



POINT NEWSLETTER NR. 260 – FEBRUAR 2024

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Neue Züchtungsverfahren

Schweizer Freilandversuch mit CRISPR-Gerste,
Lockerungen in der EU

2

Pflanzengesundheit

Genomeditierte Kartoffeln gegen die Kraut- und Knollenfäule

3

Medizin

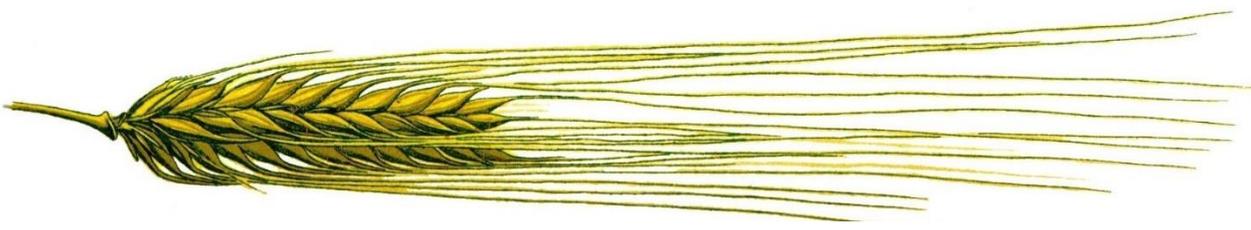
Gentherapie lässt von Geburt an taube Kinder erstmals hören

4

Genomeditierung

Forschende in China arbeiten an Alternative zu CRISPR/Cas9

5



21. Graminae:
1. Hordeae.
Gemeine Gerste

NEUE ZÜCHTUNGSVERFAHREN

Schweizer Freilandversuch mit CRISPR-Gerste, Lockerungen in der EU

Bereits in wenigen Wochen könnten erstmals genomeditierte Pflanzen auch in der Schweiz im Freiland wachsen. Das Bundesamt für Umwelt BAFU hat einen entsprechenden Antrag der Forschungsanstalt Agroscope am 15. Februar 2024 bewilligt.

Über 860 Forschungsprojekte weltweit setzen die neuen Züchtungsverfahren bereits bei Nutzpflanzen ein. Etwa fünfzehn genomeditierte Pflanzen stehen kurz vor der Markteinführung, mindestens fünf werden in anderen Weltregionen schon angebaut. Auch in der Schweiz wird die Genomeditierung schon länger verwendet, um im Labor die Eigenschaften von Pflanzen maszuschneiden. Im September 2023 hatte Agroscope einen Antrag eingereicht, um auf einem Versuchsfeld in Zürich-Reckenholz genomeditierte Gerste anzupflanzen.

Forschungsarbeiten an Reis und Raps hatten ergeben, dass eine Inaktivierung des in vielen Pflanzenarten vorkommenden CKX2-Gens durch Genomeditierung eine Steigerung der Erträge bewirkt. Das Gen ist am Stoffwechsel für Zytokin-Signalsubstanzen beteiligt und beeinflusst die Blüten- und Samenbildung. In einer Zusammenarbeit zwischen Forschenden der Freien Universität Berlin und des deutschen Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) wurden in Gerste zwei Varianten des CKX2-Gens identifiziert und mittels CRISPR/Cas9 ausgeschaltet. Der Freisetzungsversuch in der Schweiz soll jetzt im Rahmen einer internationalen Zusammenarbeit klären, ob die genetischen Veränderungen auch bei der Gerste zu höheren Erträgen unter Praxisbedingungen führen, und welche Genvarianten daran beteiligt sind. Zusätzlich soll geprüft werden, ob durch die Genomeditierung auch

andere Anbaueigenschaften der Pflanzen beeinflusst werden.

Die genomeditierten Gerstenpflanzen enthalten Mutationen in den beiden Genvarianten *HvCKX2.1* und *HvCKX2.2*, wie sie auch spontan in der Natur vorkommen könnten. Aufgrund der veralteten Schweizer Gesetzesgrundlage hat der Bundesrat solche Pflanzen dennoch als «gentechnisch veränderte Organismen» (GVO) eingestuft. Sie dürfen daher erst nach einem aufwändigen Bewilligungsverfahren und unter strengen Auflagen freigesetzt werden. Die Versuche sollen im Frühjahr 2024 beginnen und bis Ende 2026 andauern. In der Schweiz nimmt die Diskussion über die gesetzlichen Rahmenbedingungen für den Einsatz genomeditierter Pflanzen Fahrt auf, bis Mitte 2025 will der Bundesrat dem Parlament Vorschläge dafür unterbreiten.

