

Andreas Vilcinskis

Der LOEWE-Schwerpunkt Insektenbiotechnologie

Aufbau eines innovativen Forschungsgebietes

Einleitung

Im Hinblick auf die Biodiversität sind die Insekten mit über einer Million beschriebener Arten die erfolgreichsten Organismen, welche die Evolution auf der Erde hervorgebracht hat. Die Entwicklung dieser Artenvielfalt ging mit dem Erwerb eines riesigen Arsenal an Molekülen einher, mit denen Insekten ihre Ernährung sichern oder sich gegen Krankheiten und Parasiten verteidigen können. Die Erschließung von Insekten als Ressource für neue Moleküle zur Anwendung in der Medizin, im Pflanzenschutz oder in der industriellen Biotechnologie ist eine Kernaufgabe im jungen Forschungsgebiet Insektenbiotechnologie. Diese Spitzentechnologie soll in Zusammenarbeit mit der Fraunhofer-Gesellschaft erstmalig in Deutschland entwickelt und in die Lebenswissenschaften

der Justus-Liebig-Universität integriert werden. Aufgrund des enormen wirtschaftlichen und innovativen Potenzials dieser neuen Forschungsrichtung hat das Land Hessen 4,5 Millionen Euro für den federführend an der Universität Gießen angesiedelten LOEWE-Schwerpunkt „Insektenbiotechnologie“ bewilligt.

Insekten und ihre Eigenschaften

Mit Insekten assoziieren die meisten Leser nicht unbedingt etwas Positives. Aufgrund der riesigen Mengen an pflanzlichen Produkten, die Insekten sowohl auf den Anbauflächen als auch in den Vorratslagern vernichten, repräsentieren sie die größten Nahrungskonkurrenten des Menschen. Weiterhin sind sie die wichtigsten Überträger von Krankheiten, wie bestimmte Stechmücken, welche die Malaria übertragen, oder Flöhe, welche die Pest verbreiten. Andererseits gehören Insekten zu den wichtigsten Nützlingen des Menschen. Da sich mehr Arten von anderen Insekten ernähren als von vegetarischer Kost, sind es hauptsächlich die nützlichen Insektenarten, welche die Krankheitsüberträger oder Schadinsekten außer Gefecht setzen. Weiterhin wären ohne die von Insekten erbrachte Bestäuberleistung der Anbau von Obst und Gemüse und damit unser Lebensmittelangebot stark eingeschränkt. Vor diesem Hintergrund ist die Biene ökologisch betrachtet das



Abb. 1: Schwalbenschwanz-Schmetterling. Die Raupen des Schwalbenschwanz-Falters verteidigen sich chemisch gegen Ameisen. Foto: Andreas Vilcinskis

drittwichtigste Nutztier nach Schwein und Rind. Bereits seit Jahrtausenden nutzen Menschen von Insekten produzierte Rohstoffe, wie die vom Seidenspinner produzierte Seide, oder Lebensmittel, wie den von Bienen hergestellten Honig. Beide Insektenarten wurden wie die als Nutztiere gehaltenen Säuger und Vögel domestiziert.

Möglichkeiten der Insektenbiotechnologie

Die rasanten Entwicklungen in der Molekularbiologie und der Biotechnologie eröffnen neue Möglichkeiten, Insekten zum Wohle der Menschen nutzbar zu machen. Die Insektenbiotechnologie, die im Farbencode der Biotechnologien auch als „Gelbe Biotechnologie“ propagiert wird, ist eine Spitzentechnologie mit beachtlichem innovativem und wirtschaftlichem Potenzial, die bei uns jedoch noch weitgehend unbekannt ist. Nicht einmal bei Wikipedia gibt ein Eintrag darüber Auskunft, was genau darunter zu verstehen ist. Unter Insektenbiotechnologie versteht man den Einsatz biotechnologischer Methoden, um Insekten bzw. von diesen stammende Zellen oder Moleküle für Anwendungen in der Medizin (Rote Biotechnologie), im Pflanzenschutz (Grüne Biotechnologie) oder in der Industrie (Weiße Biotechnologie) nutzbar zu machen. Dieses Ziel prägt auch das Forschungsprogramm des bewilligten LOEWE-Schwerpunkts Insektenbiotechnologie.

