

So wirkt die „RNA-Schluckimpfung“ gegen Schadwanzen

QS-Wissenschaftsfonds ▶ Extreme Trockenheit, Starkregen, Spätfröste oder auch Stürme – die vielfältigen Auswirkungen des Klimawandels stellen den Obst- und Gemüseanbau vor große Herausforderungen. Dabei spielen auch umweltschonende Pflanzenschutzverfahren eine wichtige Rolle. Mit Hilfe des vom QS Wissenschaftsfonds Obst, Gemüse, Kartoffeln geförderten Projekts wird bspw. an der Entwicklung von sogenannten Biointelligenten RNA-basierten Pflanzenschutzmitteln (PSM) gearbeitet, die Schadwanzen nachhaltig und umweltschonend kontrollieren sollen. Was es genau damit auf sich hat, darüber hat das Fruchthandel Magazin mit der Projekt-Koordinatorin Prof. Dr. Aline Koch von der Universität Regensburg gesprochen.

Daniel Schmidt



Projekt-Koordinatorin Prof. Dr. Aline Koch

Was genau versteht man unter RNA-basierten Pflanzenschutzmitteln?

Prof. Dr. Aline Koch: RNA-basierte Pflanzenschutzmittel stellen eine neue Wirkstoffklasse mit einem neuartigen, RNA-Sequenz-vermittelten Wirkmechanismus dar. Die eingesetzten RNA-Moleküle ermöglichen die Nutzung natürlicher, zellulärer RNA-abhängiger Genregulationsmechanismen. Bspw. kann durch den Einsatz von doppelsträngiger RNA (dsRNA) der Mechanismus der RNA-Interferenz (RNAi) ausgelöst bzw. genutzt werden, um ausgewählte Zielgene und deren Proteinprodukte in Schaderregern gezielt zu minimieren. Diese Reduktion der für den Schaderreger essenziellen Genprodukte wie Proteine oder Enzyme führt im Idealfall zum Absterben des Schaderregers.

Welche grundlegenden Vorteile haben RNA-basierte PSM gegenüber chemischen Varianten?

RNA-basierte PSM sind aufgrund ihres sequenzabhängigen Wirkmechanismus sehr spezifisch und selektiv, d.h. die Sequenz der RNA-Wirkstoffe ist spezifisch für ein ausgewähltes Zielgenetranskript (mRNA) designt, sodass nur diese mRNA vom RNA-Wirkstoff erkannt und abgebaut wird. Durch diese hohe Spezifität und Selektivität wird das Risiko sogenannter Off-Target-Effekte minimiert und Nebenwirkungen auf Nicht-Zielorganismen deutlich reduziert. Darüber hinaus können die RNA-Wirkstoffe sehr schnell in ihrer Sequenz modifiziert und angepasst werden, sodass auch für neu auftretende Schaderreger vergleichsweise schnell RNA-Wirkstoffe zur Verfügung stehen. Zudem können die neuen RNA-Wirkstoffe dank neuester Produktionsverfahren rückstandsfrei in großen Mengen hergestellt werden. Die Kosten für den Einsatz von RNA-basierten PSM sind nicht höher als für konventionelle chemische PSM. Zudem werden die RNA-Moleküle in der Umwelt sehr schnell abgebaut.

Ein wichtiger Baustein bei der umweltschonenden Kontrolle von Schadwanzen könnte der Einsatz von RNA in sogenannten Alginatkapseln sein. Was genau hat es damit auf sich und welche Erwartungen haben Sie diesbezüglich?

Neben den bereits genannten Vorteilen von RNA-basierten PSM besteht eine der größten Herausfor-