Das Europäische Parlament hatte sich am 7. Februar 2024 deutlich dafür ausgesprochen, mit Hilfe neuer Züchtungsverfahren entwickelte Pflanzen von den restriktiven Bestimmungen für «gentechnisch veränderte Organismen» auszunehmen, sofern sie sich nicht von herkömmlichen Pflanzen unterscheiden. Damit soll ihr Anbau in der EU ermöglicht werden. Ziel dabei ist, das Lebensmittelsystem sowohl nachhaltiger als auch krisenfester zu machen. Details der Bestimmungen müssen noch zwischen den Mitgliedsstaaten abgestimmt werden.

Quellen: [Erster Schweizer Feldversuch mit Gerste, die mittels CRISPR/Cas9 verändert wurde](#), Agroscope Medienmitteilung 15.02.2024; [BAFU bewilligt Freisetzungsversuch mit gentechnisch veränderter Gerste](#), BAFU Medienmitteilung, 15.02.2024; [BAFU-Verfügung B23002 vom 15.02.2024](#); [EU-SAGE](#), Interaktive Forschungsdatenbank zu genomeditierten Nutzpflanzen; [Neue genomische Techniken: Europäisches Parlament befürwortet Regeln für mehr Nachhaltigkeit](#), Medienmitteilung EP, 07.02.2024.

Genomeditierte Kartoffeln gegen die Kraut- und Knollenfäule

Über 170 Jahre ist es her, dass die Kraut- und Knollenfäule der Kartoffeln in Irland eine verheerende Hungersnot auslöste. Da sich der Erreger *Phytophthora infestans* bei feucht-warmen Witterungsverhältnissen explosionsartig ausbreiten kann, führt die Pilzkrankheit ohne Gegenmassnahmen zu massiven Schäden. Innerhalb von nur zehn Tagen nach dem Erstbefall kann ein ganzes Kartoffelfeld vernichtet sein. Auch das Erntegut im Lager ist in Gefahr.

Auch heute noch ist die Kraut- und Knollenfäule die weltweit bedeutendste Kartoffelkrankheit. Die wichtigste Massnahme gegen ihre Ausbreitung ist die Verwendung von Fungiziden. In der Schweiz müssen Kartoffelfelder etwa sieben- bis achtmal jährlich behandelt werden. In nordeuropäischen Ländern mit ungünstigerem Klima, zum Beispiel Grossbritannien, sind bis zu 20 Anwendungen jährlich erforderlich. Im Biolandbau werden statt synthetischer Fungizide verbreitet Chemikalien mit dem Schwermetall Kupfer eingesetzt. Das Management der Kraut- und Knollenfäule verursacht daher einen grossen Arbeits- und Kostenaufwand. Die kombinierten jährlichen Kosten für Ernteschäden sowie Vorbeugung und Bekämpfung der Krankheit liegen global um die 10 Milliarden US\$.

Die Entwicklung *Phytophthora*-resistenter Kartoffelsorten könnte daher einen grossen Beitrag zu Reduktion von Ernteverlusten und Pflanzenschutz-Aufwand und damit für eine wirtschaftlichere und nachhaltige Landwirtschaft leisten. Allerdings ist die klassische Kreuzungszüchtung bei Kartoffeln, die über vier Chromosomensätze verfügen, sehr zeitaufwändig und kann Jahrzehnte dauern. Trotz langjähriger Züchtungsanstrengungen konnten sich noch keine pilzresistenten Kartoffeln am Markt durchsetzen. Hier bieten neue Züchtungsverfahren wie die Genomeditierung die Chance, beliebte und am Markt etablierte Kartoffelsorten mit einer verbesserten

Pilzresistenz auszustatten. Statt wie bei der klassischen Züchtung mit der Verwendung sehr spezifischer Resistenzgene gegen einzelne Erregerstämme (R-Gene) liegt hier der Fokus auf Kartoffelgenen, welche eine Anfälligkeit oder Suszeptibilität gegen Pilzbefall fördern (S-Gene). Solche können durch Genomeditierung verändert oder ausgeschaltet werden ([POINT 229, 07/2021](#)).

