

Neue Methoden in der Gentechnologie – Fortschritt, Sicherheit und Nachhaltigkeit



Ursula Jenal, Dr. sc. nat. ETH, Jenal & Partners Biosafety Consulting

21 Jahre Jenal & Partners

Biosafety Consulting



S1 Adapted solutions for biorisk management



S2 Evaluation of new techniques and environmental risk assessment



S3 Applicable misuse prevention and biosecurity



S4 Promotion of global biosafety and biosecurity



S5 Mentoring of biosafety and biosecurity professionals



S6 Public communication and open-space biosafety

Biotechnologie – Gentechnologie Synthetische Biologie



- *Fortschritt für die Gesellschaft?*
- *Sicherheitsbedenken?*
- *Nachhaltigkeit?*



Biotechnologie

<> Gentechnologie

<> Synthetische Biologie

Definition

- Biotechnologie benutzt **biologische Systeme**, Organismen oder Teile davon, um **neue Produkte** zu entwickeln.
- Gentechnologie ist eine Anzahl **molekularbiologischer Methoden**, um **spezifische Veränderungen in Organismen** einzuführen, wie sie natürlicherweise nicht vorkommen.
- Synthetische Biologie nutzt **Ingenieur- und IT-Technologie**, zur **Kontrolle** und zum **Design** biologischer Systeme



Top Ten der molekularbiologischen Techniken

- 1) Synthetische Biologie (Kontrolle von Schaltkreisen)
- 2) DNA Sequenzierung (End zu End Sequenzierung des humanen Genoms in Kombination mit Transkriptomik, Epigenetik und Proteomik)
- 3) Hochkapazität DNA Synthese (Wiederherstellung ausgestorbener Arten)
- 4) Chromosomenaufbau (“synthetische Hefe mit Wasserzeichen”)
- 5) DNA Editierung mit CRISPR/Cas (“designer babies”)
- 6) Etablierung zellfreier Systeme (Impfstoffproduktion)
- 7) Metagenom- und Mikrobiom Veränderung (Mitochondrienveränderung)
- 8) Gewebeaufbau (3D-Organoid, Fleischproduktion)
- 9) Bildgebungsmethoden auf molekularer Ebene
- 10) Modellierung von Stoffwechselwegen

Nature: Seven technologies to watch in 2022

<https://www.nature.com/articles/d41586-022-00163-x>

Multi-stakeholder Forum on Science, Technology and Innovation for the SDGs 2017

https://sustainabledevelopment.un.org/content/documents/26010Session_6Ellen_Jorgensen.pdf

Zukunftsforum Biotechnologie 2040

Editorial



Umweltbiotechnologie

Der Planet wird entgiftet



Insektenbiotechnologie

Es wird brummen



Abstracts der Kapitel



Astrobiotechnologie

Außerirdische Lösungen für irdische Probleme



Pilzbiotechnologie

Unterschätzte Alleskönner



Biotechnologie ganz groß!

Im Zeitalter der Bioökonomie



Elektrobiotechnologie

Das Beste aus zwei Welten



Pflanzenbiotechnologie

Die Farm im Turm



Bioökonomie

Im Kreislauf, aber nicht auf der Stelle



Zellfreie Biotechnologie

Produktiver Minimalismus



Lebensmittelbiotechnologie

Single-Cell-Protein und funktionelle Lebensmittel



Zukunftsforum Biotechnologie Dechema <https://view.genial.ly/6019441831720d0d312eaf20>

Integrierte Biotechnologie

Nachhaltigkeit

- Gezielter Einsatz von Bakterien, Pilzen, Insekten, Algen, Pflanzen

- Erforschung von Naturstoffen in Wasser und Boden sowie Mikrobiomen

Elektrotechnik,
Informatik,
Algorithmen

Chemische
Verbindungen,
Nanopartikel,
neue
Werkstoffe

Neuartige Produkte und Verfahren

Kontrollierte
Verfahren in
Räumen und
Anlagen,
Microfluidics

Einsatz im
Mensch, in der
Landwirtschaft,
in der Umwelt

- Synthetisch hergestellte biologische Materialien

- Gentechnische Methoden

Biodiversität
Evolution

Mensch
Entwicklung
Kultur

Chemisch-physikalische Umwelt, Klima

Ziel der integrierten Biotechnologie



Top Ten der nachhaltigen Biotechnologie



1) Verbesserte Nutzpflanzen



2) Verbesserte Nutztieren

3) Sensitivere und umfassendere Diagnostik

4) Personalisierte Medizin



5) Neue Biotherapien (Gentherapie)