Die gezielte Identifizierung, Charakterisierung und Bereitstellung von neuen Molekülen aus Insekten übernimmt die Fraunhofer-Projektgruppe „Bio-Ressourcen“, für deren Aufbau das Land Hessen eine Anschubfinanzierung in Höhe von 4 Millionen Euro bereit gestellt hat und die dem Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie zugeordnet und am Technologie- und Innovationszentrum Gießen (TIG) untergebracht ist. Ihr Leiter Prof. Dr. Vilcinskas hat mit seinen Mitarbeitern bereits eine Vielzahl neuer Moleküle in Insekten mit Anwendungspotenzial entdeckt. Das Erfolgsrezept resultiert aus der wissensbasierten Suche: Fundierte Kenntnisse über die Evolution und Ökologie von Insekten fokussieren

den Einsatz der Forschungsmittel auf solche Arten, die gegen Mikroben resistent sind oder die bemerkenswerte ökologische Nischen erschlossen haben.

Rattenschwanzlarven und Asiatische Marienkäfer

In diesem Zusammenhang sind zum Beispiel die Rattenschwanzlarven, Maden der Schwebfliege *Eristalis tenax*, bekannt geworden, die als einzige Tiere in Jauche- und Güllegruben leben und sich von Faulschlamm ernähren können. Da sie sich dort weder mit Nahrungskonkurrenten, noch mit Parasiten oder Fressfeinden auseinandersetzen müssen, bietet dieser Extremlebensraum auch Überlebensvorteile. Auf der anderen Seite müssen Rattenschwanzlarven über ein angepasstes Immunsystem verfügen, da sie in einem extrem mit Mikroben belasteten Habitat überleben und diese auch fressen können.

Die Hypothese wurde von Prof. Vilcinskas eindrucksvoll belegt. Bereits beim ersten Anlauf wurden 19 Peptide entdeckt, die in den Rattenschwanzlarven Immunreaktionen gegen Bakterien produzieren und deren Wirkung auf Krankheitserreger des Menschen innerhalb des LOEWE-Schwerpunkts untersucht werden soll. Ein weiteres Beispiel für die erfolgreiche wissensbasierte Suche ist der Asiatische Marienkäfer *Harmonia axyridis*, der ursprünglich als Nützling zur Blattlausbekämpfung weltweit freigesetzt wurde, sich jetzt unaufhaltsam ausbreitet und dabei auch in Deutschland zunehmend die einheimischen Marienkäferarten verdrängt. Solche invasiven Arten, die sich weltweit durchsetzen können, müssen ebenfalls über eine potente Immunabwehr verfügen, da sie in den eroberten Habitaten ständig mit neuen Krankheitserregern konfrontiert werden.

Auch diese Hypothese konnte durch neue Befunde gestützt werden. In der Hämolymphe des Asiatischen Marienkäfers lässt sich eine extrem starke Aktivität gegen Bakterien nachweisen, die bei einheimischen Marienkäfern nicht vorkommt, weshalb diese anfälliger gegen Mikroben sind. Die für antimikrobielle Aktivität in der Hämolymphe des Asiatischen Marienkäfers



Abb. 2: Asiatische Marienkäfer *Harmonia axyridis* sind ein Forschungsobjekt für die Insektenbiologie.

(Foto: Andreas Vilcinskas)

verantwortlichen Moleküle wurden inzwischen von der Fraunhofer-Projektgruppe identifiziert und charakterisiert.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Für den Nachweis und die Strukturaufklärung von neuen Molekülen in den winzigen Mengen an Hämolymphe, die aus Insekten gewonnen werden können, sind Spitzentechnologien wie die Massenspektrometrie erforderlich, die im laufenden LOEWE-Schwerpunkt „AmbiProbe“ unter Federführung des Koordinators Prof. Dr. Spengler, Leiter des Instituts für Analytische Chemie der Universität Gießen, entwickelt werden. Vor diesem Hintergrund ermöglicht die enge Zusammenarbeit der Arbeitsgruppen, die in die Gießener LOEWE-Schwerpunkte eingebunden sind, die Freisetzung von Synergien sowie die interdisziplinäre Entwicklung und Anwendung neuer Technologien. Um die ambitionierten Ziele des LOEWE-Schwerpunktes

Insektenbiotechnologie umsetzen zu können, ist die Vernetzung mit den LOEWE-Schwerpunkten AmbiProbe und dem unter Federführung der Fachhochschule Gießen-Friedberg laufenden Forschungsverbund „Biomedizinische Technik und Imaging“ Programm.

