in Körperzellen werden T-Zellen des Immunsystems stimuliert, und können so spezifisch Neoantigen-tragende Tumorzellen bekämpfen.

Pankreaskrebs ist bisher trotz Behandlung für fast neun von zehn Erkrankten tödlich. In einem kleinen klinischen Versuch schlugen die individuell entwickelten mRNA-Impfstoffe bei acht von sechzehn behandelten Personen an. Auch 18 Monate nach der Behandlung trat der Krebs bei dieser Hälfte der Patienten nicht wieder auf. Bei den verbleibenden Patienten wurde das Immunsystem nur ungenügend stimuliert, und die Erkrankung nahm einen ernsteren Verlauf. Zum Teil war diesen Patienten bei der Operation die Milz entfernt worden, die für die Immunantwort eine entscheidende Rolle spielen könnte. Hier besteht noch Potential, den Behandlungserfolg weiter zu verbessern.

Auch bei der Behandlung des Melanoms konnten personalisierte mRNA-Impfstoffe die Aussichten deutlich verbessern. In einer noch laufenden klinischen Studie konnte die Wahrscheinlichkeit einer Ausbreitung um 65 % reduziert werden, das Risiko eines Todesfalls oder eines Wiederauftretens der Erkrankung nach der Operation um 44 %. Aufgrund der ermutigenden Daten werden die Studien fortgeführt. Möglicherweise werden die neuen biotechnologischen Therapien schon bald eine wichtige Rolle in der Krebsbehandlung spielen.

Quellen: [Precision medicine meets cancer vaccines \(Editorial\)](#), Nature Medicine 9:1287 (2023); Luis A. Rojas et al. 2023, [Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer](#), Nature 618:144–150; [Personalized mRNA Vaccines Offer Hope for Treating Pancreatic Cancer](#), Genetic Engineering & Biotechnology News, 10.05.2023, [Cancer vaccines poised to unlock 'new treatment paradigm' with Merck/Moderna data](#), Reuters.com, 06.06.2023.

Krankheitsresistenter Reis durch Genomeditierung mit CRISPR/Cas9

Pflanzenkrankheiten können die Qualität der Ernten beeinträchtigen und durch grosse Verluste sogar die Ernährungssicherheit bedrohen. So wird geschätzt, dass bei Reis die jährlichen Einbussen durch den Befall mit Reisbrand-Pilzen dem jährlichen Bedarf von 60 Millionen Menschen entsprechen. Die Entwicklung von Nutzpflanzen mit einer verbesserten Resistenz gegen Krankheiten hat daher grosse Bedeutung. Mit herkömmlichen Züchtungsverfahren ist dieser Prozess allerdings zeitraubend, und oft stehen gar keine geeigneten Resistenzeigenschaften im Zuchtmaterial zur Verfügung.

In den meisten Fällen richten sich Resistenzen bei Pflanzen sehr spezifisch nur gegen einzelne Erreger. Aus der Pflanzenforschung ist aber auch eine Klasse von Mutationen bekannt, die zu einer breiten Resistenz gegen verschiedene Pathogene führt. Bei sogenannten «lesion mimic mutants» (LMM) sind pflanzliche Abwehrmechanismen permanent aktiviert, auch ohne Infektion. Die dadurch erhöhte Stoffwechselbelastung wirkt sich trotz besserer Resistenz oft nachteilig auf Wachstum und Ertrag der Pflanzen aus. Derartige Resistenzeigenschaften finden daher in der Pflanzenzüchtung bisher kaum Verwendung.

Ein grosses chinesisches Forschungsteam hat jetzt in Zusammenarbeit mit Kolleginnen aus den USA, Australien und Frankreich einen neuartigen Ansatz beschrieben: die massgeschneiderte Anpassung eines LMM-Gens durch Genomeditierung, um ein breites Resistenzspektrum ohne gleichzeitige Ernteeinbussen zu erzielen. In einem ersten Schritt untersuchten die Forschenden 1500 durch Strahlung erzeugte, zufällige Mutanten einer kommerziell verwendeten Reissorte. Sie identifizierten dabei sechs Varianten, welche Anzeichen einer permanent aktivierten Pathogenabwehr aufwiesen. Für eine dieser Pflanzen konnten sie die Mutation in dem Gen *RBL1* lokalisieren, das an der Produktion von

Zellmembranen und damit auch in Infektionsprozessen beteiligt ist. Diese Pflanzen waren zwar resistenter, aber ihre Erträge waren zwanzigfach reduziert – für eine effiziente Landwirtschaft nicht brauchbar.