6) Verbesserte und schnellere Impfstoffproduktion

7) Genetische Veränderung von krankheitsverbreitenden Insekten



8) Biokraftstoffe

9) Biologische Produktion von Substanzen und Produkten



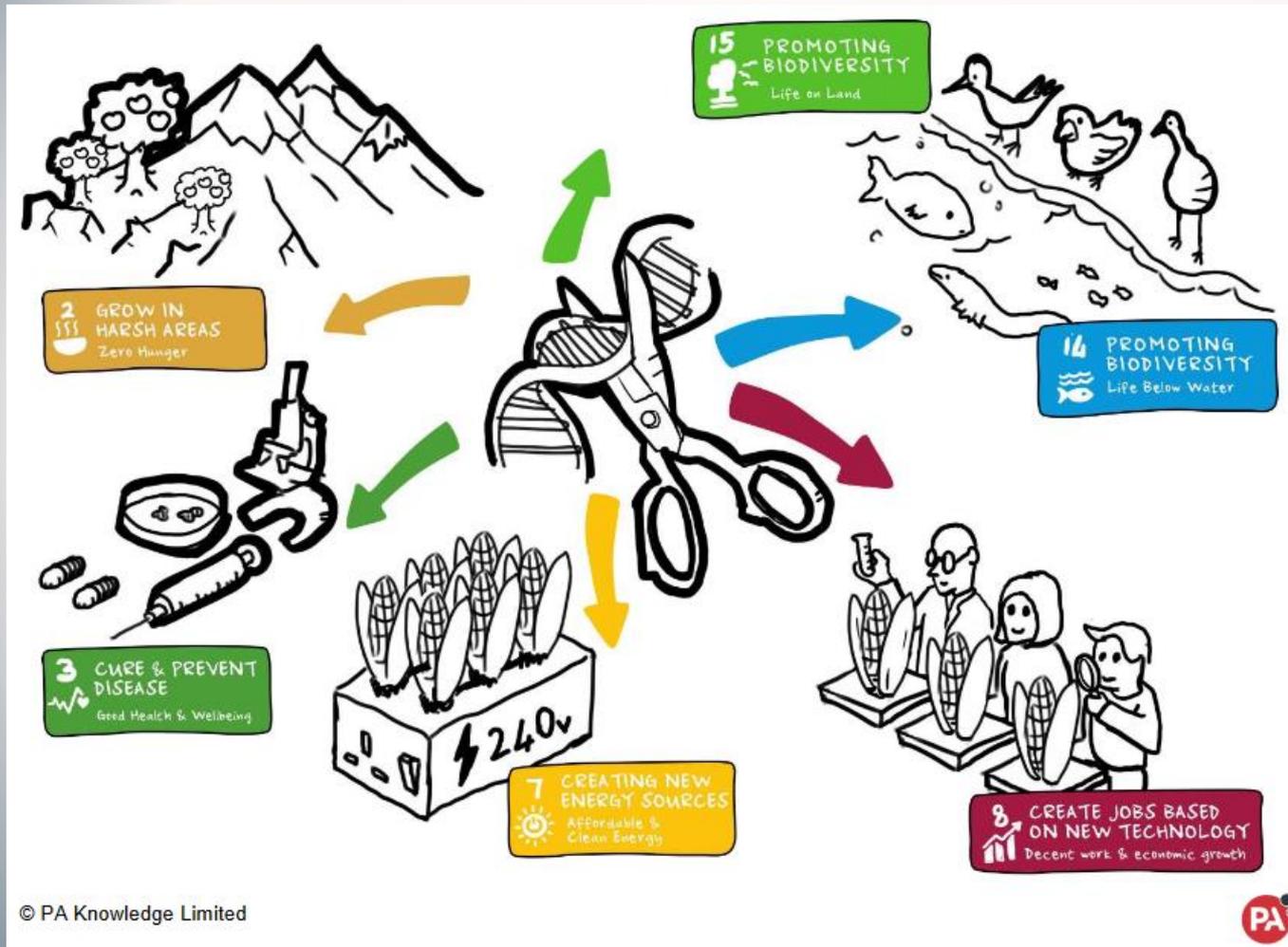
10) Bioremediation

Multi-stakeholder Forum on Science, Technology and Innovation for the SDGs New York, 15-16 May 2017
https://sustainabledevelopment.un.org/content/documents/26010Session_6Ellen_Jorgensen.pdf



United Nations
Global Compact

Advancing biotechnology through advancing sustainable development goals



**Akzeptanz
durch sozio-
technologische
Innovations-
Bündel und
verantwortliche
Innovation**

<https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.843093>

[https://breakthrough.unglobalcompact.org/site/assets/files/1487/hhw-16-0020-d i gene editing.pdf](https://breakthrough.unglobalcompact.org/site/assets/files/1487/hhw-16-0020-d_i_gene_editing.pdf)

Biosafety, Biosecurity & Bioethics

Unkonventionelle Ideen können zu unvorhersehbaren Entdeckungen führen und können missbraucht werden !

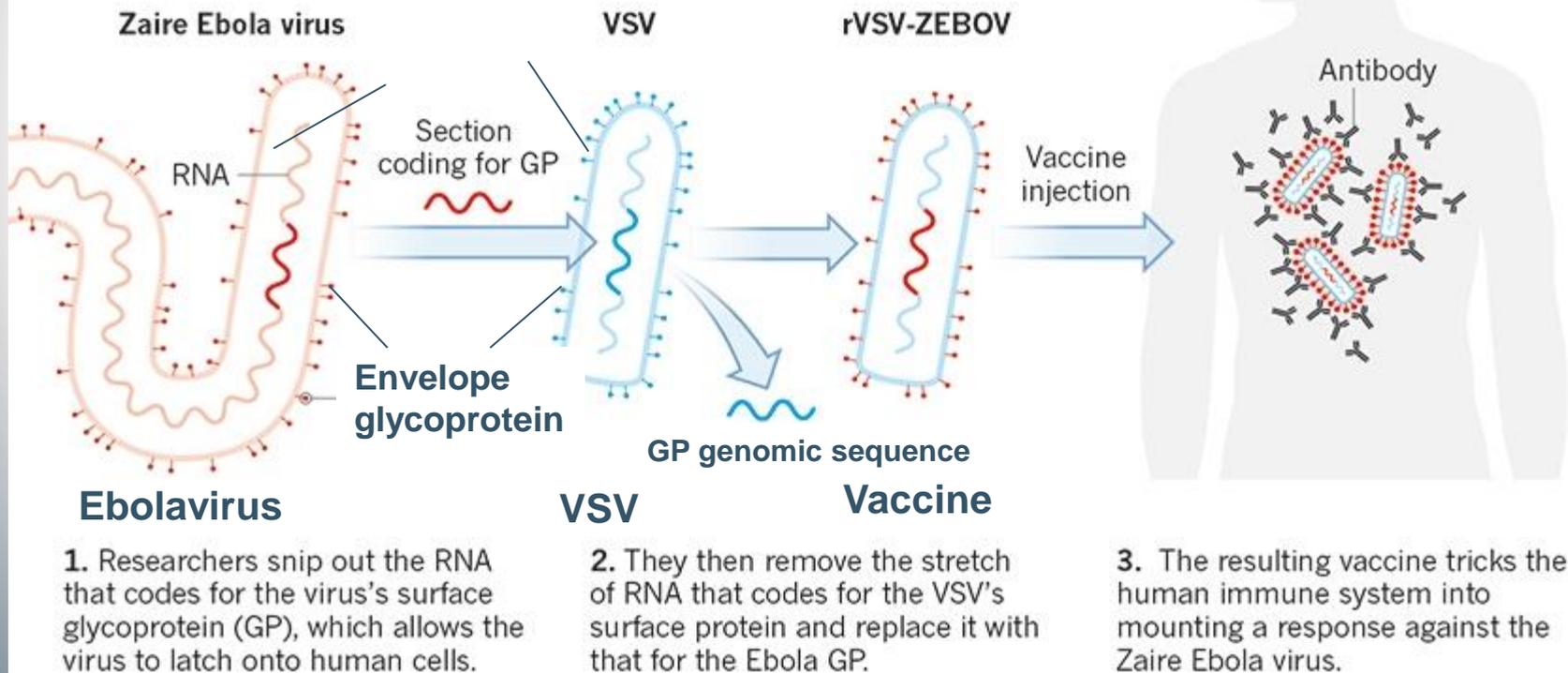
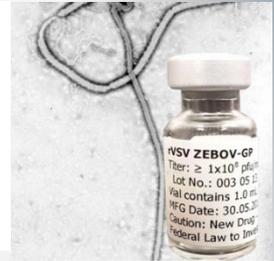
Reflektion über positive und negative Auswirkungen