derungen darin, die RNA-Wirkstoffe für die Anwendung im Freiland tauglich zu machen. Dies bedeutet, dass die RNA-Moleküle gegen schädliche Umweltbedingungen wie bspw. UV-Strahlung oder Regen stabilisiert werden müssen. Ein vielversprechender Ansatz, dies zu erreichen, ist die Verpackung der RNA-Wirkstoffe z.B. in Alginatkapseln. Das Besondere an der Verwendung von Alginatkapseln, die von unserem Projektpartner Katz Biotech AG zur Verfügung gestellt wurde ist, dass sie nicht nur den Wirkstoff umschließen und damit schützen, sondern gleichzeitig über wanzenspezifische Lockstoffe, die in die Kapselwand eingearbeitet sind, sehr selektiv auf die Schadwanze wirken. Dadurch werden die Kapseln für Nicht-Zielinsekten „uninteressant“ und wir erhöhen neben der Sequenzspezifität durch den RNA-Wirkstoff in der Kapsel die Selektivität. Wichtig ist, dass auch das Material für die Verkapselung der RNA-Wirkstoffe sowie alle anderen verwendeten Formulierungen biologisch abbaubar sind und keine Risiken für Umwelt, Anwender oder Verbraucher darstellen. In der Regel müssen auch diese im Rahmen der Zulassung gesondert geprüft werden.

Sie selbst sprechen ja auch von der „RNA-Schluckimpfung“ gegen Schadwanzen. U.a. ist die Herausforderung, Nicht-Zielorganismen möglichst nicht zu



Foto: Universität Hohenheim

beeinträchtigen. Wie könnte das gelingen und mit welchen möglichen Nebenwirkungen ist beim Einsatz von RNA-basierten PSM grundsätzlich zu rechnen?

Das Risiko, Nicht-Zielorganismen zu beeinträchtigen, wird vor allem durch die Sequenzwahl der zu verwendenden RNA-Wirkstoffe minimiert. Dabei werden mit den vorselektierten Sequenzen erste in silico off-target Vorhersagen getroffen, um sicherzustellen, dass es keine „Treffer“ in den Sequenzdatenbanken der Nichtzielorganismen gibt. Diese Voranalysen ersetzen nicht die biologischen Tests im Rahmen der Risikobewertung und Zulassung von RNA-Wirkstoffen, sind aber ein wichtiges Werkzeug, um die Wirkstoffe präzise maßschneidern zu können. Weitere Stufen der Selektivität können durch Kombination mit anderen Verfahren erreicht werden, wie das Beispiel der sogenannten Alginat-Attract-and-kill-Kapsel zeigt. Durch die Wahl geeigneter Formulierungen kann die Selektivität weiter erhöht und das Risiko weiter minimiert werden. Aufgrund ihres einzigartigen, neuartigen Wirkprinzips sind RNA-Wirkstoffe konventionellen chemischen PSM in ihrer Zielgenauigkeit bereits jetzt deutlich überlegen.

Welche Rolle könnte die Entwicklung von Resistenzen spielen?

Die Entwicklung von Resistenzen ist bisher nicht beschrieben und wurde nur in einer publizierten Studie gezielt herbeigeführt. Dennoch wird bereits an Ansätzen zur Verhinderung möglicher Resistenzentwicklungen geforscht. Hier wird vor allem untersucht, welche Spezifitäten in Bezug auf Länge, Sequenz und Modifikationen der RNA-Moleküle sowie welche Wirkstoffkombinationen als besonders gut und damit risikoarm einzustufen sind.

Der Einsatz von RNA-basierten PSM klingt vielversprechend. Ist die Forschung seit Beendigung des Projekts weiter fortgeschritten? Gibt es Folgeprojekte und evtl. bereits weitere Erkenntnisse?

Ja, die Forschung geht voran. Im Rahmen eines vom MLR Baden-Württemberg geförderten Projektes erheben wir derzeit erste Daten zum Verhalten der Alginatkapseln im Freiland. Dazu werden verschiedene Freisetzungsversuche am Kompetenzzentrum Obstbau Bodensee (KOB) in Ravensburg-Bavendorf durchgeführt. Unser Ziel ist es, mit diesen Daten möglichst viele Informationen darüber zu erhalten, wie stabil die RNA-

Netzkäfige an den Apfelbäumen unter Folienabdeckung

beladenen Kapseln im Freiland unter verschiedenen Umweltbedingungen sind und wie gut die Kapseln von den Schadinsekten angenommen werden. Diese Daten bilden die Grundlage für weitere Optimierungen der Kapselkonstruktion und -stabilität, die wir dann gemeinsam mit unseren Projektpartnern nutzen, um eine zeitnahe Anwendung voranzutreiben.

Bis wann ist mit einem Einsatz unter realen Anbaubedingungen zu rechnen? Welche Hürden gilt es bis dahin vor allem noch zu meistern?

