

Pflanzen werden zu Pharmawirkstoff-Produzenten

Tabak für die **Gesundheit**



Jedes vierte neue Medikament ist heute ein so genanntes Biopharmaceutical, dessen Wirkstoffe in Bioreaktoren produziert werden: zum Beispiel in Bakterien, Bierhefen, Insekten- oder Hamsterzellen. Entsprechend steil steigt der Marktanteil dieser Wirkstoffe. Icon Genetics, ein Tochterunternehmen der Bayer Innovation GmbH, nutzt Tabakpflanzen zur Herstellung von Pharmazeutika – und rechnet sich große Chancen für den Markt der Zukunft aus.



Gen-Tauchbad: Dr. Sylvestre Marillonnet hat Tabakpflanzen kopfüber in die Vakuumkammer gesteckt, die mit einer Bakterienlösung gefüllt ist. Die Bakterien schleusen Gene in die Pflanzen, die so zu medizinischen Wirkstoffproduzenten werden können (l.). Alternativ werden Wirkstoffgene in einzelne Tabakzellen eingebracht, die dann zu ganzen Pflanzen heranwachsen (rechts o.).

Auf den ersten Blick wirkt es wie das Gewächshaus eines einfalllosen Blumenfreundes. Ein Blumentopf reiht sich an den anderen, und aus jedem ragt eine etwa 40 Zentimeter hohe Pflanze. Jede einzelne hat kräftige, gesunde Blätter entwickelt. Aber Blüten sucht man hier vergeblich.

Ästhetik zu verbreiten und Wohnzimmer zu verschönern ist auch nicht das Ziel des Grüns in der obersten Etage eines Forschungsgebäudes am Rande von Halle in Sachsen-Anhalt. All diese Pflanzen werden niemals blühen – weil sie allesamt vorher zerschnitten werden. Denn ihre Blätter enthalten schon lange vor der ersten Blüte Stoffe, die möglicherweise Leben retten können.

„Wir nutzen diese Tabakpflanzen“, erklärt Dr. Viktor Klimyuk, „um mit ihrer Hilfe große Mengen an pharmazeutischen Wirkstoffen zu produzieren – und zwar erheblich schneller, einfacher, sicherer und preisgünstiger, als es bisher möglich war.“ Der 48-jährige Biochemiker ist Entwicklungsdirektor von Icon Genetics, einem Biotechnologie-Unternehmen, das seit Anfang 2006 zu Bayer gehört. Und er glaubt, „dass wir mit unserer Expertise eine führende Stellung auf dem Zukunftsmarkt des molekularen Pharmings einnehmen werden“. Darunter verstehen Fachleute die Produktion hochwertiger, rekombinanter Proteine in pflanzlichen Biofabriken.

Seine Zuversicht gründet Klimyuk nicht zuletzt auf der langjährigen Forschungsarbeit und den daraus erwach-

senen Patenten des Unternehmens. „Mit unseren Tabakpflanzen können wir heute schon mindestens 50 therapeutisch wirksame Proteine herstellen“, bestätigt sein Kollege Dr. Anatoli Giritch, „und haben bei einigen sogar schon das theoretisch mögliche Maximum an Ertrag erreicht.“

Pflanzen können komplexe Wirkstoffe produzieren

Dabei kommt es den Forschern in Halle nicht nur auf die Mengen an pharmazeutischen Produkten an – eine große Rolle spielt auch, auf welche einfache Art und Weise schnell einige 100 Gramm eines bestimmten Wirkstoffs produziert werden können. Denn gerade vor dem Hintergrund der „personalisierten Medizin“ könnte die Zukunft einen zunehmenden Bedarf an kleineren Mengen mit sich bringen; ein Problem, das mit den heute üblichen Herstellungsverfahren kaum kostengünstig zu lösen ist.

