



POINT NEWSLETTER NR. 243 – SEPTEMBER 2022

# Aktuelle Biotechnologie

## INHALT

### **Synthetische Biologie**

Hefe produziert Ausgangsstoffe für Krebsmedikament Vinblastin 2

---

### **Genomeditierung**

CRISPR/Cas9 zur Entwicklung von Diät-Reis mit niedrigem  
Glutelingehalt 3

---

### **Neue Züchtungsverfahren**

EU-Bürger fordern Anpassung der rechtlichen Rahmenbedingungen 4

---

### **Gentherapie**

CRISPR/Cas9 Infusion reduziert Ödemattacken bei HAE Patienten 5

---

## SYNTHETISCHE BIOLOGIE

# Hefe produziert Ausgangsstoffe für Krebsmedikament Vinblastin

Der pflanzliche Stoffwechsel kann eine erstaunliche Vielfalt hochkomplexer Moleküle mit einer Vielzahl von nützlichen Eigenschaften erzeugen. Viele davon spielen wichtige Rollen als Arznei- und Heilmittel. Aufgrund ihrer Struktur ist eine chemische Synthese der Substanzen im grösseren Massstab oft kaum oder gar nicht möglich. Um die Abhängigkeit von seltenen, schwer verfügbaren pflanzlichen Rohmaterialien zu verringern und um die Nachhaltigkeit der Produktion zu steigern, wird angestrebt, die biochemischen Stoffwechselwege aus Pflanzen in einfach zu vermehrende Mikroorganismen zu übertragen. Ein internationales Forscherteam unter Leitung von Michael K. Jensen und Jay D. Keasling vom dänischen «Novo Nordisk Foundation Center for Biosustainability» berichtet jetzt über die bislang umfassendste genetische Veränderung von Hefezellen, um die Vorläufer des lebenswichtigen Krebsmedikaments Vinblastin zu produzieren.

Vinblastin wird aus der Pflanze Madagaskar-Immergrün (*Catharanthus roseus*) gewonnen. Diese produziert zwei Alkaloide, Catharanthin und Vindolin, welche durch eine einfache chemische Reaktion zu Vinblastin gekoppelt werden können. Für die Produktion von einem einzigen Gramm Wirkstoff werden 500 kg getrocknete Immergrün-Blätter benötigt. Da ein gleichmässiger Nachschub mit so grossen Mengen des Pflanzenmaterials nicht immer gesichert ist, gab es in Europa und den USA in den letzten Jahren wiederholt Versorgungsengpässe bei Vinblastin. Das gefährdete laufende Krebsbehandlungen von Kindern und Erwachsenen, da das Medikament kaum gleichwertig ersetzt werden kann.

Fortschritte der Biotechnologie haben in den letzten Jahren ermöglicht, dass wichtige pflanzliche Wirkstoffe auch in Mikroorganismen hergestellt werden können, so das Malariamedikament Artemisinin, Opioid-Schmerzmittel und medizinische Cannabinoide. Allerdings ist der Stoffwechselweg zur Produktion der Vinblastin-Vorläufer ausserordentlich komplex und umfasst 31 Schritte. Erst 2018 wurden sämtliche Komponenten davon identifiziert.

In einer wissenschaftlichen tour-de-force führten die Biotechnologen insgesamt 56 genetische Veränderungen in Hefezellen ein. Darunter befanden sich 34 heterologe Stoffwechselgene aus Pflanzen. Am Hefe-Erbgut selbst wurden, auch durch Genomeditierung, zehn Anpassungen durchgeführt, um die Produktion effizienter zu machen. Tatsächlich gelang es so, einen Hefestamm zu entwickeln, der die Vinblastin-Vorläufersubstanzen produziert – wie das Madagaskar-Immergrün. Für eine kommerzielle Produktion müssen allerdings die Ausbeuten noch verbessert werden. Aufgrund des komplett neuen Stoffwechselwegs in den Mikroorganismen durch umfangreiche genetische Veränderungen stufen die Wissenschaftler ihre Entwicklung als «Synthetische Biologie» ein. Sie kann als Grundlage zur nachhaltigen Produktion zahlreicher weiterer pflanzlicher, pharmakologisch relevanter Substanzen dienen. Die Arbeiten werden durch das EU Projekt MIAMI gefördert.

