

POINT NEWSLETTER NR. 274 - APRIL 2025

Aktuelle Biotechnologie

INHALT

Züchtungstechnologiengesetz Die Schweiz auf dem regulatorischen Holzweg? Genomeditierung Mini-CRISPR-Werkzeug als Durchbruch in der Pflanzenzüchtung	g 3
Medizin Epigenom-Editierung als neuer Gentherapie-Ansatz	5



ZÜCHTUNGSTECHNOLOGIENGESETZ

Die Schweiz auf dem regulatorischen Holzweg?

Immer mehr Länder passen ihre Gesetze an den wissenschaftlichen Fortschritt an, um die Chancen neuer Pflanzenzüchtungs-Verfahren wie der CRISPR/Cas9 Technologie nutzen zu können. Dabei gilt fast immer: Pflanzen, die auch in der Natur oder durch klassische Züchtung entstehen könnten und kein artfremdes genetisches Material tragen, werden als gleichwertig mit herkömmlichen Sorten betrachtet und sollten daher vergleichbaren Bestimmungen unterliegen. In der EU hat nach dem EU-Parlament kürzlich auch der Ministerrat diesem Grundsatz zugestimmt. Damit läuft jetzt die Detailabstimmung der EU-Institutionen (Trilog) zu einer innovationsfreundlichen Regulierung, die möglicherweise bereits dieses Jahr verabschiedet werden könnte.

In der Schweiz wurden bisher alle Pflanzen aus neuen Züchtungsverfahren pauschal als «gentechnisch veränderte Organismen» (GVO) eingestuft und damit dem Gentechnik-Moratorium unterstellt. Um eine differenzierte Einstufung zu ermöglichen, hatte das Parlament den Bundesrat 2022 beauftragt, ihm bis Mitte 2024 einen Vorschlag für ein risikobasiertes Zulassungsverfahren für Pflanzen aus neuen Züchtungsverfahren vorzulegen. Am 2. April 2025 präsentierte der Bundesrat mit Hinweis auf Innovation und Nachhaltigkeit der Landwirtschaft seinen Entwurf für ein «Neue Züchtungstechnologiengesetz» (NZTG), das sich grundsätzlich an dem Ansatz der EU orientieren sollte.

Pflanzen aus neuen Züchtungsverfahren ohne transgenes Erbmaterial sollen neu im NZTG statt im Gentechnikgesetz GTG reguliert werden. Sie würden damit auch nicht mehr dem Gentechnik-Moratorium unterliegen. Allerdings fordert der

Bundesrat – abweichend von dem aktuell in der EU diskutierten Regelungsvorschlag – ein sehr aufwändiges Bewilligungsverfahren für Produkte neuer Züchtungsverfahren, das sich weitgehend an den entsprechenden Vorschriften für GVO orientiert. So muss zum Beispiel erst in Labor- und später in Freisetzungsversuchen belegt werden, dass die Pflanzen nicht zum Aussterben von Arten führen. Für den Anbau müssen Mindestabstände zu anderen Kulturen eingehalten, und Warenströme streng getrennt werden, obwohl die Pflanzen in vielen Fällen gleichwertig zu herkömmlichen Sorten sind. Auch würden Handelsbarrieren drohen.

Sollte der Regulierungsvorschlag des Bundesrates so umgesetzt werden, hätte die Schweiz eine der weltweit restriktivsten Regulierungen für Pflanzen aus neuen Züchtungsverfahren und würde bei deren Regulierung zu einem globalen Schlusslicht. Unter diesen Umständen wären Züchtung und Anbau in der Schweiz zwar theoretisch möglich, in der Praxis aufgrund des enormen Aufwands aber kaum zu erwarten. Damit wären die Chancen der neuen Züchtungsverfahren sowohl für die innovative Pflanzenzüchtung als auch für die nachhaltige Landwirtschaft in der Schweiz auf viele Jahre blockiert. Bis zum 9. Juli 2025 können interessierte Kreise in der Vernehmlassung Stellung nehmen und Korrekturen anregen. 2026 soll die Vorlage dann im Schweizer Parlament beraten werden.