Um Peptide und Enzyme auf ihre Wirksamkeit gegen Krankheitserreger beim Menschen oder bei Nutzpflanzen testen zu können, müssen diese für die Kooperationspartner in ausreichenden Mengen synthetisch oder rekombinant hergestellt werden. Ähnlich wie Bakterien, die humanes Insulin für medizinische Anwendungen in Fermentern herstellen, können Gene, die den Bauplan für Peptide oder Enzyme enthalten, in Zelllinien aus Insekten eingebaut werden, die sich in Bioreaktoren kultivieren lassen. Die rekombinante Darstellung einer Vielzahl von potenziell interessanten Peptiden und Proteinen ist eine Herkulesaufgabe, bei der die Fraunhofer-Projektgruppe mit den Arbeitsgruppen von Prof. Dr. Zorn, Leiter des

Instituts für Lebensmittelbiotechnologie der Universität Gießen, und Prof. Dr. Czermak, Leiter und Koordinator des LOEWE-Schwerpunkts „Biomedizinische Technik und Imaging“, kooperiert.

Rote Biotechnologie

Um in Insekten entdeckte und in ausreichenden Mengen herstellbare neue Moleküle einer Anwendung zuführen zu können, gilt es zu erforschen, was diese können. Innerhalb des LOEWE-Schwerpunkts Insektenbiotechnologie widmen sich jeweils drei Arbeitsgruppen der Erschließung des Anwendungspotenzials von Molekülen aus Insekten für die Rote (Medizin), die Grüne (Pflanzenschutz) und die Weiße (industrielle) Biotechnologie. In der Medizin resultiert die starke Nachfrage nach neuen Antibiotika aus der bedrohlich wachsenden Zunahme von Krankheitserregern, die gegen die bisher therapeutisch eingesetzten Antibiotika Resistenzen erworben haben. Prof. Dr. Chakraborty, Leiter des Instituts für medizinische Mikrobiologie der Universität Gießen, der am gleichzeitig bewilligten LOEWE-Schwerpunkt „MIBIE“ beteiligt ist, übernimmt im LOEWE-Schwerpunkt Insektenbiotechnologie mit Prof. Dr. Domann die Aufgabe, die aus Insekten stammenden antimikrobiellen Peptide gegen Bakterien zu testen, die gegen Antibiotika resistent sind. Darüber hinaus soll im Mausmodell geprüft werden, ob Antiinfektiva aus Insekten für den klinischen Einsatz geeignet sind.

Die Vizpräsidentin der Justus-Liebig-Universität, Prof. Dr. Katja Becker, die ebenfalls als Antragstellerin am LOEWE-Schwerpunkt Insektenbiotechnologie beteiligt ist, testet mit ihrer Arbeitsgruppe die Wirksamkeit der identifizierten Insektenmoleküle gegen Malaria und andere Parasiten. Weiterhin unterstützt sie als kompetente Biochemikerin deren molekulare Charakterisierung.

Zu den Insektenarten, die innerhalb des LOEWE-Schwerpunkts genauer untersucht werden, gehören die Maden der Schmeißfliege *Lucilia sericata*, die unter sterilen Bedingungen vermehrt und weltweit bei der Behandlung von Wunden eingesetzt werden, die mit herkömm-

lichen Methoden nicht mehr therapierbar sind. Die Maden ernähren sich in den Wunden von Bakterien und krankem bzw. abgestorbenem Gewebe. Die spektakulären Erfolge, die mit der so genannten Madentherapie erzielt werden, beruhen auf den Molekülen, welche die Maden mit ihrem Speichel abgeben. Darin befinden sich Substanzen, die gegen Antibiotika resistente Bakterien wirken, die Wundheilung beschleunigen und nekrotisches Gewebe verdauen, ohne das gesunde zu schädigen. Um den Einfluss dieser Wirkstoffe aus Maden auf die Wundheilung erforschen zu können, ist Prof. Dr. Preissner, Leiter des Instituts für Biochemie der Universität und renommierter Experte auf dem Gebiet der Wundheilung, in das Forscherkonsortium eingebunden.