**Quellen:** Jie Zhang et al. 2022, [A microbial supply chain for production of the anti-cancer drug vinblastine](#), Nature 609:341–347 (2022); [Knappe Krebsmedikamente? Die Lösung heißt Bierhefe](#), EU CORDIS News, 19.09.2022; [Sustainable production of plant-derived active pharmaceutical ingredients](#), MIAMI Project Website.

# CRISPR/Cas9 zur Entwicklung von Diät-Reis mit niedrigem Glutelingehalt

Die Verbesserung der Produktqualität von Nutzpflanzen ist eines der wichtigsten Einsatzgebiete der neuen molekularen Züchtungsverfahren, zu denen auch die gezielte Genomeditierung mit CRISPR/Cas9 gehört. Sie werden zur Lösung immer weiterer Probleme eingesetzt, die mit der herkömmlichen Pflanzenzüchtung schwer oder gar nicht zugänglich sind. Dazu gehört auch die Reduktion des Gehalts an unerwünschten Substanzen, wie Allergenen oder unverträglichen Nahrungsstoffen. Weil der Aufwand mit den neuen Züchtungsverfahren überschaubar ist, lohnen sich solche Entwicklungen auch für Märkte, die für die klassische Züchtung wenig interessant sind.

Ein chinesisches Forschungsteam zeigt jetzt, dass mit Hilfe von CRISPR/Cas9 Reissorten mit reduziertem Glutelingehalt entwickelt werden können. Gluteline sind die wichtigsten Protein-Speichersubstanzen in Reiskörnern, und tragen damit den wichtigsten Teil zum Eiweissgehalt in Reis bei. Während Eiweiss normalerweise ein erwünschter und für die ausgewogene Ernährung wichtiger Bestandteil von Nahrungsmitteln ist, gibt es Personengruppen, die ihre Proteinzufuhr reduzieren sollten. Dazu gehören Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen oder der angeborenen Stoffwechselerkrankung Phenylketonurie (PKU). Auch für Diabetiker ist Glutelin in der Nahrung ungünstig. Daher besteht Nachfrage nach Reissorten mit einem reduzierten Glutelingehalt – speziell in Weltregionen, in denen grosse Mengen Reis verzehrt werden.

Durch chemische, ungerichtete Mutagenese wurden bereits vor etwa 30 Jahren Reispflanzen mit einem niedrigeren Glutelingehalt entwickelt. Allerdings haben diese ungünstige agronomische Eigenschaften und niedrige Erträge, so dass sie für den kommerziellen Anbau nicht geeignet sind. Bei den proteinreduzierten Diätreisprodukten, die aktuell auf dem asiatischen Markt sind, handelt es sich um Körner,

denen nach der Ernte das Eiweiss entzogen wird, oder um Pressformen aus gereinigter Stärke. Beide tragen kaum zu einem kulinarischen Erlebnis bei, da der angenehme Reischmack fehlt.

Gluteline werden durch eine Familie ähnlicher Gene kodiert. Das bedeutet, dass Änderungen an einzelnen Genen kaum Auswirkungen auf den Gesamt-Glutelingehalt haben. Die chinesischen Pflanzenforscher verwendeten daher in einem parallelen Ansatz drei CRISPR/Cas9-Konstrukte, welche neun der Glutelingene zugleich erkennen und schneiden können. Tatsächlich fanden sich unter den Nachkommen der Behandlung Pflanzen mit gleichzeitigen Mutationen in bis zu sieben Glutelingenen. Durch herkömmliche, ungerichtete Mutagenese durch Chemikalien oder Strahlung wäre es fast unmöglich, eine so grosse Zahl von Zielgenen zugleich zu treffen.

Die genetische und biochemische Untersuchung der Pflanzen zeigte verschiedene Kombinationen von Mutationen in Glutelingenen, und eine Bandbreite von Veränderungen des Glutelingehalts. Bei einigen der Pflanzenlinien war der Glutelingehalt um mehr als 50% reduziert. Durch sorgfältige Analyse der Kornqualitäten und der agronomischen Eigenschaften der verschiedenen Pflanzenlinien konnten Pflanzen mit niedrigem Glutelingehalt in den Körnern, aber weitgehend unveränderten Anbau-, Ertrags- und Kocheigenschaften identifiziert werden. Diese könnten als Grundlage für die Entwicklung kommerzieller Reissorten mit massgeschneidertem, reduziertem Glutelingehalt dienen. Anfang 2022 hat China Richtlinien für die erleichterte Sicherheitsprüfung genomeditierter Pflanzen erlassen und damit eine Weiche für deren Anbau gestellt.