Rekombinanter Ebola Impfstoff



Der Genomabschnitt für das Oberflächenprotein des hochpathogenen Ebolavirus wird in das Genom des nicht-humanpathogenen Vesikulären Stomatitis Virus (VSV) eingefügt.



Ist der Ebola Impfstoff nachhaltig?

➤ *Überleben, Vermehrung, Verbreitung in der Umwelt?*

- VSV ist ein Krankheitserreger bei Pferd, Rind, Schwein, Ziege, nicht aber bei Mensch und Affe
- Kann der Impfstoff in diesen Nutztieren eine Krankheit auslösen?
- Ebola wird von Fledermäusen, Affen und Insekten übertragen. Kann der Impfstoff auch über diese Arten übertragen werden?
- Was geschieht, wenn der Impfstoff von den Geimpften ins Abwasser ausgeschieden wird?



Biosafety, biosecurity, bioethics für den Ebola Impfstoff



- Verhindern einer unfallmässigen Exposition
- Verhindern nicht autorisierten Zugangs
- Gleicher Zugang zum Impfstoff (Ringimpfungen)

Schweine können krank werden, können aber den Impfstoff nicht übertragen **X**



Kein Kontakt mit Nutztieren für 6 Wochen



Hygienepraxis

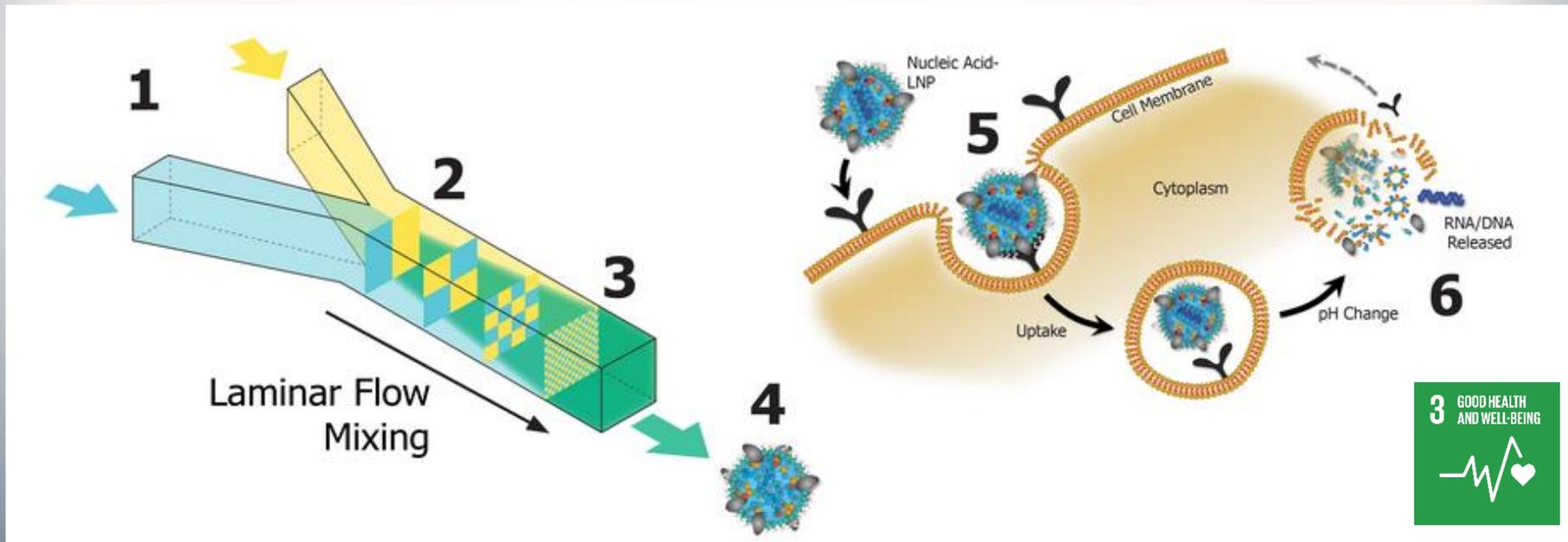
X Insekten können den Impfstoff nicht übertragen

Limitiertes Ausscheiden ins Abwasser > Bakterielle Eliminierung im Abwasser > **X** Fluss > Tiere



SARS-CoV-2 mRNA-Nanolipid-Impfstoff

- Langjährige Untersuchung in Zusammenhang mit Krebstherapie
- Transfer von mRNA ins Zytoplasma
- Verpackung einfacher als mit viralen Vektoren
- **Keine Sicherheitsbedenken verglichen mit viralen Vektoren**
- *Unstabil wenn nicht gekühlt*