Trotz beeindruckender Erfolge forschen die Experten von Icon Genetics ständig an weiteren Proteinen wie beispielsweise Antikörpern. Das Ziel ist, immer komplexere Wirkstoffe zu produzieren. Denn gerade das ist einer der wesentlichen Vorteile gegenüber den bisherigen Herstellungsverfahren, die auf die Hilfe von Bakterien, Pilzen oder tierischen Zellkulturen setzen: Sowohl in Pilzen als auch in Bakterien können nur relativ einfache Proteine hergestellt werden. Weder Mikroorganismen noch Hefen sind in der Lage, komplexe Ei-



Kontroll-Leuchten: Unter ultraviolettem Licht (r.) offenbaren Tabakpflanzen, dass die Bayer-Forscher mit dem Tauchbad-Verfahren (s. S. 41) erfolgreich die DNS für ein Leuchtprotein in ihre Blätter bringen konnten. Das grün fluoreszierende Protein (GFP) dient als Test für spätere Wirkstoffproteine. Mit dem Tauchbad-Verfahren können schnell große Proteinmengen geerntet werden. Nach einiger Zeit verlieren die Tabakpflanzen das neue Gen wieder.

weiße zusammenzubauen und richtig zu falten. Die Folge: Bei komplizierten Proteinstrukturen versagt das Verfahren, das Ergebnis sind nur unbrauchbare Eiweißklümpchen.

Anders hingegen die Ergebnisse bei tierischen Zellkulturen. Sie lassen sich auch zur Herstellung komplexerer Proteine nutzen und werden deshalb seit Jahren zur Produktion von Pharmaka verwandt. Hier muss jedoch mit höchster Sterilität und sehr aufwändigen und teuren Testverfahren sichergestellt werden, dass keine Erreger wie zum Beispiel Viren in die Kulturen gelangen und sich dort vermehren. Nur so kann die Sicherheit der Produkte gewährleistet werden.

Demgegenüber sind Pflanzen frei von tierischen und humanpathogenen viralen Kontaminationen. Trotzdem sind sie so nah mit Mensch und Tier verwandt, dass sie auch komplexe Proteine humanen oder tierischen Ursprungs richtig prozessieren und konfigurieren. „Wir müssen natürlich entscheiden“, erklärt der Biologe

Dr. Sylvestre Marillonnet von Icon Genetics, „welche konkreten Proteine wir in Zukunft herstellen werden. Sicher ist allerdings jetzt schon: Wir erreichen weit mehr, als es mit den bisherigen Methoden möglich war.“

Ein Virus macht Tabak zur Medizinpflanze

Dabei ist die Idee, Pflanzen als Proteinbiofabriken zu nutzen, gar nicht so neu. Bereits 1986 konnte der erste pharmakologische Stoff in einer Pflanze erzeugt werden. Dazu wurde eine Tabakpflanze derart verändert, dass sie das menschliche Wachstumshormon Somatotropin bildete. Drei Jahre später wird dann sogar der erste Antikörper – ein viel komplexeres Protein als Somatotropin – mit gentechnischen Methoden hergestellt, ebenfalls in einer Tabakpflanze. Seitdem nennen Wissenschaftler derartige Antikörper „plantibodies“.

Bei all diesen Versuchen wurde das Erbmolekül DNS der Pflanze verändert,

so wie man es zuvor bereits erfolgreich vorgenommen hatte, um die Eigenschaften von Pflanzen zu modifizieren. Dabei ging es beispielsweise um Herbizidtoleranz, Insektenresistenz, Trockentoleranz oder verbesserte Stickstoffaufnahme. Konkret wurden hierzu transformierte Tabakpflanzen verwendet, die zum Beispiel ein Gen aus dem Bakterium *Bacillus thuringiensis* in sich trugen, das sie widerstandsfähig gegen Insektenfraß machte.