**Quellen:** Zihui Chen et al. 2022, [Efficient breeding of low glutelin content rice germplasm by simultaneous editing multiple glutelin genes via CRISPR/Cas9](#), Plant Science 324:111449; [Chinese Ministry of Agriculture and Rural Affairs Issues First Ever Gene-Editing Guidelines](#), USDA-GAIN, 28.01.2022.

## EU-Bürger fordern Anpassung der rechtlichen Rahmenbedingungen

In nur einem Jahrzehnt haben die neuen Möglichkeiten der Genomeditierung einen Innovationsschub in der Pflanzenzüchtung ausgelöst. Die ersten mit Hilfe der neuen Züchtungsverfahren entwickelten Pflanzen sind bereits auf dem Markt, die Entwicklungspipeline ist mit über 500 Projekten gut gefüllt. Am häufigsten wird eine verbesserte Qualität des Ernteguts angestrebt, gefolgt von höheren Erträgen, Krankheits- und Schädlingsresistenz. Auch Widerstandsfähigkeit gegen ungünstige Umweltbedingungen, wie Dürre und Hitze, wird verfolgt ([POINT 240\\_06/2022](#)).

In vielen Ländern hatte die Politik zunächst Mühe, mit den schnellen Fortschritten bei den Methoden und Anwendungen Schritt zu halten und angemessene rechtliche Rahmenbedingungen zu schaffen. Allerdings haben in den letzten Jahren immer mehr Länder praxistaugliche Regeln für Züchtung und Anbau genomeditierter Pflanzen ausgearbeitet. Aktuell gibt es in neun der zehn bevölkerungsreichsten Ländern Bestimmungen, welche den Einsatz neuer Züchtungsverfahren ermöglichen. Genomeditierte Pflanzen ohne artfremde Erbinformation werden dabei nicht den restriktiven Bestimmungen für «gentechnisch veränderte Organismen» (GVO) unterstellt, da sie auch durch herkömmliche Züchtungsverfahren entstehen könnten.

Die weltweit grösste Ausnahme hierbei bildet Europa. In der EU werden genomeditierte Pflanzen pauschal als GMO eingestuft, was deren Einsatz in der Landwirtschaft praktisch unmöglich macht. Auch die Schweiz hat sich dieser Sichtweise angeschlossen. Die Europäische Kommission kündigte 2021 eine Überprüfung und Anpassung der Bestimmungen an,

und führte dazu von April bis Juni 2022 eine öffentliche Konsultation durch, deren Resultate jetzt präsentiert wurden.

Die etwa 2200 Antworten stammten zu 2/3 von Bürgerinnen und Bürgern, der Rest von Organisationen aus Forschung, Züchtung und Landwirtschaft sowie von Unternehmen und Verbänden. 79% der Antwortenden betonen, dass die aktuellen Bestimmungen ungeeignet zur Regulierung der neuen Züchtungsverfahren sind, und sehen Handlungsbedarf. 61% fordern eine Anpassung der Risikobeurteilung für genomeditierte Produkte, die auch durch herkömmliche Züchtung erzeugt werden könnten. Für 27% ist unter diesen Umständen keine separate Risikobeurteilung erforderlich, 34% fordern eine Beurteilung, die sich an den tatsächlichen Eigenschaften der Pflanzen orientiert. Nur 29% der Antwortenden fordern Transparenz für Konsumenten durch verpflichtende Kennzeichnung auf den Produkten, der Rest kann sich andere Ansätze (z. B. Informationen auf öffentlichen Websites) vorstellen, oder hält bei neuen Züchtungsverfahren keine speziellen Transparenzbestimmungen für erforderlich.

Bis Mitte 2023 will die Europäische Kommission, unter Berücksichtigung der Konsultations-Ergebnisse, einen Regulierungsvorschlag für den Einsatz neuer Züchtungsverfahren in der EU vorlegen.