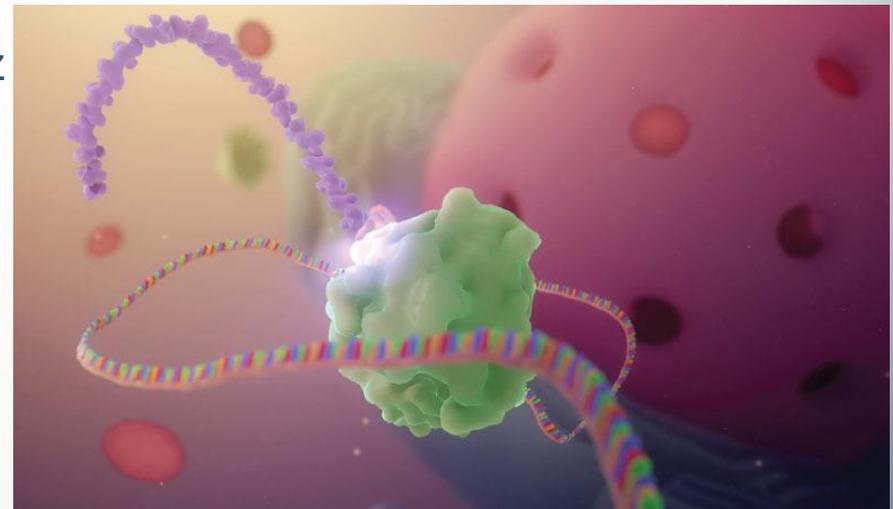


Science magazine 8 April 2022

<https://www.precisionnanosystems.com/areas-of-interest/payloads/mrna>

Selbst-replizierender SARS-CoV-2 Impfstoff

- mRNA repliziert in den Zellen
- Klinischer Versuch mit mehr als 17,000 Teilnehmern in Vietnam, 55% Effizienz gegen somatische COVID-19 und 95% gegen schwere Krankheit und Tod.
- Einfachere Lagerung durch Gefriertrocknen, billiger weil geringere Dosen notwendig
- Replikation erfolgt durch die Sequenz eines **Alphavirus** Enzyms > Persistenz in Zellen zweimal so lang als mit “normalen” mRNA Impfstoffen.
- Arcturus Therapeutics, San Diego, gibt Technologie an Vinbiocare, Hanoi, weiter, welche vor Ort eine Produktionsanlage baut.

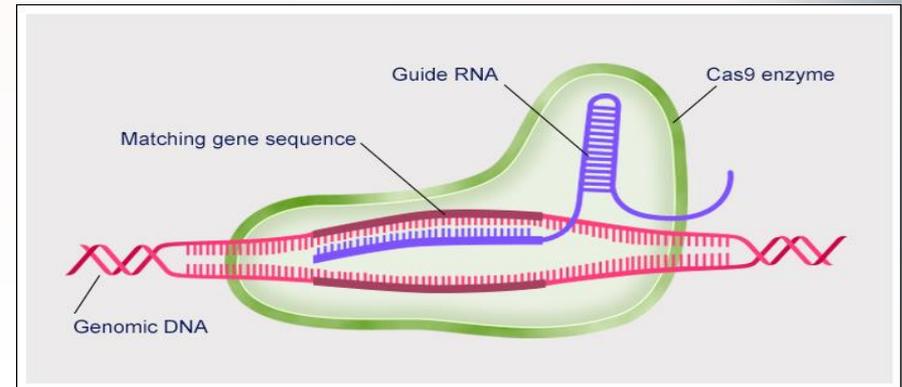


First self-copying mRNA vaccine proves itself in pandemic trial
Jon Cohen, Science Magazine April 29, 2022

CRISPR/Cas

CRISPR: clustered regularly interspaced short palindromic repeats

- Macht Gentechnik schneller
- Macht Gentechnik präziser
- Gibt neue Möglichkeiten für Analyse und Editierung



Aber:

- Doppelstrangbruchkorrektur ungenau
- Kleine Insertionen und Deletionen bei nicht homologer Rekombination
- *Baseneditierung mit Enzym, welches mittels Einzelstrangbruch Nukleotide konvertieren kann*
- *Ersatz ganzer Gene mit reverser Transkriptase*

<https://www.nature.com/articles/d41586-022-00163-x>

<http://worldgenetics.com/need-know-crispr-gene-editing>

<http://science.sciencemag.org/content/sci/346/6213/1258096.full.pdf>

CRISPR/Cas in der Gentherapie

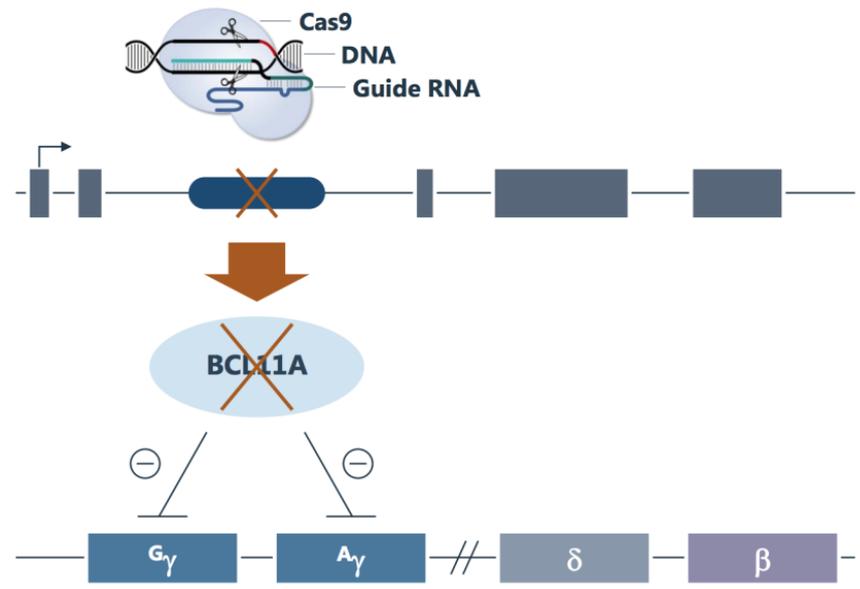
Klinischer Versuch mit ex vivo CRISPR/Cas Gentherapie um beta-Thalassämie zu korrigieren