„Für solche qualitativen Veränderungen reicht es aus, wenn die Pflanze verhältnismäßig wenig der neuen oder veränderten Eiweiße herstellt. Anders bei medizinischen Wirkstoffen: Hier sind wir an der ‚Ernte‘ großer Proteinmengen interessiert“, erklärt der Icon-Genetics-Gründer Professor Dr. Yuri Gleba. „So können wir die Wirkstoffe auf kleiner Anbaufläche wie zum Beispiel in Gewächshäusern produzieren.“ Darum kombinieren die Forscher die Gene für die späteren medizinischen Wirkstoffe mit dem Erbgut von pflanzenspezifischen Viren. Denn solche



Pflanzenforscher: Carola Engler, Dr. Yuri Simonenko und Dr. Romy Kandzia (v. l.) züchten transgenen Tabak, der die neuen Gene dauerhaft behält, aber erst auswachsen muss, bis ausreichende Mengen der neuen Proteine gewonnen werden können. Rechts: Prof. Yuri Gleba, der Gründer von Icon Genetics, im Gewächshaus mit ausgewachsenen Tabakpflanzen.

Viren vermehren sich in Pflanzenzellen rasant. Die Viren werden allerdings lediglich als Überträger, als so genannte Vektoren, benutzt und können die Pflanzen nicht selbstständig infizieren.

In einem ersten Schritt schreiben die Wissenschaftler das Erbgut eines Pflanzenvirus, des Tabakmosaikvirus, von der natürlichen RNS-(Ribonukleinsäure-) in

die chemisch stabilere DNS-(Desoxy-Ribonukleinsäure-)Form um. Dann werden die gewünschten Gene in die DNS eingebaut, und anschließend wird das so modifizierte Virusgenom mithilfe von Bakterien der Art *Agrobacterium tumefaciens* in die Tabakzellen eingeschleust. Als Folge davon produzieren diese den gewünschten Stoff.

Um dies zu erreichen, greifen die Wissenschaftler nicht zur Spritze, sondern zu einem Tauchbecken. Kopfüber werden die Pflanzen bis zum Wurzelansatz in eine Bakterienlösung gesteckt und einem Vakuum ausgesetzt. Ein bis zwei Minuten dauert dieser Vorgang, anschließend wird der Druck langsam wieder auf das Normalniveau gebracht. Klimyuk: „Mit dieser Form der Vakuum-Infiltration haben wir weitaus bessere Ergebnisse erzielt als etwa mit dem Besprühen von Pflanzen.“

Hamster, Hühner und Bakterien

Gene aus der Erbsubstanz einer Spezies zu isolieren und in das Erbgut des gewünschten Organismus einzubauen, ist in der Medizin heutzutage eine bewährte und sichere Methode. So wird beispielsweise für die Produktion des Bayer-Medikaments Kogenate®, das der Therapie der Hämophilie dient, das menschliche Faktor-VIII-Gen in Hamster-Nierenzellen eingeschleust. Dadurch wird gegenüber der Gewinnung aus Blutkonserven ein besonders hohes Maß an Sicherheit und Reinheit erreicht. Auch bei der Produktion von Insulin vertrauen Industrie und Patienten der Gentechnik. Konkret werden dabei Bakterien eingesetzt, wobei sich herausgestellt hat, dass dieses Insulin besser verträglich ist als das von Schweinen. Eines der ersten Produkte mit einem rekombinanten Pflanzenprotein ist Avidin. Dabei handelt es sich um ein Protein aus Hühnereiern, das zur medizinischen Diagnose in Laboren eingesetzt wird. Dies ist möglich, da für diesen Einsatzzweck keine langwierigen klinischen Studien im Menschen erforderlich waren.

Ein Tauchbad für den Gen-Transfer

Die Tauchlösung enthält *Agrobacterium tumefaciens*, das sich anschließend in allen voll ausgebildeten Blättern der Tabakpflanze wiederfindet. Das Bakterium selbst hat nur eine Aufgabe: Es bringt das modifizierte Tabakmosaikvirus in die Pflanze – „und genau darauf kommt es uns an“, erklärt Klimyuk. Dieses Virus ist nicht vollständig, ihm fehlt etwa das Hüllprotein. Stattdessen



Nachgefragt:
Dr. Detlef Wollweber

Extrem gute Ausgangsposition

Dr. Detlef Wollweber ist Geschäftsführer der Bayer Innovation GmbH. „research“ sprach mit ihm über die Akquisition des Biotech-Unternehmens Icon Genetics.