Mit Hilfe der in einem Netzkäfig platzierten Alginatkapseln kann die Widerstandsfähigkeit der eingekapselten dsRNA unter verschiedenen Umweltbedingungen analysiert werden.

Eine der größten Hürden wird die Klärung der Zulassungsfrage sein. Derzeit würden für neue RNA-Wirkstoffe die gleichen Zulassungsverfahren gelten wie für konventionelle chemische Pflanzenschutzmittel. Dies ist in vielerlei Hinsicht unbefriedigend, weshalb Wissenschaft und Industrie für ein angepasstes, überarbeitetes und verkürztes Zulassungsverfahren plädieren. Ein



Foto: Universität Hohenheim

verkürztes Zulassungsverfahren wäre vor allem mit geringeren Kosten verbunden, was die Entwicklung von RNA-Wirkstoffen auch für kleine und mittlere Unternehmen lukrativ machen würde. Dies ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Damit der RNA-Wirkstoff auch tatsächlich wirkt, sind maßgeschneiderte Lösungen hinsichtlich der adressierten Schädlinge nötig. Was würde bzw. könnte ein Durchbruch bei der umwelt-schonenden Kontrolle bei der Schadwanze für den Umgang mit anderen Schädlingen bedeuten?

Das Beispiel der RNA-vermittelten Kontrolle der Schadwanze *H. halys* könnte auf andere Schadwanzen oder andere Schadinsekten mit ähnlicher Ernährungsweise übertragen werden. Mittelfristig wäre es möglich, verschiedene Schadwanzen mit einer Kapsel zu bekämpfen, die z.B. verschiedene Wirkstoffe enthält. Grundsätzlich ist das Prinzip der Verkapselung von RNA-Wirkstoffen bekannt und es wurde bzw. wird intensiv an Formulierungen zur Mikro- und Nanoverkapselung von RNA-Molekülen gearbeitet. Aktuell forschen wir in einem von der BLE geförderten Projekt (hoRtikulturNA) an der Verpackung und Formulierung von dsRNA in Mikrogelcontainern mit dem Projektpartner AG Pich, DWI Leibniz Institut und bauen diese Forschung zur Wirkstoffformulierung von kodierenden mRNA Mo-

**Blick in das
Apfelbau-
system am
Kompetenz-
zentrum
Obstbau
Bodensee (KOB)
in Ravensburg-
Bavendorf**



lekülen zukünftig mit einem Projekt in einem DFG Schwerpunktprogramm weiter aus. Grundsätzlich lassen sich die gewonnenen Forschungserkenntnisse insbesondere in der Wirkstoffkombinatorik und

Wirkstoffformulierung zukünftig auf viele verschiedene Pathosysteme übertragen, weshalb wir uns in unseren Machbarkeitsstudien auf solche Systeme mit hohem Transferpotenzial konzentrieren. ●

PROJEKTEINORDNUNG UND -FÖRDERUNG

QS-Wissenschaftsfonds Obst, Gemüse, Kartoffeln

Über den QS-Wissenschaftsfonds Obst, Gemüse und Kartoffeln werden wissenschaftliche Forschungsprojekte zu den Themen Energieeffizienz, Ressourcensicherung (speziell Insektenschutz, Biodiversität und Bodenschutz) sowie alternative Produktionsmethoden gefördert. QS teilt dazu mit: „Der Wissenschaftsfonds verfolgt ausschließlich gemeinnützige Zwecke. Zu den geförderten Projekten zählen Forschungsprojekte, wissenschaftliche Veranstaltungen und Weiterbildungen, Abschlussarbeiten (Doktor-, Diplom- und Masterarbeiten) sowie die Nachwuchsförderung. Für die Förderung ist u.a. eine hohe Relevanz des Forschungsvorhabens für die Wirtschaftsbeteiligten in der Agrar- und Ernährungswirtschaft ausschlaggebend. Die Förderung kann in Form einer vollständigen Finanzierung oder einer Ko-Finanzierung erfolgen. Die Entscheidung über die Vergabe von Mitteln trifft ein eigens eingerichteter Vorstand. Finanziert wird der Wissenschaftsfonds aus den Sanktionsstrafen, die Systempartner bei Verstößen gegen die QS-Anforderungen zahlen müssen.“