



POINT NEWSLETTER NR. 253 – JULI 2023

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Pflanzenzüchtung

Resistenz gegen Zitruskrebs bei Orangen in Rekordzeit 2

Neue Genomische Techniken

EU schlägt innovationsfreundliche Regeln für genomeditierte Pflanzen vor 3

Nachhaltige Ernährung

Biotechnologie erschliesst alternative Proteinquellen 4

Medizin

Bakteriophagen für Diagnostik und Therapie bei Harnwegsinfekten 5

Resistenz gegen Zitruskrebs bei Orangen in Rekordzeit

Ein wichtiger Vorteil moderner Züchtungstechnologien wie der Genomeditierung ist, dass damit innerhalb von kurzer Zeit Pflanzen mit angepassten und verbesserten Eigenschaften entwickelt werden können. Das ermöglicht eine viel schnellere Reaktion auf neue Bedrohungen als herkömmliche Verfahren, welche mehrere Pflanzengenerationen dauern. So benötigt die klassische Züchtung einer neuen Sorte bei Zitrusfrüchten etwa 20 Jahre. Ein Forschungsteam von der Universität Florida zeigt jetzt, wie durch präzise Genomeditierung in nur 10 Monaten Orangenpflanzen entwickelt werden können, welche gegen den gefürchteten Zitruskrebs immun sind.

Die Krankheit wird durch *Xanthomonas citri*-Bakterien ausgelöst. Diese verursachen nach der Infektion braune Flecken auf Blättern, Stängeln und Früchten. Die Vitalität der erkrankten Pflanzen wird stark beeinträchtigt, bis hin zu ihrem Absterben. Befallene Früchte sind aufgrund der hässlichen Verfärbungen unverkäuflich. Die Krankheit führt weltweit zu massiven wirtschaftlichen Verlusten, und ist nur sehr schwer zu bekämpfen. Allein in Florida wurden nach einem Ausbruch der Krankheit ab 1995 über 16 Millionen Zitrusbäume herausgerissen und verbrannt, um eine weitere Ausbreitung zu verhindern. 2006 wurden diese Anstrengungen als aussichtslos aufgegeben. Weiterhin bestehen jedoch strenge Einschränkungen für den Vertrieb von Früchten aus befallenen Regionen, was erhebliche Mehrkosten verursacht.

Praktisch alle wirtschaftlich relevanten Zitrusarten (Zitronen, Orangen, Grapefruits) sind empfindlich für Zitruskrebs-Infektionen, und mit klassischer Züchtung war es bisher nicht möglich, kommerziell erfolgreiche resistente Sorten zu entwickeln.

Weil der Infektionsmechanismus der Bakterien gut bekannt ist, konnten verschiedene gentechnisch veränderte, resistente Zitrusarten produziert werden. Diese tragen aber artfremde Transgene, was Zulassung und Export erschwert. Sie konnten sich daher bisher nicht durchsetzen.

Forschende um Prof. Nian Wang von der Universität Florida haben jetzt einen neuen Ansatz entwickelt, um in kürzester Zeit durch Genomeditierung Zitruskrebs-resistente Sorten ohne artfremde Erbinformation zu entwickeln. Sie fügten dazu im Reagenzglas die Nuklease Cas12a mit einem kurzen crRNA-Abschnitt, der die Schnittstelle programmiert, zu einem Nukleoproteinkomplex zusammen. Dieser wurde in isolierte Pflanzenzellen eingebracht und erkennt und inaktiviert dort das *Lob1*-Gen. Dieses ist Grundlage der Infektionsanfälligkeit. Aus den Zellen konnten dann in wenigen Monaten Orangenpflanzen herangezüchtet werden, die sich als resistent gegen den Zitruskrebs herausstellten.

Da bei diesem Verfahren nur die für den gezielten Gen-Schnitt erforderlichen Komponenten, aber keine artfremde Erbinformation übertragen werden, sind die krankheitsresistenten Orangenpflanzen in den USA herkömmlich gezüchteten Sorten gleichgestellt und haben bereits die Zulassung der Behörden erhalten. Für den Abschluss der agronomischen Prüfung, vor einer allfälligen Markteinführung, brauchen die Forschenden allerdings noch etwas Geduld: erst in drei Jahren werden die ersten Früchte produziert, die für eine Qualitätsbeurteilung erforderlich sind.