Wo genau liegen die besonderen Stärken von Icon Genetics?

Icon Genetics hat eine hervorragende Expertise bei der Erzeugung spezieller Arzneiwirkstoffe in Pflanzen. Bei der Übernahme der Firma ging es vor allem um patentgeschützte Technologien zur Herstellung dieser biologisch-pharmazeutischen Produkte. Diese Technologieplattform erlaubt es uns, eine Vielzahl verschiedener komplexer Proteine herzustellen. Dies reicht von einfachen Proteineinheiten, wie sie zur Herstellung von bestimmten Impfstoffen erforderlich sind, bis zu komplexen Antikörpern, wie sie in der Behandlung von Infektionskrankheiten oder bösartigen Tumoren Anwendung finden. Erste kleine Proteinmengen können – unabhängig von der Komplexität des Moleküls – innerhalb einer Woche produziert werden. Größere Mengen, wie sie dann in definierter Qualität für klinische Studien erforderlich werden, können ohne Investitionen in Fermentern schneller und wegen der hohen Ausbeuten wahrscheinlich auch deutlich preiswerter als mit etablierten Produktionsmethoden hergestellt werden.

Welche Ziele verfolgte Bayer mit der Übernahme von Icon Genetics?

Wir wollen die Kompetenz des Unternehmens nutzen, um unsere Aktivitäten zur Erzeugung von bestimmten Arzneistoffen in Pflanzen zu verstärken. Denn das ganze Thema ist für Bayer ja nicht neu. In den vergangenen Jahren haben wir im Bereich BioScience bei Bayer CropScience ausgezeichnete vorbereitende Forschungs- und Entwicklungsarbeiten geleis-

tet. Bayer besitzt darüber hinaus eine extrem gute Ausgangsposition, weil wir hier Pharma-Know-how und Pflanzen-Know-how in einem Konzernverbund haben.

Was sind die weiteren Schritte des Projekts Plant-made Pharmaceuticals?

Wir sehen im Bereich der Impfstoffentwicklung interessante Möglichkeiten, die neue Technologie einzusetzen, wobei die erwarteten Vorteile dem Nutzer und Anwender sogleich deutlich werden. So erwarten wir, den Impfstoff schneller und in besserer Qualität herstellen zu können, sodass gefährdete Personen und gegebenenfalls die gesamte Bevölkerung betroffener Regionen schneller zu einem umfassenderen Schutz gegen bestimmte Krankheitserreger kommen können. Das ist besonders wichtig, um die Gefahr von Epidemien schon im Keim ersticken zu können.

Warum ist das ganze Projekt eigentlich bei Bayer Innovation angesiedelt und nicht bei Pharma oder BioScience?

Bayer Innovation ist eine kleine GmbH, die innovative Geschäftsfelder identifizieren und aufbauen soll. Plant-made Pharmaceuticals liegen nicht im unmittelbaren Fokus von Bayer CropScience und sind zum jetzigen Zeitpunkt noch ein wenig zu weit entfernt von Pharma. Unsere Rolle ist die eines Projekthauses, das über die Teilkonzerne hinweg agiert – aber natürlich mit deren Unterstützung. Das heißt auch, dass wir nicht in Konkurrenz zu etablierten Forschungs- und Entwicklungsbereichen treten. Unsere Expertise umfasst vielmehr das Projektmanagement und den gesamten Business-Bereich.