Quellen: Neue genomische Techniken: Rat einigt sich auf Verhandlungsmandat, Europäischer Rat, 14.03.2025; Bundesrat eröffnet Vernehmlassung zum Gesetz über Pflanzen aus neuen Züchtungstechnologien, Medienmitteilung Bundesrat 02.04.2025; Vernehmlassungs-Unterlagen Züchtungstechnologiengesetz; Fact Sheet Neue genomische Techniken und innovative Züchtungsverfahren für Pflanzen, scienceindustries, 04.04.2025.

Mini-CRISPR-Werkzeug als Durchbruch in der Pflanzenzüchtung

Die Verfügbarkeit neuer Werkzeuge zur gezielten Veränderung des Erbguts, wie das CRISPR/Cas9 System, hat einen Entwicklungsschub für die Verbesserung von Nutzpflanzen ausgelöst. Gegen 1000 solcher Projekte mit zahlreichen Pflanzenarten und einem breiten Spektrum von Pflanzeneigenschaften sind bereits in der öffentlich zugänglichen EU-SAGE Datenbank dokumentiert. Die stetige Weiterentwicklung des technologischen Werkzeugkastens beschleunigt die Züchtung weiter. Ein Team von US-Forschenden von den renommierten kalifornischen Universitäten UCLA und UC Berkeley unter Mitwirkung von Nobelpreisträgerin Jennifer Doudna beschreibt jetzt einen neuen Technologieschub.

Eine Herausforderung bei der Genomeditierung bei Pflanzen ist es, die zur gezielten Erbgutveränderung erforderliche Maschinerie mit ihren Komponenten möglichst effizient in Pflanzenzellen einzuschleusen und dann aus diesen einzelnen Zellen wieder ganze Pflanzen heranzuziehen, welche die gewünschten genetischen Veränderungen stabil an ihre Nachkommen weitergeben können. Hierfür sind oft komplizierte Techniken der Zell- und Gewebekultur erforderlich, die sich für jede Pflanzenart deutlich voneinander unterscheiden und für jede Art neu angepasst werden müssen. Hier können die Forschenden mit ihrem hier vorgestellten innovativen Ansatz zwei Probleme gleichzeitig lösen: sie stellen ein effizientes System zur Einbringung der Genomeditierungs-Maschinerie in die Pflanzenzellen vor. und können den zeitraubenden Gewebekulturschritt elegant umgehen.

Durch umfangreiche Analyse von Sequenz-Datenbanken und durch Funktionstests gelang es den Forschenden, mit I-SYmu1 eine ultra-kompakte programmierbare Nuklease zu finden, die entfernt mit Cas9 verwandt und in Pflanzenzellen aktiv ist. Sie besteht aus nur 392 Aminosäuren und ist damit nur etwa ein Drittel so gross

wie eine typischen Cas9-Nuklease. Das ist ein deutlicher Vorteil bei der Übertragung in Pflanzenzellen: das komplette Gen für I-SYmu1 und die zur Programmierung der Schnittstelle erforderliche Leit-RNA kann in das Tabak-Rattle-Virus (TRV) eingebaut werden, das dann als Vektor dient und die Komponenten für die Genomeditierung in die Pflanzenzellen einschleust.

Um die Funktion ihres Systems zu prüfen, verwendeten die Forschenden Arabidopsis-Modellpflanzen und das AtPDS3-Gen als Ziel. Dieses ist an der Photosynthese beteiligt, Mutationen führen zu einem leicht sichtbaren Ausbleichen der betroffenen Zellen. Wenn die Pflanzen mit dem modifizierten Virus infiziert wurden, erzeugte er in zahlreichen Pflanzenzellen die gewünschten programmierten Erbgut-Schnitte. Bei weiterem Wachstum der Pflanzen teilten die Zellen sich und wurden nach einigen Wochen als ausgebleichte Sektoren auf den Blättern sichtbar. Wenn die gezielten Mutationen Zellen des Fortpflanzungssystems betrafen, konnten sie auch an die nächste Generation weitergegeben werden. Das zeigte sich nach Aussaat und Keimung der Samen durch einzelne, komplett gebleichte Pflänzchen. Molekulare Analysen konnten nachweisen, dass diese Nachkommen in allen Zellen die gerichtete Mutation trugen. Virus- oder anderes artfremdes Erbmaterial war nicht mehr vorhanden.