**Quellen:** Thorben Sprink et al. 2022, [Genome editing around the globe: An update on policies and perceptions](#), Plant Physiology (online 17.08.2022, [doi:10.1093/plphys/kiac359](#)); [Rechtsvorschriften für Pflanzen, die mithilfe bestimmter neuer genomischer Verfahren gewonnen werden](#), öffentliche Konsultation, 29 April 2022 - 22 Juli 2022, Europäische Kommission; [Legislation for plants produced by certain new genomic techniques: Public Consultation Factual Summary Report](#), European Commission, September 2022.

# CRISPR/Cas9 Infusion reduziert Ödem-attacken bei HAE Patienten

Erst zehn Jahre ist es her, seit das CRISPR/Cas9 System als bahnbrechendes Werkzeug zur präzisen Erbgut-Veränderung vorgestellt wurde. Dies hat auch in der Medizin völlig neue Perspektiven eröffnet. Therapien für schwere Erbkrankheiten rücken in greifbare Nähe. Erstmals präsentiert jetzt ein internationales Forschungsteam die Resultate klinischer Versuche, welche die deutliche, anhaltende Verbesserung von Krankheitssymptomen durch die Infusion von CRISPR/Cas9 in die Blutbahn zeigen.

Das hereditäre (erbliche) Angioödem HAE ist eine seltene Erbkrankheit, bei der die Steuerung von Entzündungsprozessen im Körper gestört ist. Es kommt ohne Vorwarnung zu Anfällen, bei denen an verschiedenen Körperteilen starke Schwellungen der Haut oder der Schleimhäute (Ödeme) auftreten. Es kann auch zu plötzlichen, heftigen Schmerzen im Bauchraum kommen. Schwellungen im Rachenbereich können durch eine Blockade der Luftwege lebensbedrohlich werden. Die Ödemattacken können mehrmals pro Woche auftreten. Eine dauerhafte Heilung ist bisher nicht möglich, die regelmässige Anwendung von Medikamenten kann den Zustand nur stabilisieren.

Eine neuartige Gentherapie eröffnet jetzt die Aussicht auf langfristige Linderung der Symptome oder gar eine dauerhafte Heilung. Die Forschenden schlossen die genetische Information für das erbgut-

schneidende Enzym Cas9 in Form von mRNA und ein kurzes RNA-Stück, um die Schneidesequenz zu programmieren, in Lipid-Nanovesikel ein. Diese wurden freiwilligen Versuchspersonen in die Blutbahn injiziert. In der Leber wurden die Nanovesikel in die Zellen aufgenommen und inaktivierten dort durch einen gezielten Schnitt das *KLKB1*-Gen für das Protein Kallikrein. Dieses ist an der Steuerung von Entzündungsreaktionen beteiligt. Zwei der drei Patienten hatten in sechs bis acht Monaten seit der Infusion keine HAE Anfälle mehr, bei einer Person mit zuvor 14 Anfällen pro Monat traten zunächst deutlich weniger und jetzt seit über dreieinhalb Monaten gar keine Ödemattacken mehr auf.

Das ist das erste Mal, dass eine deutliche Symptomverbesserung durch unmittelbare Injektion des CRISPR/Cas9 Systems in die Blutbahn beschrieben wird. Es ist noch nicht sicher, wie lange der Erfolg anhalten wird – Vorversuche lassen auf eine langanhaltende Wirkung hoffen. Aktuell werden klinische Versuche für eine weitere Optimierung durchgeführt.

**Quellen:** [CRISPR infusion eliminates swelling in those with rare genetic disease](#), Science News, 16.09.2022; [Intellia Therapeutics Announces Positive Interim Clinical Data for its Second Systemically Delivered Investigational CRISPR Candidate, NTLA-2002 for the Treatment of Hereditary Angioedema \(HAE\)](#), Intellia Therapeutics media release, 16.09.2022; Hilary Longhurst et al. 2022; [In vivo CRISPR/Cas9 editing of KLKB1 in patients with HAE](#), Präsentation am Bradykinin Symposium (Berlin), 16.09.2022.

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](mailto:jan.lucht@scienceindustries.ch))

scienceindustries  
Wirtschaftsverband Chemie Pharma Life  
Sciences

Folgen Sie uns



[info@scienceindustries.ch](mailto:info@scienceindustries.ch)  
[scienceindustries.ch](http://scienceindustries.ch)

Nordstrasse 15 - Postfach  
CH-8021 Zürich

Tel. + 41 44 368 17 11