weist es Gene auf, mit denen es ausgerüstet wurde, damit die Pflanze nach der Infiltration die jeweils gewünschten Proteine oder Wirkstoffe herstellt. Pflanzengenetiker Giritch erklärt: „Bei dieser Art der Gewinnung bauen die Pflanzen die fremden Gene nicht in ihr Erbgut ein. Sie sind nicht transgen und verlieren die fremde Erbinformation nach einiger Zeit wieder.“

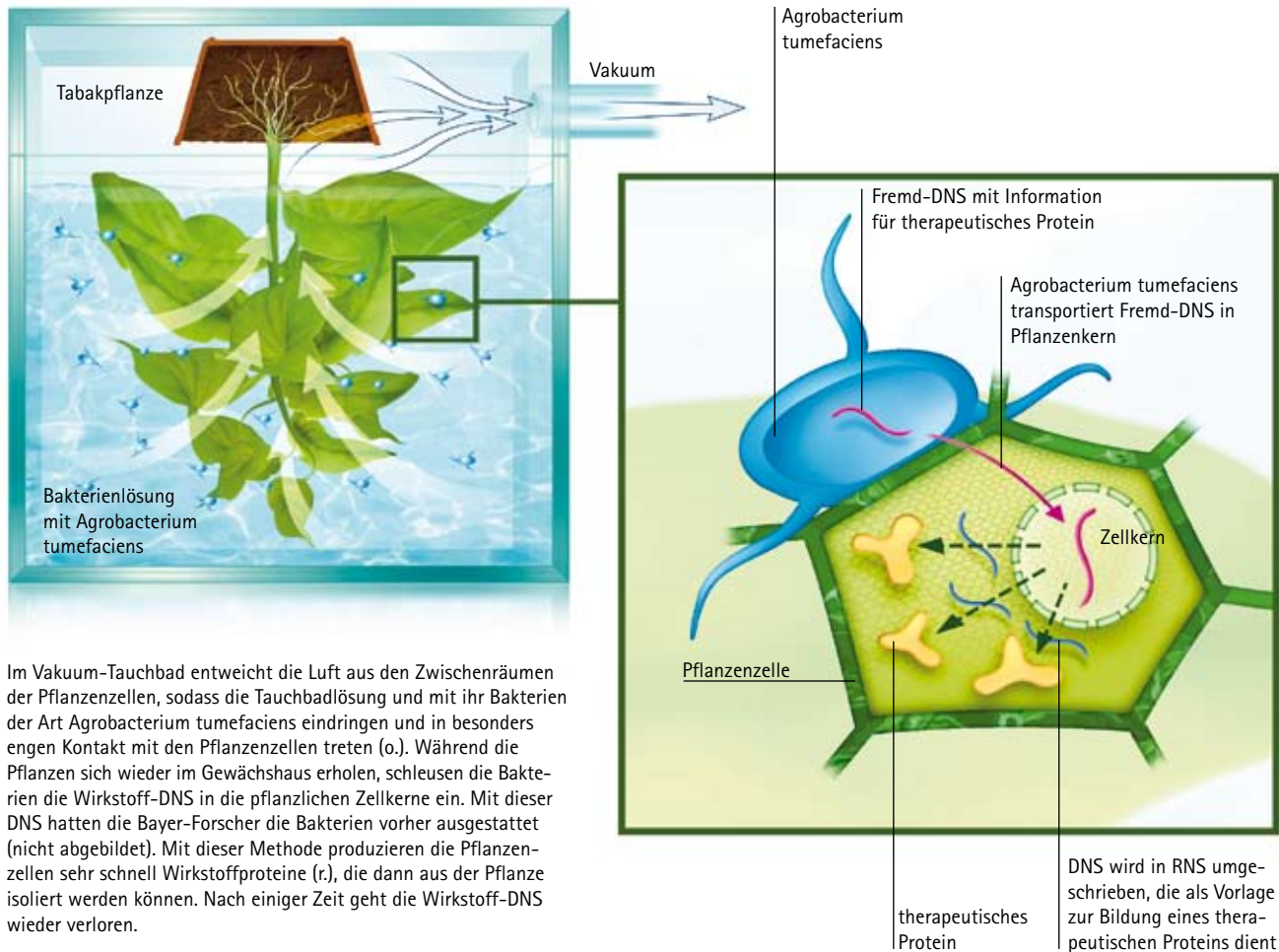
Antikörper aus der Tabakpflanze

Rund zehn Tage wachsen die behandelten Pflanzen unter normalen Treibhausbedingungen weiter. Sehr schnell erholen sie sich dabei von Tauchbad und Infektion. In dieser Zeit bilden sie in ihren Zellen erhebliche Mengen der jeweils verlangten Produkte.

Und inzwischen zeigt sich: Die Möglichkeiten dieser Technik sind weit aus größer, als die Forscher noch vor wenigen Jahren gedacht haben. So lassen sich Hormone ebenso herstellen wie Impfstoffe oder auch Enzyme für technische Anwendungen. Selbst Antikörper, die eine wichtige Funktion bei der menschlichen Immunabwehr gegen Krankheitserreger haben, indem sie körperfremde Strukturen erkennen und bekämpfen, können inzwischen von Tabakpflanzen hergestellt werden.

Sobald diese Produkte geerntet sind beziehungsweise aus den Pflanzen gewonnen wurden, werden sämtliche biologischen Überreste vernichtet. Eine Vorsichtsmaßnahme, die verhindert, dass auf irgendeine Art und Weise gentechnisch behandelte Pflanzen in die Umwelt gelangen können. „Außerdem bietet gerade Tabak den Vorteil, dass die Pflanze weder verzehrt noch verfüttert wird“, erläutert Anatoli Giritch. Und schließlich komme noch hinzu, dass die verwendeten Viren für die Umwelt ohnehin keine Gefahr darstellen. „Sie sind in ihrer Form als Vektoren gar nicht überlebensfähig und können niemand gefährlich werden.“