Quelle: Hang Su et al. 2023, [Generation of the transgene-free canker-resistant *Citrus sinensis* using Cas12a/crRNA ribonucleoprotein in the TO generation](#), Nature Communications 14:3957.

EU schlägt innovationsfreundliche Regeln für genomeditierte Pflanzen vor

Die EU hat mit dem «Green Deal» ehrgeizige Ziele, um ihre Landwirtschaft nachhaltiger und krisensicherer zu machen. Eine wichtige Rolle dabei spielen verbesserte Pflanzensorten, zum Beispiel mit Resistenz gegen Krankheiten oder Widerstandsfähigkeit gegen Klimaextreme. Neue Züchtungsverfahren, wie der Einsatz der Genomeditierung, können die Entwicklung solcher Pflanzen deutlich beschleunigen. Während in vielen anderen Ländern rund um die Welt Forschung und Entwicklung rasche Fortschritte machen und erste genomeditierte Organismen den Markt erreichen, ist deren Einsatz aktuell in der EU und auch in der Schweiz stark eingeschränkt. Aufgrund jahrzehntelanger, überholter Rechtsvorschriften aus einer Zeit lange bevor die technischen Möglichkeiten der Genomeditierung (z. B. mit CRISPR-Cas9) bekannt wurden, unterstehen diese Produkte pauschal den restriktiven Regeln für «gentechnisch veränderte Organismen» (GVO). Das macht ihren Anbau in der Praxis, aber auch Importe, unmöglich.

Nach längeren politischen Diskussionen, einer umfangreichen Studie über den Stand der aktuellen weltweiten Entwicklung und einer öffentlichen Anhörung hat die Europäische Kommission am 5. Juli 2023 einen Vorschlag für neue Rechtsvorschriften für Pflanzen, die mithilfe bestimmter neuer genomischer Verfahren (NGT) gewonnen werden, vorgelegt. Im Kern sollen dabei mit modernen Technologien entwickelte Pflanzensorten, die auch natürlich vorkommen oder durch herkömmliche Züchtungstechniken erzeugt werden könnten («Kategorie I»), nicht anders oder strenger reguliert werden als herkömmlich gezüchtete Sorten. Damit berücksichtigt die Kommission, dass bei vielen Anwendungen der Genomeditierung nur kleine genetische Veränderungen (Mutationen), Verluste von genetischem Material (Deletionen) oder Rearrangements (Inversionen) erzeugt werden, die auch spontan entstehen können.

Ein Überprüfungsverfahren der Behörden soll feststellen, ob neu entwickelte NGT-Pflanzen den Anforderungen an die Kategorie I genügen. In diesem Fall sind dann für Anbau und Inverkehrbringen ausser der Meldung keine weiteren Bewilligungen erforderlich, die über die Anforderungen an klassisch gezüchtete Sorten hinausgehen. Auch für diese gibt es strenge Vorschriften und verpflichtende Anbauprüfungen. Da sich NGT-Pflanzen nicht von herkömmlich entwickelten Sorten unterscheiden, ist keine Kennzeichnungspflicht der Endprodukte vorgesehen. Die Transparenz bei der Produktion wird aber durch eine verpflichtende Markierung der Saatgutsäcke erreicht, sowie eine öffentliche Datenbank, die alle NGT-Sorten erfasst. NGT-Pflanzen mit umfangreicheren genetischen Veränderungen und solche mit zusätzlich eingefügter artfremder Erbinformation (Transgen) («Kategorie II») sollen auch zukünftig den strengen GVO-Regeln unterstehen.

Mit diesem Ansatz, der den Entwicklungen in vielen anderen Ländern folgt, will die Europäische Kommission auch die Innovationskraft der europäischen Pflanzenzüchtung stärken und verbesserte Produkte für Konsumenten ermöglichen. Der Vorschlag stiess auf breites Interesse, und wird jetzt vom Europäischen Parlament und den Mitgliedsstaaten diskutiert. Er könnte auch als Denkanstoss für die Schweiz wirken, wo der Einsatz moderner Züchtungsverfahren immer noch blockiert ist.