- Autologe Zelltransfektion und Reinfusion in Patienten
- Geneditierung mit CTX001 lentiviralem (HIV-basierendem) Vektor
- Knock-out des Gens BCL11A, welches die fötale Hämoglobinproduktion unterdrückt

**Vertex Pharmaceuticals
Incorporated
(USA)**

**CRISPR Therapeutic
(Switzerland)**

**BCL11A gene
(Chromosome 2)**



**β-globin locus
(Chromosome 11)**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03655678>

Risiken von CRISPR/Cas

Report

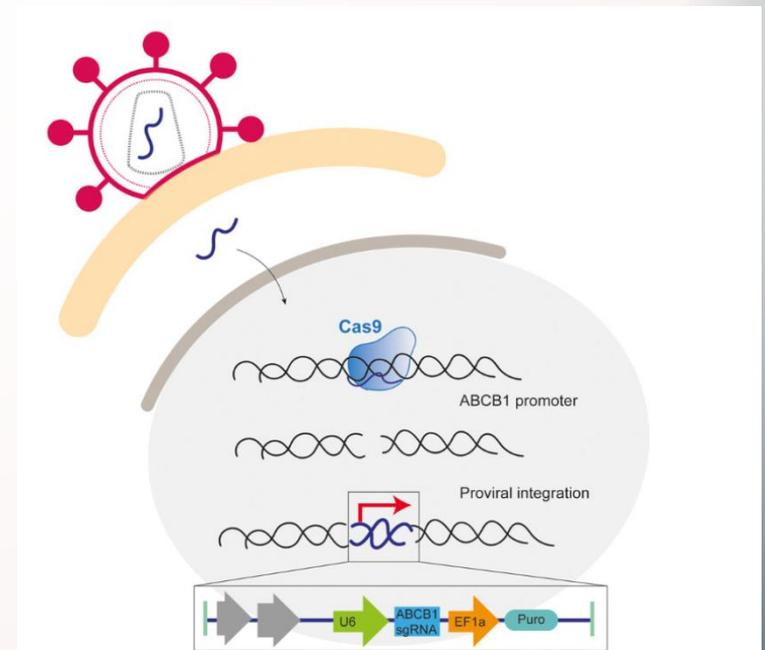


EMBO
reports

Unexpected gene activation following CRISPR-Cas9-mediated genome editing

Anna G Manjón^{1,2,3} , Simon Linder^{1,2,4}, Hans Teunissen^{1,2,5}, Aniek Friskes^{1,2,3} , Wilbert Zwart^{1,2,4}, Elzo de Wit^{1,2,5} & René H Medema^{1,2,3,*}

- CRISPR/Cas in lentiviralen Vektoren, kann zur Integration der Vektor DNA ins Wirtszellgenom an der Stelle des Doppelstrangbruchs und zur Transaktivierung chromosomaler Gene führen.
- Verpackung in Nanopartikel anstatt virale Vektoren



CRISPR/Cas Gentherapie an Embryonen

- Im August 2018, klinischer Versuch in humanen Embryonen mit Marfan Syndrom (Bindegewebeerkrankung, Erweiterung der Blutgefäße, 2 in 10'000 in CH) zur Einführung einer punktuellen Veränderung, $FBN1^{T7498C}$, in einem defekten Gen
 - Lebenstaugliche Embryonen aus in vitro Fertilisation (nach 2 Tagen zerstört und genetisch analysiert)
 - Perfekte Korrektur
 - 89% wirksam
 - **Keine Nebeneffekte im Genom**
- *Einverständnis:*
 - Ethik Komitee des Guangzhou Spitals
 - Spenderinnen von nicht mehr zu verwendenden Eiern aus in vitro Fertilisation
 - Samenspender mit Marfan Syndrom



Yanting Zeng et al. Correction of the Marfan Syndrome Pathogenic $FBN1$ Mutation by Base Editing in Human Cells and Heterozygous Embryos, *Molecular Therapy* (2018)

Genomeditierung mit CRISPR/Cas

- Mehr Fleisch am Fisch durch Unterdrücken der Appetit- und Wachstumskontrollgene (Regional Fish Institute, Kyoto)
- Glo Fisch werden ohne Bewilligung gezüchtet, werden freigesetzt und können lokale Spezies vertreiben, da sie sich schneller vermehren als lokale Spezies in Brasilien
- Weniger wählerisch bezüglich Nahrungsquellen