Im Tauchbad wird Tabak zur Medizinpflanze



Gleichwohl verfolgt auch sein Chef Gleba aufmerksam die Diskussion über gentechnologisch veränderte Pflanzen: „Ängste in der Bevölkerung nehmen wir sehr ernst“, sagt er. „Umso wichtiger ist es auch, dass jeder genau erfährt, was wir hier tun und welchen Nutzen dies den Menschen bringt.“

Die Vorteile: Schnelligkeit und hohe Ausbeute

Bis Medikamente aus dieser Technologie Patienten zur Verfügung stehen, ist es allerdings noch ein weiter Weg. Denn mit der Zulassung von Arzneimitteln aus Pflanzen rechnet Dr. Detlef

Wollweber, Geschäftsführer der Bayer Innovation GmbH, frühestens in zehn Jahren. Der Grund sind die bei Medikamenten vorgeschriebenen langwierigen klinischen Tests. „Gut möglich jedoch“, sagt Wollweber, „dass wir auf dem Weg zur Zulassung schon vorher ein paar tiefer hängende Früchte ernten können – Produkte vielleicht, die beispielsweise im technischen Bereich eine Rolle spielen wie zum Beispiel Proteine, die eine wichtige Rolle in der Produktion von rekombinanten Antikörpern spielen, oder Trypsin, das heute noch aus Tieren gewonnen wird und in der Produktion von Medikamenten wie zum Beispiel Insulin in großen Mengen Anwendung

findet. Der Fokus unserer Aktivitäten liegt jedoch zunächst darin, das einzigartige Potenzial der Technologie von Icon Genetics in Hinblick auf Geschwindigkeit und Ausbeute zu nutzen. Das kann ein entscheidender Vorteil bei der Herstellung von Impfstoffen sein. Deshalb konzentrieren wir uns auch zunächst auf diese Arzneistoffklasse.“



www.icongenetics.com

Auf der Seite von Icon Genetics werden Techniken und Projekte zur Herstellung von „Plant-made Pharmaceuticals“ vorgestellt.