Auf diese Weise können innerhalb kurzer Zeit mit wenig Aufwand genomeditierte Pflanzen ohne Zellkultur-Schritt erzeugt werden. Das Verfahren sollte auch mit anderen Zielgenen und bei vielen Nutzpflanzenarten funktionieren, da das Tabak-Rattle-Virus ein breites Wirtsspektrum hat.

Quellen: Trevor Weiss et al. 2025, <u>Viral delivery</u> of an RNA-guided genome editor for transgene-free germline editing in *Arabidopsis*, Nature Plants (online 22.04.2025, <u>doi:10.1038/s41477-025-01989-9</u>); Tiny CRISPR Tool Opens the Door to Faster, Simpler Plant Genome Editing, UCLA News Room, 23.04.2025.



BIOÖKONOMIE

Federn als Rohstoff für nachhaltigere biobasierte Klebstoffe

Jedes Jahr fallen in der europäischen Geflügelindustrie etwa 3.6 Millionen Tonnen Federn als Nebenprodukt an. Trotz ihrer hervorragenden Eigenschaften wird ein Grossteil davon auf Deponien entsorgt oder verbrannt, nur etwa ein Viertel wird zu Dünger oder Tierfutter verarbeitet. Verschiedene Forschungsprojekte streben an, Federn als nachwachsenden Rohstoff für die Bioökonomie zu nutzen und damit fossile Rohstoffe zu ersetzen.

Federn bestehen zu etwa 90 Prozent aus dem Protein Keratin, einem biologisch abbaubaren Biopolymer, das auch Hauptbestandteil von Hufen und Hörnern ist. Strukturen aus Keratin sind mechanisch sehr stabil, was ihren Aufschluss und die Zerlegung in chemische Grundbausteine erschwert. In der Literatur sind verschiedene Verfahren beschrieben, die aber oft harsche, schädliche Chemikalien und hohe Temperaturen erfordern. Aufgrund der unspezifischen Reaktionsbedingungen entsteht dabei ein Gemisch unterschiedlicher. chemisch undefinierter Keratinbausteine, die nur schwer weiterverwertbar sind. Oft gehen dabei auch funktionelle Gruppen verloren, die für eine spätere Nutzung erforderlich wären. Als Grundlage für die wirtschaftliche Verwendung als Plattform-Chemikalien und Baustein für innovative Polymere und Bio-Materialien wären daher möglichst definierte Moleküle erforderlich.

In Zusammenarbeit mit der Henkel AG & Co. KGaA, die Weltmarktführer im Bereich Klebstoffe ist, haben Forschende des deutschen Fraunhofer-Zentrums ein Verfahren entwickelt, um Federn schonend aufzuschliessen und in funktionelle kurzkettige Polymere zu zerlegen.

Sie verwendeten dazu eine milde chemische Vorbehandlung, gefolgt von einer hydrolytischen Spaltung durch verschiedene Proteasen, die Proteinmoleküle spalten können. Hierbei stellte sich das Enzym Trypsin, dass Proteine an spezifischen Positionen spaltet, als besonders geeignet heraus. Es entstanden polythiolhaltige Peptidfragmente, die aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften als Baustein für Plattform-Chemikalien, Peptidfilme oder Klebstoffe dienen können und damit klassische Anwendungen von Erdöl ersetzen könnten. So können gleichzeitig der Verbrauch fossiler Rohstoffe und die damit verbundene Klimabelastung reduziert als auch ein bisheriger Abfallstoff zu einem wertvollen Rohstoff aufgewertet werden.

Aber mögliche Nutzungsbereiche für Federn gehen noch weiter. Das Ende April 2025 abgeschlossene EU-Horizon 2020-Projekt UNLOCK mit 14 Partnern aus 7 Ländern entwickelte neue Wertschöpfungsketten bei der Herstellung innovativer, keratinbasierter landwirtschaftlicher Produkte, wie Geotextilien, Mulchfolien, Saatschalen und Substrat für Hors-Sol Kulturen. Hierbei kann Keratin gegenüber fossilen Rohstoffen aufgrund seiner biologischen Abbaubarkeit mit Stickstoffanreicherung des Bodens und der geringen Abfallproduktion sowie einer verbesserten Funktionalität und Umweltbilanz punkten.