Grüne Biotechnologie

Innerhalb des LOEWE-Schwerpunkts Insektenbiotechnologie sollen auch neuartige und umweltschonende Strategien für den modernen Pflanzenschutz entwickelt werden, mit denen Schadinsekten bekämpft werden können, ohne Nichtziellorganismen wie die Biene oder den Menschen zu gefährden. Die Arbeitsgruppen von Prof. Dr. Friedt, Leiter des Instituts für Pflanzenzüchtung, Prof. Dr. Kogel und die Nachwuchsgruppenleiterin Dr. Dalial Freitag vom Institut für Phytopathologie und Angewandte Zoologie wollen gemeinsam die RNA-Interferenz(RNAi)-Technologie, die bereits erfolgreich in der Medizin eingesetzt wird und für deren Entwicklung 2006 der Nobelpreis vergeben wurde, für Anwendungen im Pflanzenschutz entwickeln. Mit der RNAi können hochspezifisch Gene in Zellen und Organismen ausgeschaltet werden, indem für diese kodierende doppelsträngige RNA eingebracht wird. Ziel ist es, mit Hilfe von Modellinsekten wie dem Reismehlkäfer *Tribolium castaneum* Gene zu identifizieren, deren jeweiliger Counterpart bei Schadinsekten mit Hilfe der RNAi ausgeschaltet werden soll. Wenn entsprechend modifizierte Nutzpflanzen wie der Raps oder die Gerste eine doppelsträngige RNA produzieren, die im Schadinsekt ein Gen ausschaltet, das nur in diesem vorkommt und für dessen Ent-



Abb. 3: Kopf des Reismehlkäfers *Tribolium castaneum*.

Foto: Andreas Vilcinskas

wicklung essentiell ist, dann ist es möglich, dieses selektiv zu schädigen, wenn es an der betreffenden Pflanze frisst. Durch die hohe Spezifität können Präzisionswerkzeuge entwickelt werden, die einen nachhaltigen und für die Umwelt verträglichen Pflanzenschutz zulassen.

Um mit Hilfe der RNAi Kulturpflanzen entwickeln zu können, die gegen Insektenbefall resistent sind, müssen jedoch verschiedene methodische Probleme gelöst werden. Für die Akzeptanz dieser neuen Methode ist entscheidend, dass die verwendete doppelsträngige RNA nur in Schädlingen das gewünschte Ziel-Gen ausschaltet und keinen Einfluss auf die Gene der Nichtziorganismen hat. Um dies gewährleisten zu können, sind detaillierte Kenntnisse über die Genome verschiedener Modellinsekten erforderlich. Prof. Vilcinskas ist an verschiedenen internationalen Konsortien beteiligt, welche die kompletten Genome ausgewählter Modellinsekten, wie das des Reis-

mehlkäfers *Tribolium castaneum* oder der Erbsenblattlaus *Acyrtosiphon pisum*, sequenzieren. Gegenwärtig ist die Sequenzierung des Genoms von über 50 Insektenarten abgeschlossen oder in Arbeit. Die dabei erhobenen Daten erlauben die gezielte Suche nach Genen, die nur bei bestimmten Insektengruppen vorkommen und für deren Entwicklung essentiell sind. Die Entwicklung der RNAi für den Pflanzenschutz eröffnet eine biotechnologische Alternative zu transgenen Pflanzen, die durch die Bildung von Bakterientoxinen gegen Insektenbefall resistent sind.