Gleich zwei Arbeitsgruppen berichten Anfang 2024 bereits über erfolgreiche Ansätze dazu. Forschende aus dem Iran beschreiben, wie sie bei der beliebten Kartoffelsorte Agria mit Hilfe von CRISPR/Cas9 alle Kopien des *StNRL1*-Gens inaktivierten. Dieses ist am Infektionsprozess beteiligt und stellt so eine «Achillesferse» der Pflanzen dar. Und ein Team aus China verwendeten den gleichen Ansatz, um das S-Gen *StPM1* auszuschalten. In beiden Fällen zeigten Blätter der genomeditierten Kartoffeln in Laborversuchen eine erhöhte Resistenz gegen *Phytophthora infestans*. Weitergehende Versuche müssten zeigen, ob sich die Resistenz auch in der Praxis bewährt. Gerade für weniger wohlhabende Länder bietet die Genomeditierung grosse Chancen für die Entwicklung krankheitsresistenter Sorten und einen nachhaltigeren Pflanzenschutz.

Einen Ausblick in künftige Züchtungsstrategien gibt die Doktorarbeit von Ania Lukasiewicz vom belgischen ILVO-Institut. Ihr gelang es, durch Genomeditierung auf einen Schlag bis zu fünf verschiedene S-Gene in Kartoffeln auszuschalten. Durch Kombinationen von Resistenzeigenschaften können diese dauerhafter und wirksamer werden.

Quellen: Weishuai Bi 2024, [CRISPR/Cas9-guided editing of a novel susceptibility gene in potato improves *Phytophthora* resistance without growth penalty](#), Plant Biotech. J. 22:4-6; Mohsen Nourozi et al. 2024, [CRISPR/Cas *StNRL1* gene knockout increases resistance to late blight and susceptibility to early blight in potato](#), Front. Plant Sci. 14:1278127 [Multiple potential pest susceptibility genes modified simultaneously in potatoes with CRISPR-Cas technique](#), ILVO News 12.02.2.24.

Gentherapie lässt von Geburt an taube Kinder erstmals hören

Etwa eines von 500 Babys ist bei der Geburt taub. In vielen Fällen sind genetische Mutationen die Ursache dafür. Davon sind über 150 bekannt, die verschiedene Bereiche des Hörvorgangs betreffen. In den 1970er-Jahren war die Entwicklung von Cochlea-Implantaten ein wichtiger medizinischer Durchbruch. Das sind elektronische Sensoren im Innenohr, welche defekte Sinneszellen umgehen können. Sie setzen akustische Reize in elektrische Impulse um, die dann direkt an den Hörnerv weitergeleitet werden. Eine Behandlung der Ursachen genetisch bedingter Taubheit war bisher allerdings kaum möglich. Jetzt zeigen erste Resultate, dass durch eine Gentherapie die Funktion eines veränderten Gens wiederhergestellt werden kann. Dadurch können von Geburt an taube Kinder ein Hörvermögen ohne Hilfsmittel erlangen.

Die betroffenen Kinder wiesen Mutationen im *OTOF*-Gen auf. Dieses ist für die Produktion des Proteins Otoferlin verantwortlich, das eine entscheidende Rolle bei der Reizübertragung von den Haarzellen im Innenohr an den Hörnerv spielt. Funktionseinbußen von Otoferlin führen je nach Umfang zu teilweiser oder völliger Taubheit, obwohl alle für das Hören wichtige Strukturen vorhanden sind. Seit über zwanzig Jahren arbeiten Forschende bereits an einer möglichen Gentherapie, um die Funktion des *OTOF*-Gens und damit des Otoferlin Proteins wieder herzustellen. Ein Problem dabei: das *OTOF*-Gen ist verhältnismässig gross (≈ 6 kb) und sprengt damit die Kapazität der üblicherweise als Vektor für Gentherapien verwendeten Viren. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass es möglich ist, zwei Hälften des *OTOF*-Gens unabhängig voneinander in Körperzellen zu übertragen. Am Zielort lagern sich die beiden

produzierten Proteinsegmente wieder zu funktionsfähigen Otoferlin zusammen.

Im Rahmen mehrerer klinischer Studien in China und den USA wurden von Geburt an tauben Kindern die beiden Hälften des *OTOF*-Gens, verpackt in ungefährliche Adeno-assoziierte Viren (AAV) als Vektor, in das Innenohr eingebracht. Dort wurde die Erbinformation in die funktionslosen Sinneszellen übertragen und abgelesen. Bereits wenige Wochen nach der Behandlung konnten mehrere der Kinder erstmals eigenständig ohne Hilfsmittel Geräusche hören und darauf reagieren. Ein 11-jähriger Junge aus Marokko, der völlig taub und ohne Hörhilfe aufgewachsen war, konnte zum ersten Mal die Stimme der Eltern hören, aber auch Musik oder die Umgebung.