Quellen: Andreas Schieder et al. 2024, <u>A green process for the specific decomposition of chicken feather keratin into polythiol building blocks</u>, RSC Sustainability, 2:197-210; <u>Federn statt Erdöl: Klebstoffe aus Federn</u>, Fraunhofer Medienmitteilung, 01.03.2024; <u>Unlocking a feather bioeconomy for keratin-based agricultural products</u>, EU CORDIS Forschungsdatenbank; UNLOCK Project Website https://unlock-project.eu/

Epigenom-Editierung als neuer Gentherapie-Ansatz

Die Möglichkeit, das Erbgut gezielt an vorbestimmten Positionen zu schneiden und so Veränderungen einzuführen, ist Grundlage zahlreicher medizinischer Anwendungen der Gentherapie. Die ersten derartigen Produkte sind bereits auf dem Markt (POINT 257, 11/2023).

Ein aussichtsreicher, alternativer Ansatz kommt ohne Schnitte in das Erbgut und ohne bleibende Veränderung der Gensequenz aus. Er setzt auf das natürliche Phänomen der Epigenetik. Dabei wird die Ablesung von Genen durch eine chemische Modifikation des DNA-Doppelstrangs beeinflusst. Das Anhängen einer Methylgruppe zum Beispiel macht Gene oft weniger zugänglich für die Ribosomen, die für die Ablesung verantwortlich sind. Umgekehrt kann eine Acetylierung die Ablesung stimulieren. Diese Prozesse spielen eine wichtige Rolle für die Feinabstimmung der Genexpression.

Durch die Epigenom-Editierung wird das Genom gezielt an vorbestimmten Positionen chemisch modifiziert, um so die Ablesung von Genen in diesem Bereich zu beeinflussen. Das ermöglicht eine feine Steuerung der Wirkung. Da die Integrität des DNA-Doppelstrangs und die Reihenfolge der Basen-Bausteine nicht beeinträchtigt wird, ist das Risiko anhaltender unerwünschter Auswirkungen deutlich reduziert. Als Werkzeuge werden Hybrid-Proteine eingesetzt, die gezielt an DNA binden können, ohne

diese jedoch zu beeinflussen (z. B. ein nicht funktionelles Cas9). Diese werden mit einer Effektordomäne gekoppelt, zum Beispiel einer Methyltransferase, die dann den DNA-Doppelstrang an der Bindestelle chemisch modifiziert. Erste klinische Versuche zur Überprüfung der Wirkungen im Menschen laufen jetzt an.

Ein Ziel ist die Behandlung der chronischen Hepatitis B. Bei der Krankheit verbleiben aktive Kopien des Virus-Erbguts über einen langen Zeitraum in den Leberzellen, entweder integriert in das menschliche Genom oder als autonome, ringförmige Struktur. Durch Epigenom-Editierung lässt sich in Leberzellen die Ablesung von Hepatitisvirus-Genen praktisch vollständig blockieren. Erste klinische Versuche des US-Unternehmens Tune Therapeutics mit diesem Ansatz wurden jetzt in Neuseeland und Hong Kong bewilligt. Auch eine bestimmte Form von Muskeldystrophie (FSHD) und das chronische Schmerzleiden ISFN sind mögliche Einsatzgebiete therapeutischer Anwendungen der Epigenom-Editierung, an denen bereits gearbeitet wird. Die möglichen Anwendungsfelder sind breit.

Quellen: Epigenetic editors enter clinical trials, Chemistryworld News, 09.04.2025; Tune Therapeutics: A First-in-Class Epigenetic Silencer for Hepatitis B, Tune Therapeutics Media Release, 14.11.2024; Epicrispr Biotechnologies Announces FDA Clearance of IND Application for EPI-321, A First-in-Class Epigenetic Therapy for FSHD, Epicrispr Biotechnologies Media Release, 03.04.2025.

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 <u>hier klicken</u> oder ein E-Mail an die Redaktion senden. Frühere Ausgaben stehen im <u>Online-Archiv</u> zur Verfügung.

Text und Redaktion: Jan Lucht, Leiter Biotechnologie (ian.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