Weißer Biotechnologie

Ein weiterer Fokus des LOEWE-Schwerpunkts Insektenbiotechnologie konzentriert sich auf die Anwendung von Enzymen aus Insekten für die Weiße Biotechnologie. Da diese und andere Moleküle mit Anwendungspotenzial nicht immer von Insekten selbst, sondern von ihren

symbiotischen Bakterien und Pilzen hergestellt werden, ist Prof. Dr. Helge Bode von der Universität Frankfurt als Antragsteller beteiligt, der im Hinblick auf die mit Insekten assoziierten Mikroben zu den international führenden Wissenschaftlern gehört und in diesen bereits eine Vielzahl neuer Moleküle entdeckt hat. Das Interesse der Industrie an neuen Enzymen ist groß. Ein Beispiel ist die Gewinnung von Bio-kraftstoffen aus Energiepflanzen und pflanzlichen Abfällen. Für diesen Zweck werden Enzyme gebraucht, die effizient die Zellulose und das Lignin in den Pflanzen abbauen. Solche Enzyme werden u.a. von Pilzen gebildet, die mit holzfressenden Insekten in Symbiose leben. Prof. Zorn, geschäftsführender Direktor des Instituts für Lebensmittelchemie und -biotechnologie der Universität Gießen, verfügt über die notwendige Expertise, mit der Enzyme aus Pilzen für industrielle Prozesse nutzbar gemacht werden können. Im Rahmen des

LOEWE-Schwerpunkts Insektenbiotechnologie wird in symbiotischen Pilzen von Holzwespen und Holzkäfern nach hocheffizienten holzabbauenden Enzymen gefahndet. Im Genom von holzbewohnenden Insekten wurden zwar Zellulasen gefunden, meistens sind jedoch holzzerstörende Pilze für den Abbau der Zellulose und des Lignins verantwortlich und die Insekten ernähren sich von den Abbauprodukten oder sogar von den Pilzen selbst. Die Riesenholzwespe *Urocera gigas* zum Beispiel trägt die Sporen ihres symbiotischen Pilzes in speziellen Taschen und gibt sie während der Eiablage mit den Eiern in das Holz.

Weiterhin interessiert sich die Industrie für Moleküle aus Insekten, die zur Konservierung oder Behandlung von Lebensmitteln eingesetzt werden können. Bienen produzieren in Form von Honig ein hochwertiges Lebensmittel, das sie über Monate in ihren Stöcken lagern können, obwohl sie dort keinen Kühlschrank haben. Neben der Biene haben auch andere Insektenarten im Verlauf der Evolution die Fähigkeit erworben, ihre Nahrung vor mikrobiellem Abbau zu schützen und diese zu konservieren. Der Totengräber *Nicrophorus vespilloides* ist hierfür ein eindrucksvolles Beispiel. Dieser Käfer vermehrt sich auf den Kadavern toter Mäuse, die er über Kilometer hinweg riechen und orten kann. Hat sich ein Totengräberpaar auf einem Kadaver gefunden, wird dieser gemeinsam vergraben, um ihn vor Nahrungskonkurrenten zu schützen. Danach rasiert der Käfer die tote Maus mit seinen Mandibeln und speichelt sie ein. Im Speichel haben die Mitarbeiter von Prof. Vilcinskas eine Reihe von Konservierungsstoffen entdeckt, mit denen die Totengräber den Mäusekadaver vor dem mikrobiellen Abbau schützen, bis dieser für die Ernährung der Brut gebraucht wird. Die besonders interessante Fortpflanzung des Käfers beinhaltet auch die Fütterung der Larven mit dem vorverdauten Kadaver. Hierfür geben sie mit dem Speichel Enzyme ab, die innerhalb des LOEWE-Schwerpunkts untersucht werden, um ihre mögliche Anwendung beim Abbau von organischen Substraten im Rahmen von industriellen Prozessen zu erschließen.