<https://doi.org/10.1038/d41587-021-00026-2>

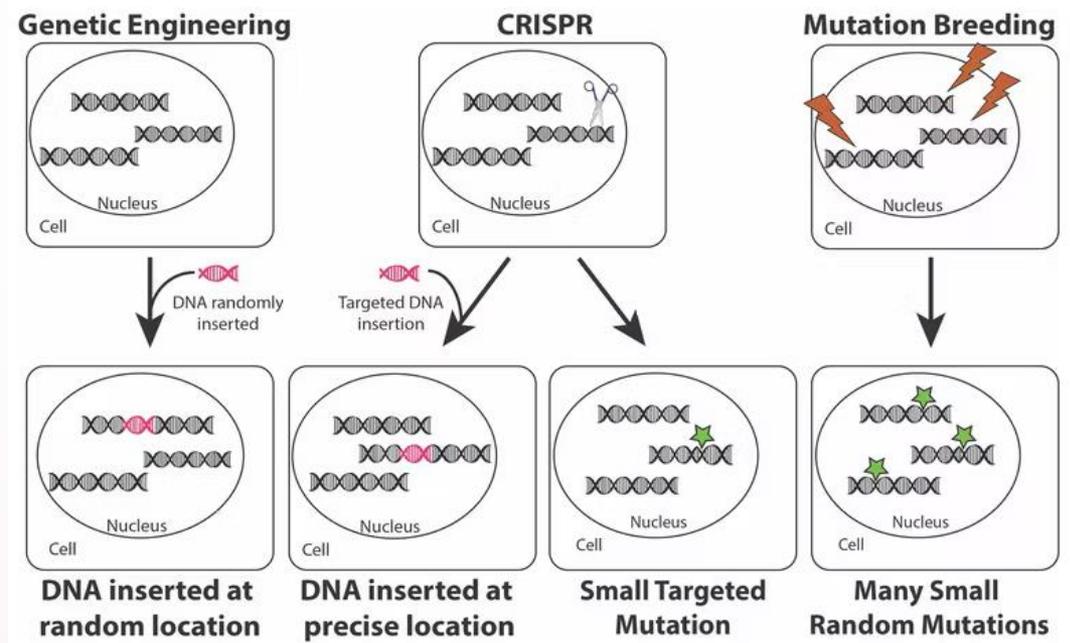
<https://doi.org/10.1038/s41587-021-01197-8>

Transgenic Fish invade Brazilian Streams, Science Magazine, 18-02-2022

Genomeditierung und Agroökologie

- Zurückkommen auf das Genom wilder Vorfahren von Nutzpflanzen “heritage agriculture”
- CRISPR-induzierte Veränderungen, die natürlich entstehen könnten, aber beschleunigt werden
- Eigenschaften, die zur biologischen Landwirtschaft beitragen und sozial vertretbar sind
- Beteiligung lokaler Bauern mit agro-ökologischem Wissen

“This may not just contribute to improved food security and less malnutrition but also promote sustainable intensification in tropical agriculture resulting in yield increases, less greenhouse gas emissions, less deforestation, and less pressure on the use of natural resources”



<https://theconversation.com/organic-farming-with-gene-editing-an-oxymoron-or-a-tool-for-sustainable-agriculture-101585>

Kritische Themen zu Biosecurity und Missbrauch

Eigenschaften eines Organismus, um missbräuchlich verwendet werden zu können:

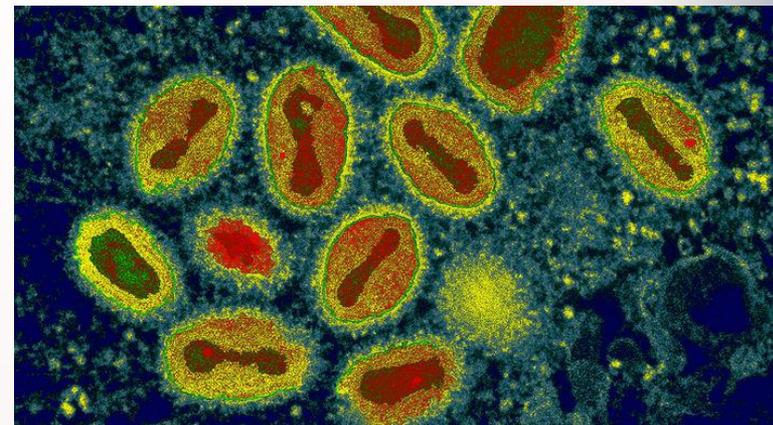
- Virulenz, Pathogenität, Toxizität eines Organismus und sein Potential eine schwere Krankheit oder Tod auszulösen
- Vorhandensein / Umgehen von Behandlungsmöglichkeit, Wirksamkeit von Impfstoffen und die Konsequenzen für eine Epidemie / Pandemie
- Übertragung des Organismus einfach / vereinfacht und Möglichkeit / Unmöglichkeit der Kontrolle
- Einfachheit, wie der Organismus in genügenden Mengen und Stabilität als Bioterrorismus Agens produziert werden kann (Formulierung, Sporen...)
- Einfach Verbreitung des Organismus
- Wahrnehmung der Bevölkerung: kann eine Massenpanik ausgelöst werden?
- Bekannte Forschung und Entwicklung in Zusammenhang mit einem nationalen Biowaffenprogramm



Parker et al., Opinion: Coronavirus and Regulating Access to High-Risk Pathogens, The Scientist, 10 Feb 2022

Wiederherstellung von Viren durch Genomsynthese

- Virus der Kinderlähmung, Poliovirus
Cello, Paul & Wimmer, USA, publiziert in Science Magazine im August 2002
- 1918 Spanische Grippe Virus, Influenza H1N1,
Tumpey et al., publiziert in Science Magazine im Oktober 2005
- Pferdepockenvirus, naher Verwandter des menschlichen Pockenvirus,
Noyce, Lederman & Evans, Science Magazine 2017
 - in 6 Monaten für < 100'000 \$,
 - kommentiert in Science Magazine, aber nicht publiziert,
 - Publikation erfolgte in PLOSone, 2018, open access
 - USA haben 2018 Impfstoff gegen den Menschen-Pockenvirus zugelassen.