Nach einigen Monaten war bei mehreren Teilnehmern ein Grossteil des Hörvermögens wiederhergestellt, einige der Babys begannen erste Worte zu sprechen. Ernste Nebenwirkungen wurden bisher nicht beobachtet, allerdings fehlen noch Langzeiterfahrungen. Die jetzt vorgestellte Therapie kommt nur bei den etwa 5% der erblichen Fälle von Gehörlosigkeit in Frage, bei denen das *OTOF*-Gen betroffen ist. Der Ansatz zeigt aber das grosse Potenzial der Gentherapie auf, durch die in Zukunft auch andere genetische Ursachen der Taubheit angegangen werden können.

Quellen: Jun Lv et al. 2024, [AAV1-hOTOF gene therapy for autosomal recessive deafness 9: a single-arm trial](#), The Lancet (online 24.01.2024, doi:10.1016/S0140-6736(23)02874-X); [Nach einer Gentherapie können taub geborene Kinder erstmals hören](#), NZZ, 02.02.2024; [Gene Therapy Allows an 11-Year-Old Boy to Hear for the First Time](#), The New York Times, 23.01.2024; [Children's Hospital of Philadelphia Performs First in U.S. Gene Therapy Procedure to Treat Genetic Hearing Loss](#), CHOP, 23.01.2024; [Gene-therapy breakthrough allows congenitally deaf children to hear](#), The Harvard Gazette, 24.01.2024.

Forschende in China arbeiten an Alternative zu CRISPR/Cas9

Die Möglichkeit, das Erbgut von Lebewesen präzise an vorbestimmten Stellen zu schneiden, ist die Grundlage für die Genomeditierung. Als Alternative zu den etablierten Methoden hierfür arbeitet ein grosses Forschungsteam vom chinesischen «*Center for Life Sciences*» CLS an einem neuartigen Verfahren, das ganz ohne Proteinkomponente auskommt.

Bereits ab 1996 (Zink-Finger Nukleasen ZFN) und 2009 (TALENs) wurden Proteine entwickelt, die spezifische Positionen im Genom erkennen und spalten können. Diese mussten für jede neue Anwendung aufwändig angepasst werden. Der grosse Vorteil des CRISPR/Cas9 Systems (ab 2012) besteht darin, dass es aus einer gleichbleibenden Proteinkomponente und einer variablen kurzen «*guide RNA*» besteht, mit der die Schnittposition einfach programmiert werden kann. Damit ist der gesamte aktive Komplex aber immer noch relativ gross, was die Anwendung erschwert.

Für die Entwicklung von alternativen programmierbaren Nukleasen liessen sich die Forschenden von der Natur inspirieren. In Bakterien kommen mobile genetische Elemente, zum Beispiel Retrotransposone, vor. Diese können kurze Ketten aus Ribonukleinsäure (RNA) bilden, welche ohne Proteinanteil als Ribozym genetisches Material an bestimmten Positionen spalten können. Um neue Ribozymkandidaten zu

finden, durchsuchten die Forschenden sämtliche verfügbaren mikrobiellen Genomsequenzen. Für etwa 5600 potenzielle Ribozyme prüften sie, ob die entsprechenden Gensequenzen mehrfach im Erbgut des Organismus vorkamen – ein Anzeichen für die Aktivität als Ribozym. 469 Kandidaten erfüllten dieses Kriterium. Durch bioinformatische Analysen wurde das Kandidatenfeld ausgelichtet und anschliessend im Reagenzglas auf die Fähigkeit zur Spaltung von Erbmaterial geprüft. So fanden sich sechs neuartige «hydrolytische endonukleolytische Ribozyme» (HYER). Durch Anpassungen der Sequenz gelang es, verschiedene Schnittpositionen zu programmieren.

Mit einer Grösse von etwa 600 Ribonukleotid-Bausteinen ganz ohne Eiweiss-Komponente sind HYER wesentlich kompakter als bisher verfügbare programmierbare Nukleasen, und lassen sich einfacher produzieren und anwenden. Die Forschenden konnten ihre Aktivität sowohl im Reagenzglas als auch in lebenden Bakterienzellen zeigen. Bisher ist ihre Wirksamkeit für eine praktische Anwendung noch zu gering, aber mit weiteren technischen Verbesserungen könnten HYER bald eine vielversprechende Alternative zu den etablierten Werkzeugen der Genomeditierung werden.

Quelle: Zi-Xian Liu et al. 2024, [Hydrolytic endonucleolytic ribozyme \(HYER\) is programmable for sequence-specific DNA cleavage](#), Science Vol. 383:eadh4.

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