Abb. 4: Cover des Buches von Andreas Vilcinskas

Nachwuchsförderung

Die hier genannten Beispiele zeigen, wie in diesem Forschungsverbund basierend auf dem Wissen über die Ökologie und die Evolution von Insekten gezielt nach neuen Molekülen in diesen gesucht wird, die zum Wohle der Menschheit nutzbar gemacht werden sollen. Durch die angestrebte Entwicklung neuer Technologien und den angewandten Hintergrund stößt die Insektenbiotechnologie insbesondere bei Nachwuchswissenschaftlern auf eine erfreuliche Resonanz. Das Land Hessen finanziert über den LOEWE-Schwerpunkt 20 Doktorandenstellen. Zusätzlich stellen die beteiligten Hochschulen eine Finanzierung für elf weitere Doktorandinnen und Doktoranden (acht von der Justus-Liebig-Universität Gießen, zwei von der Fachhochschule Gießen-Friedberg und eine von der Universität Frankfurt) aus Eigenmitteln bereit, um das ambitionierte Vorhaben mit zusätzlichen personellen Ressourcen auszustatten. Darüber hinaus werden weitere Doktorandenstellen über Drittmittel geschaffen, die u.a. von der Fraunhofer-Projektgruppe eingeworben werden sollen.

Um neben der Entwicklung der wissenschaftlichen Exzellenz auch eine exzellente Ausbildung der in den LOEWE-Schwerpunkt eingebundenen Doktoranden zu gewährleisten, wird in der „Gießener Graduate School of Life Sciences“ (GGL) eine neue Sektion für die Insektenbiotechnologie eingerichtet.

Impulse für die wirtschaftliche Entwicklung

Der LOEWE-Schwerpunkt ist konsequent interdisziplinär angelegt und integriert leistungsstarke Arbeitsgruppen verschiedener Fachbereiche und Forschungseinrichtungen in den Gießener Lebenswissenschaften und soll dadurch zu deren Profilbildung beitragen. Die in den LOEWE-Schwerpunkt integrierte Fraunhofer-Projektgruppe soll mittelfristig zum ersten Fraunhofer-Institut in Mittelhessen ausgebaut werden. Diese strukturbildende Maßnahme soll zur nachhaltigen Stärkung der wirtschaftlichen Innovationskraft und zur Verankerung neuer

Spitzentechnologien in Mittelhessen beitragen. Der LOEWE-Schwerpunkt und die darin eingebundene Fraunhofer-Projektgruppe repräsentieren deutschland- und europaweit die erste operative Einheit, die gezielt die Insektenbiotechnologie entwickelt. Mit diesem Alleinstellungsmerkmal bereichert der bewilligte Forschungsverbund den Biotech-Standort Hessen und sichert damit hoch qualifizierte Arbeitsplätze in der Zukunft. In der Juli-Ausgabe des US-amerikanischen Magazins „Business Facilities“ wird Hessen in den Global Rankings als Nummer 1 in der Rubrik „Emerging Biotech Hubs“ geführt.

Das wirtschaftliche Potenzial der Biotechnologie für Hessen ist enorm und kann durch Zahlen belegt werden: Ein Drittel der deutschen Produktionskapazitäten für biotechnologische Medikamente befindet sich in Hessen. Bereits heute gehen mehr als die Hälfte der Wirkstoffe, die sich in Hessen in der Entwicklung befinden, auf biotechnologische Methoden zurück. Der Umsatz der Biotech-Branche in Hessen hat sich zwischen 2003 und 2009 verdoppelt und betrug zuletzt rund 5,2 Mrd. Euro. Mit einem Volumen von 250.000 Litern steht in Frankfurt die größte Fermentierungsanlage der industriellen Biotechnologie Deutschlands. Sie produziert Antibiotika, pharmazeutische Wirkstoffe und Enzyme. Vor diesem Hintergrund wird klar, warum von der Entwicklung der Insektenbiotechnologie in Mittelhessen weitere Impulse für die wirtschaftliche Entwicklung unseres Landes ausgehen können und sollen.

Kontakt:

Prof. Dr. A. Vilcinskas
Abteilungsleiter
Institut für Phytopathologie und
Angewandte Zoologie
Abteilung Angewandte Entomologie
Heinrich-Buff-Ring 26–32
35392 Gießen
Büro: B331, Tel.: +49 641/99-37600
Sekretariat, Frau Schmiege: B330,
Tel.: +49 641/99-37601
Fax: +49 641/99-37609
Andreas.Vilcinskas@agr.uni-giessen.de