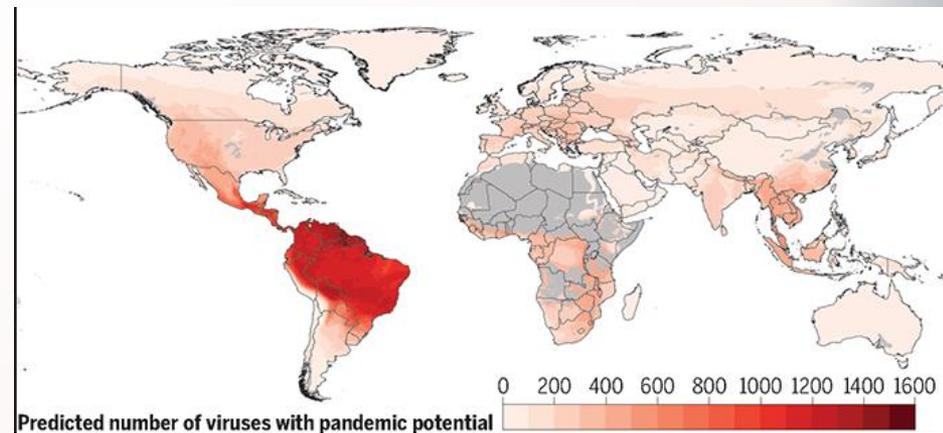


Science 14 July 2017 Vol 357 Issue 6347: 115

Erforschung von Zoonosen

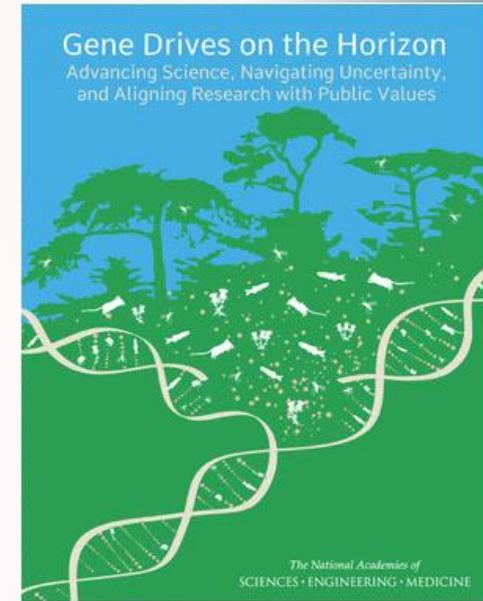
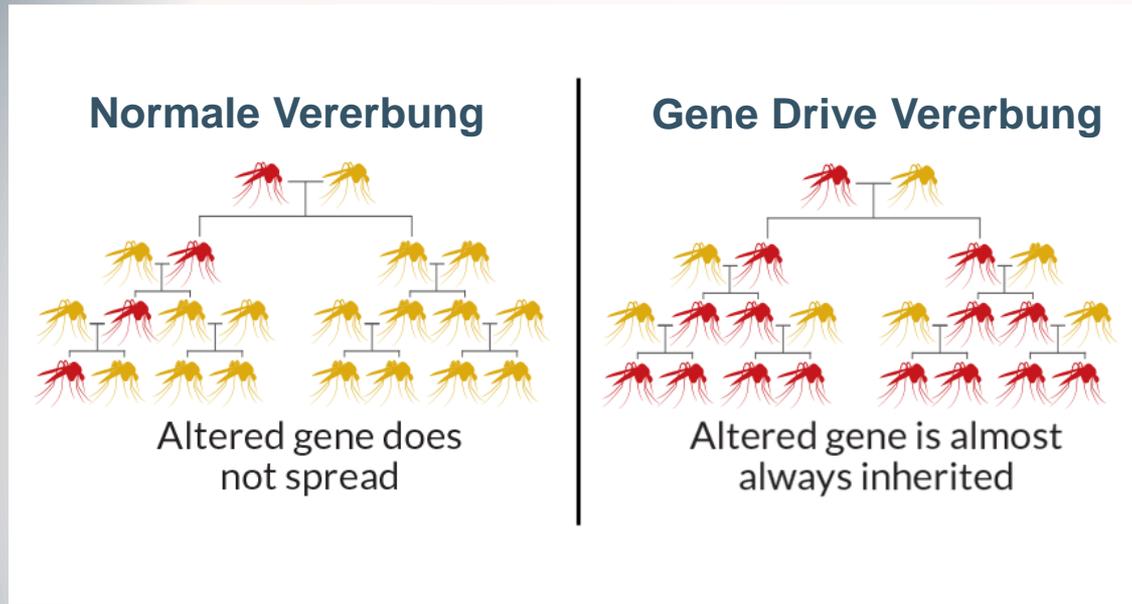
Virensuche um Pandemien zu verhindern

- Untersuchung von Wildtieren, insbesondere Fledermäuse
 - Untersuchung von Farmtieren
 - Fledermaus Coronaviren verwandt mit SARS-CoV-2 in China, Laos, Vietnam, Kambodscha, und Japan
 - Gewisse Antikörper in Fledermäusen neutralisieren SARS-CoV-2
- Bei der Untersuchung von Fledermäusen müssen diese vor SARS-CoV-2 geschützt werden.
- Andererseits müssen die Forscher vor den Fledermausblutproben geschützt werden.
- Blut wird auf Antikörper gegen Paramyxoviren, Influenzaviren, Filoviren, und Coronaviren
- **Was ist das Missbrauchsrisiko?**



https://www.sciencemaginedigital.org/sciencemagazine/15_april_2022/MobilePagedArticle.action?articleId=1783048&app=false#articleId1783048

Gene Drives und CRISPR/Cas in Keimzellen



- Gene Drives sind natürliche genetische Systeme in Organismen, die dazu führen, dass bei der sexuellen Vermehrung Gene bevorzugt an Nachkommen weitergegeben werden.
- Durch die Präzision von CRISPR/Cas9 können Gene Drives mit Absicht mit bestimmten Genen verbunden werden, so dass diese praktisch in 100% der Nachkommen auftreten.

<https://www.sciencenews.org/blog/science-ticker/gene-drives-aren%E2%80%99t-ready-wild-report-concludes>

<http://nas-sites.org/gene-drives/>

Gene Drive zur Bekämpfung von Malaria?