In einem nächsten Schritt erzeugten die Forschenden durch Genomeditierung mit CRISPR/Cas9 in diesen Pflanzen 57 verschiedene, zufällige Varianten des *RBL1*-Gens, und untersuchten die Auswirkungen. Dabei fanden sie eine Genversion, bei der ein kurzer Abschnitt von 29 Basenpaaren verloren gegangen war. Pflanzen mit dieser spezifischen Mutation hatten eine breite Resistenz sowohl gegen den Pilz *Magnaporthe oryzae*, den Erreger des Reisbrandes, als auch gegen *Xanthomonas oryzae*-Bakterien, welche die verlustreiche Weissblättrigkeits-Krankheit bei Reis auslösen. Das ging nicht auf Kosten des Ertrags: ohne Infektion lieferten die genomeditierten Pflanzen Ernten, die mit denen der Ausgangssorte vergleichbar waren. Dies konnte in mehreren Feldversuchen bestätigt werden. Nach Infektion zeigten die resistenten Pflanzen bis zu fünfmal höhere Erträge im Vergleich zu der anfälligen, erkrankten Ausgangssorte.

Die Forschenden konnten so mit Hilfe der Genomeditierung eine neue Resistenzeigenschaft für Reis mit einem breiten Wirkungsspektrum gegen verschiedene Krankheitserreger erzeugen. Sie wollen jetzt die Freilandversuche über mehrere Jahre unter unterschiedlichen Bedingungen fortführen, um zu prüfen, ob sich Resistenz und Anbaueigenschaften der neuen Sorte in der Praxis bewähren. Der Ansatz könnte auch für andere Nutzpflanzen geeignet sein. In Zukunft könnten ähnliche, breit wirksame Resistenzgene ohne Ernteeinbussen möglicherweise gezielt mit Hilfe der Künstlichen Intelligenz entwickelt werden.

Quellen: Gan Sha et al. 2023, [Genome editing of a rice CDP-DAG synthase confers multipathogen resistance](#), Nature (online 14.06.2023); [Rice gene tamed using genome editing](#), Nature Research Briefing, 14.06.2023.



HAUSTIERE

Sterilisation von Katzen ohne Operation

Mehr als 600 Millionen Hauskatzen leben auf der Erde – und mehr als drei Viertel von ihnen hat kein festes Zuhause. Streunende Katzen leiden oft unter mangelndem Lebensraum, Hunger und Krankheiten. Viele von ihnen werden von Autos überfahren. Sie richten aber auch grosse Schäden an Wildtierbeständen an, und werden für viele Städte zu einer zunehmenden Belastung. Operative Sterilisationen oder Kastrationen der Tiere könnten eine weitere ungezügelte Vermehrung der Tiere einschränken. Allerdings ist der Aufwand hierfür sehr gross, und kaum zu finanzieren.

Schon seit über zwanzig Jahren arbeiten Forschende daher an einfachen, zuverlässigen Methoden für eine Geburtenkontrolle bei Hauskatzen – idealerweise mit einer einmaligen Anwendung und langer Wirkungsdauer. Bisher war die Suche nach diesem «Heiligen Gral» der Empfängnisverhütung bei Haustieren allerdings nicht von Erfolg gekrönt. Jetzt ist ein entscheidender Durchbruch gelungen: eine einfache Injektion verhindert bei weiblichen Katzen jahrelang zuverlässig die Fortpflanzung.

Das Forschungsprojekt entstand durch Zusammentreffen von zwei sehr unterschiedlichen Forschern. Der Fortpflanzungsmediziner David Pépin von der Harvard Medical School hatte festgestellt, dass die Überproduktion des an der Funktion der Eierstöcke beteiligten «Anti-Müller Hormons» (AMH) bei Mäusen deren Fortpflanzung beeinträchtigte. Da es für Menschen schon wirksame hormonelle Empfängnisverhütung gibt, verfolgte er diese Beobachtung aber nicht weiter. Dann hörte er von einem Preis von 25 Millionen US\$ für eine wirksame Empfängnisverhütung bei Haustieren, den die «*Michelson Found Animals Foundation*» ausgeschrieben hatte, und bewarb sich für ein Forschungsprojekt dazu.

Unter den Gutachtern des Antrags war William Swanson, ein Naturschutzbiologe vom Zoo Cincinnati, ein Experte für die Fortpflanzung bei Wildkatzen. Die beiden Forscher und ihre Teams gingen das Problem mit ihren komplementären Expertisen gemeinsam an. Sie verwendeten einen Ansatz aus der Gentherapie, um bei Katzen die Produktion des empfängnisverhütenden «Anti-Müller Hormons» zu stimulieren. Sie bauten dafür ein optimiertes AMH Gen aus Katzen in ein harmloses und nicht vermehrungsfähiges Adeno-assoziiertes Virus (AAV9) ein. Dieses kann als Genfährer Erbinformation in die Zellen der Tiere übertragen, die dann dort abgelesen wird und zu einer erhöhten AMH-Hormonproduktion führt.

Tatsächlich verhinderte eine einmalige Injektion der genmodifizierten Viren in das Muskelgewebe von weiblichen Katzen zuverlässig ihre Fortpflanzung, ohne sonstige nachteilige Auswirkungen. Die Tiere waren entweder unfruchtbar, oder zeigten kein Interesse an Katern mehr. Der Effekt hielt mindestens zwei Jahre an. Einzelne Tiere blieben schon seit fünf Jahren ohne Nachwuchs. Wahrscheinlich wirkt die Behandlung noch wesentlich länger und könnte eine permanente Sterilisierung ermöglichen.

Den Michelson-Preis haben die Forschenden damit noch nicht gewonnen, weil er auch eine Lösung für Hunde fordert. Der Ansatz könnte aber auch bei diesen funktionieren, und so zu einer einfachen Massnahme zur Populationskontrolle für streunende Haustiere werden.

Quellen: Lindsey M. Vansandt et al. 2023, [Durable contraception in the female domestic cat using viral-vectored delivery of a feline anti-Müllerian hormone transgene](#). Nat. Commun. 14:3140 ; [Hello kitty, goodbye kittens? Gene therapy spays cats without surgery](#), Science news, 06.06.2023; [Neues Gen-Verhütungsmittel für Katzen entdeckt](#), European Scientist, 16.06.2023.

Modifizierte Mikroorganismen für nachhaltigere chemische Synthesen

Biologische Produktionsverfahren mit Hilfe von Mikroorganismen anstelle herkömmlicher chemischer Synthesen ermöglichen eine nachhaltigere Herstellung von Chemikalien und die Verwendung nachwachsender statt fossiler Rohstoffe. Damit wird ein wichtiger Beitrag zum Ressourcen- und Klimaschutz geleistet.

Allerdings kommen manche chemischen Reaktionen, die für technischen Synthesen eine wichtige Rolle werden, in natürlichen Organismen nicht vor. Das schränkt bisher den Einsatz biotechnologischer Produktionsverfahren ein. Ein Beispiel dafür sind die sogenannten Carben-Transferreaktionen, bei denen zunächst aus einem Vorläufermolekül durch Abspaltung von Stickstoff ein sehr reaktives, aber instabiles kohlenstoffhaltiges Carbenmolekül entsteht. Dieses kann dann ein Kohlenstoffatom auf ein geeignetes Empfänger-molekül, wie einen ungesättigten Kohlenwasserstoff (Alken), übertragen. Dabei entstehen zum Beispiel Cyclopropane, die eine zunehmende Rolle als pharmazeutische Wirkstoffe spielen. Diese Reaktionen können bisher nur im Rahmen technischer Synthesen ablaufen, da es keinen bekannten biologischen Stoffwechselweg gab, der alle erforderlichen Komponenten umfasste.

Drei US-Forschungsteams haben jetzt zusammengespant, und erstmals alle drei erforderlichen Bestandteile einer

Carben-Transferreaktion in einem gentechnisch veränderten *Streptomyces albus*-Bakterium zusammengeführt. Zunächst wurden Stoffwechselgene aus zwei anderen Mikroorganismen übertragen, um die ungewöhnliche Aminosäure Azaserin als Vorläufer zu produzieren. Weitere Gene aus anderen Mikroorganismen ermöglichten die Produktion des Empfänger-moleküls Styrol in den Bakterien. Schliesslich wurde noch ein Enzym benötigt, das als Katalysator die chemische Transferreaktion in den Mikroorganismen ermöglicht und steuert. Hierfür wurden die Forschenden bei einem Cytochrom P450-Enzym in Bakterien aus heissen Quellen fündig, dessen Aktivität sie durch einige Veränderungen der Sequenz weiter verbesserten. Der resultierende gentechnisch veränderte Bakterienstamm produzierte als Resultat der Carben-Transferreaktion aus Zucker als Nährstoff verschiedene, in der Natur nicht vorkommende Cyclopropane. Für praktische Anwendungen muss die Ausbeute noch erhöht werden. Der Einbau eines neuartigen, anpassbaren Stoffwechselwegs in Mikroorganismen zeigt aber, dass es möglich ist, das Spektrum der mit biologischen Verfahren nachhaltig produzierbarer Substanzen deutlich zu erweitern.

Quellen: Jin Huang et al. 2023, [Complete integration of carbene-transfer chemistry into biosynthesis](#). Nature 617:403–408; [Carbene chemistry built into microbe's metabolism in first for biosynthesis](#), Chemistry World, 22.05.2023; [Winzige Mikroben könnten grosse Vorteile für die grüne Bioproduktion mit sich bringen](#), Chemie.de, 15.05.2023.

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

Folgen Sie uns



info@scienceindustries.ch
scienceindustries.ch

Nordstrasse 15 - Postfach
CH-8021 Zürich

Tel. + 41 44 368 17 11