Quellen: [Europäischer Grüner Deal: nachhaltigere Nutzung der natürlichen Pflanzen- und Bodensourcen](#), Medienmitteilung EU Kommission, 05.07.2023; [Commission proposal on plants obtained by certain new genomic techniques](#) (Übersichtsseite); [COM\(2023\) 411 final](#) (Vorschlag der Kommission mit [Anhängen](#) auf Deutsch); [Häufig gestellte Fragen: Vorschlag zu neuen genomischen Verfahren](#), Europäische Kommission, 05.07.2023; [Neue Züchtungsverfahren bei Pflanzen: erfreuliche Entwicklungen in der EU](#), Sorten für Morgen, 03.07.2023; [Neue Züchtungsverfahren auch in der Schweiz als Chance begreifen](#), scienceindustries Medienmitteilung, 06.07.2023.



NACHHALTIGE ERNÄHRUNG

Biotechnologie erschliesst alternative Proteinquellen

Eiweiss ist ein wichtiger Bestandteil der menschlichen Ernährung. Wir nehmen es aus pflanzlicher Kost und aus tierischen Produkten, wie Fleisch, Milch und Eiern, auf. Allerdings hat der Eiweissbedarf der Menschheit deutliche ökologische Auswirkungen. Sowohl die Pflanzen- als auch die Tierproduktion benötigen grosse Flächen und beanspruchen viele Ressourcen. Biotechnologische Ansätze können dabei helfen, die Nahrungsproduktion effizienter, nachhaltiger und gesünder zu machen. Zwei Artikel von Nicola Jones, Direktorin für nachhaltige Entwicklung, in der Fachzeitschrift «Nature» geben einen aktuellen Überblick.

Eiweissreiche Lebensmittel können auf geringem Raum mit Hilfe von Mikroorganismen, Algen oder Pilzen erzeugt werden. Präzisions-Fermentation mit genetisch angepassten Bakterien oder Hefen ermöglicht die Herstellung spezieller, funktioneller Proteine. So kann zum Beispiel veganes Milcheiweiss ohne Beteiligung von Tieren erzeugt werden, und als Zutat für Milchprodukte wie Glace oder Käse eingesetzt werden. In den USA und Asien sind derartige Produkte bereits auf dem Markt, auch in Europa wird intensiv daran gearbeitet.

Einige von Pilzen produzierte Mykoproteine sind schon länger unter der Bezeichnung Quorn auf dem Markt. Pilze haben ein grosses Potential, auf geringer Fläche in Bioreaktoren zuckerhaltige Agrarprodukte oder Nebenströme der Industrie zu wertvollen proteinhaltigen Nahrungsmitteln zu veredeln. Aber auch Algen werden zunehmend für die Herstellung alternativer Futter- und Nahrungsmittel eingesetzt. Für die menschliche Ernährung spielen Insekten noch eine untergeordnete Rolle, aber für die

Deckung des Eiweissbedarfs von Nutztieren werden sie immer wichtiger: allein in Europa werden 6000 Tonnen Insektenproteine jährlich für diesen Zweck produziert.

Einige Bakterienarten können Biomasse aus dem Treibhausgas Kohlendioxid in der Luft produzieren, wenn sie Wasserstoff als Energiequelle zur Verfügung haben. Das finnische Unternehmen SolarFoods stellt auf diese Weise mit Hilfe grüner Elektrizität das Proteinkonzentrat Solein «aus dünner Luft», ganz ohne landwirtschaftliche Flächen her. Dieses ist in Singapur bereits auf dem Markt

Schliesslich besteht aus Nachhaltigkeits- und Tierwohlüberlegungen weltweit grosses Interesse, Alternativen für Fleisch oder Fisch zu entwickeln. Für deren Produktion sollten keine Tiere mehr erforderlich sein, gleichwohl sollten sie das volle Geschmackserlebnis ermöglichen. Aufgrund der erwarteten grossen Marktnachfrage liefern sich mehr als 150 Unternehmen weltweit einen Wettlauf bei der Entwicklung von kultiviertem Fleisch, es werden Milliardensummen investiert. Die Erzeugnisse werden zu einem immer überzeugenderen Ersatz für Steak, Burger, Poulet und Fisch, und auch die Preise sind zunehmend konkurrenzfähig. In den USA und in Singapur sind bereits verschiedene Produkte aus kultiviertem Fleisch auf dem Markt. Für die Schweiz wurde im Juli 2023 ein erster Zulassungsantrag eingereicht.

Quellen: Nicola Jones 2023, [Fungi bacon and insect burgers: a guide to the proteins of the future](#), Nature 619:26-28; [Sind Kühe bald überflüssig?](#), Schweizer Bauer, 15.04.2023; [Food Out of Thin Air](#), SolarFoods website; Nicola Jones 2023, [Lab-grown meat: the science of turning cells in to steaks and nuggets](#), Nature 619:22-24; [Aleph Farm reicht Zulassungsantrag ein](#), FoodAktuell.ch, 26.07.2023.

Bakteriophagen für Diagnostik und Therapie bei Harnwegsinfekten

Auch pathogene Bakterien können von Viren befallen werden. Diese Bakteriophagen («Bakterienfresser»), oft schlicht als Phagen bezeichnet, erkennen mit hoher Präzision ihre Wirts-Bakterien, befallen sie und programmieren sie genetisch um, um sich so weiter zu vermehren. Forschende der ETH Zürich in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik Balgrist zeigen jetzt, wie Phagen zugleich als empfindliches Diagnoseverfahren und auch als neuer Ansatz für die Therapie von Blasenentzündungen eingesetzt werden können.

Durch Bakterien verursachte Harnweg- und Blasenentzündungen sind unangenehm und können sehr schmerzhaft werden. Da sie verbreitet auftreten, verursachen sie hohe Behandlungskosten. Anfangs ist oft nicht klar, welche Erreger die Erkrankung auslösen. Ihre Identifizierung mit herkömmlichen Kulturmethoden kann mehrere Tage dauern – so lange tappen die Mediziner bei der Auswahl der am besten geeigneten Behandlung im Dunklen.

Um einen Schnelltest zu entwickeln, isolierten die Forschenden zunächst Phagen aus der Umwelt, welche die häufigsten Erreger von Harnwegsinfekten (*Escherichia coli*, *Klebsiella* und *Enterokokken*) befallen. Sie setzten ihnen ein Luciferase-Gen aus Tiefseekrabben ein. Wenn spezifische Reporter-Phagen auf ihre Wirts-Bakterien treffen, wird das Luciferase-Protein produziert

und kann mit einer einfachen und sehr empfindlichen Leucht-Reaktion nachgewiesen werden. So können als Basis für eine massgeschneiderte Behandlung in weniger als vier Stunden die in Urinproben vorhandenen Bakterien identifiziert werden.

Die Forschenden gingen noch einen Schritt weiter, und prüften den Einsatz der pathogen-spezifischen Phagen für eine Therapie. Diese töteten ihre Wirts-Bakterien nach Befall zum Grossteil ab. Um ihre Wirksamkeit zu verstärken und Abwehrmechanismen der Bakterien zu umgehen, wurde den Phagen ein bakterizid wirkendes Colizin-Gen eingebaut. Tatsächlich konnten die genetisch modifizierten Phagen in kurzer Zeit pathogene Bakterien im Urin infizierter Patienten abtöten. In einem nächsten Schritt soll jetzt in klinischen Versuchen geprüft werden, ob sie für eine Therapie von Harnwegsinfekten in Patienten geeignet sind. Weil immer mehr Antibiotika aufgrund von Resistenzen ihre Wirksamkeit verlieren, können die schon lange bekannten, aber selten eingesetzten Phagentherapien gegen bakterielle Infektionen eine Renaissance erleben.

Quellen: [Blasenentzündungen mit Viren bekämpfen](#), ETH Zürich News, 21.07.2023; Susanne Meile et al. 2023, [Engineered reporter phages for rapid detection of *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, and *Enterococcus spp.* in urine](#), Nature Communications 14:4336; Jiemin Du et al. 2023, [Enhancing bacteriophage therapeutics through in situ production and release of heterologous antimicrobial effectors](#), Nature Communications 14:4337.

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