- Täglich sterben 1000 Menschen an Malaria
- Die Anopheles Mücke könnte mittels Gene Drive ausgerottet werden
- Forscher am Imperial College London: 8-12 Generationen reichen im Labor aus um eine Population auszulöschen



sc | nat

Swiss Academy of Sciences
Akademie der Naturwissenschaften
Accademia di scienze naturali
Académie des sciences naturelles

Gene Drives –
eine Technik für die Manipulation wilder Populationen

Zusammenfassung einer Tagung der Foren Genforschung und Biodiversität vom 18. September 2017 in Ittigen b. Bern



Mitglied der
akademien der
wissenschaften schweiz

Akademie der Naturwissenschaften Schweiz (SCNAT)
Haus der Akademien | Laupenstrasse 7
Postfach | 3001 Bern | Schweiz
+41 31 306 93 00 | info@scnat.ch | www.scnat.ch

<https://elifesciences.org/articles/33423>

K. Kyrou et al. Nature Biotechnology, September 24, 2018. doi: 10.1038/nbt.4245

Aedes aegypti Aussetzung mit oder ohne Gentechnik?

Oxitec

Aedes aegypti (Tigermücke) nach Paarung mit GV Mücken Männchen, produzieren Weibchen nur Männchen.
(Brasilien, Malaysia, Cayman Islands, USA),
3-4 Monate, 400 m



MosquitoMate

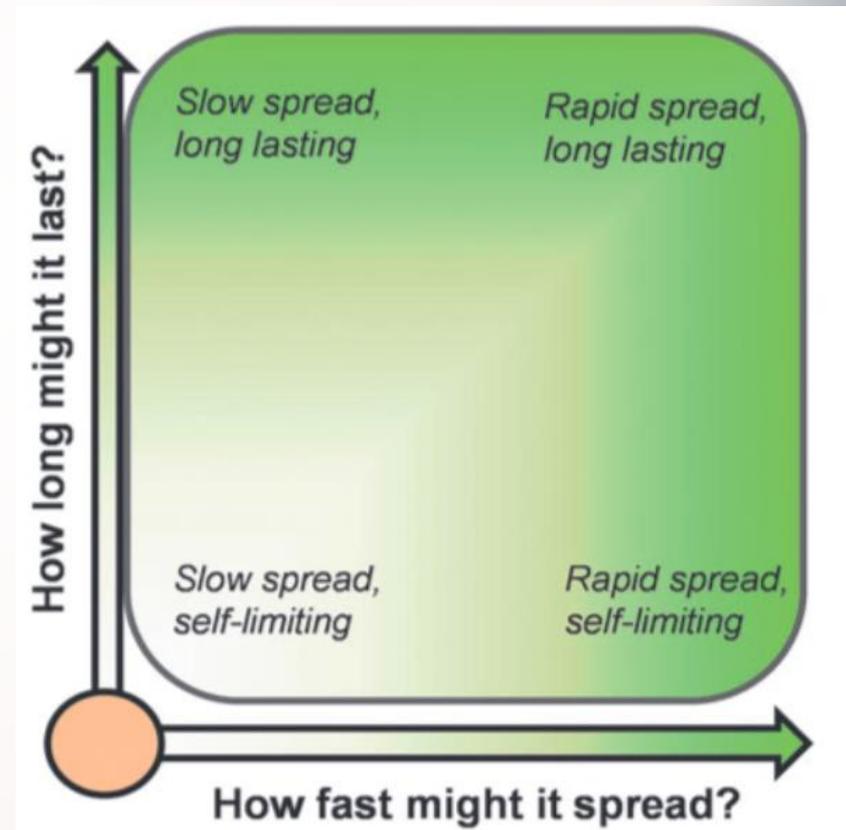
Aedes albopictus (Buschmücke) nach Paarung mit Männchen, die mit *Wolbachia pipientis* (insektenpathogenes Bakterium) infiziert sind, produzieren Weibchen nicht schlüpfende Eier.
(USA, Brasilien, China)

<https://www.nature.com/articles/nature.2017.22959>
<https://www.nature.com/articles/d41586-022-01070-x>

Sind Gene Drives nachhaltig?

Entmystifizierung des Risikobewertungsprozesses für laborbasierte Experimente unter Verwendung invasiver genetischer Elemente

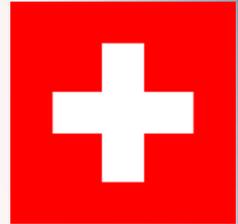
- Es ist mehr als ein Gene Drive
 - Transfer genetischen Materials und selektiver Vorteil, "invasive Gene"
 - Auswirkung auf Populationen verwandter Arten und Konkurrenz in ökologischen Nischen
- Unsicherheitsfaktor



<https://doi.org/10.1089/apb.20.0074>

Nationale Biosicherheitsregulierung

- Gentechnikgesetz
 - Verordnung über den Umgang mit Organismen in geschlossenen Systemen
 - Verordnung über den Umgang mit Organismen in der Umwelt
 - Verordnung über den Schutz der Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer vor Gefährdung durch Mikroorganismen
 - Störfallverordnung
-
- Bundesamt für Umwelt, Biotechnologie
<https://www.bafu.admin.ch/bafu/de/home/themen/biotechnologie.html>
 - Bundesamt für Gesundheit, Biosicherheit, Humangenetik und Fortpflanzungsmedizin
<https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesund-leben/umwelt-und-gesundheit/biosafety/geschlossenes-system.html>
 - SUVA Berufskrankheiten im Gesundheitswesen verhüten
<https://www.suva.ch/de-ch/praevention/branchenthemen/berufskrankheiten-im-gesundheitswesen-verhueten>
 - Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit, EFBS
<https://www.efbs.admin.ch/de/startseite>



Misuse potential in life science research
https://naturalsciences.ch/uuid/ddbd534d-d713-5d40-b486-57ee0ceff584?r=20170706115333_1499299400_679dfdf2-924c-57a6-8c8c-13bc5a6e701c



Organisationen von Biosicherheitsverantwortlichen

41+ lokale und regionale Netzwerke



Swiss Biosafety Network
SBNNet

International Federation of Biosafety Associations
<https://www.internationalbiosafety.org/>

Eine Zukunft der Biotechnologie, die Begeisterung wert ist



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit