



Foto: Bayer Vital

Molekulares Farming

Transgene Pflanzen als Arzneimittelproduzenten

Simone Dorf Müller Gentechnische Modifikationen von Pflanzen ermöglichen eine Vielzahl von unterschiedlichen Anwendungen. Am bekanntesten und verbreitetsten sind die Ausbildung von Resistenzen gegenüber Schädlingen und Herbiziden, die Toleranzsteigerung gegenüber Umweltfaktoren und die Aufwertung der Qualität von pflanzlichen Lebens- und Futtermitteln. Doch das Einschleusen von Fremdgenen in das Pflanzengenom kann noch ein anderes Ziel verfolgen: die Herstellung von pharmazeutischen Werk- und Wirkstoffen. Die Produktion solcher hochwertiger rekombinanter Proteine in „pflanzlichen Biofabriken“ bezeichnet man als Molekulares Farming.

Rekombinante Proteine für die auf dem Markt befindlichen Arzneimittel werden bisher meist in gentechnisch veränderten Mikroben, Pilzen oder tierischen, humanen sowie Insektenzellen hergestellt. Der Vorteil von Produktionssystemen, die auf tierischen oder humanen Zelllinien basieren, liegt in der korrekten Synthese und Prozessierung der gewünschten Fremdproteine. Bakterien und Pilze sind im Vergleich zu Säuger- und Insektenzellen zwar robuster, als Produktionssysteme für Säugerproteine jedoch nur bedingt geeignet, weil eine korrekte Prozessierung und Faltung der rekombinanten Proteine oftmals nicht stattfindet. Allen diesen Systemen gemeinsam sind hohe Investitionskosten in Fermentationsanlagen und insgesamt ein großer technischer Aufwand, wodurch die Produktion von rekombinanten Pharmaka sehr kostenintensiv wird.

Eine Alternative bietet die Produktion und Anreicherung von pharmazeutischen Produkten in Pflanzen. Seit der Herstellung der ersten transgenen Pflanzen im Jahr 1983 und der Produktion rekombinanter Antikörper in Pflanzen – so genannte *Plantibodies* – im Jahr 1989 hat diese Technologie eine weite Verbreitung mit vielfältigen Anwendungen gefunden, da sie die Vorteile einer korrekten Prozessierung und Faltung mit einer kostengünstigen Produktion verbindet. Therapeutische Antikörper, die nicht selten in einer Größenordnung von mehreren hundert Kilogramm pro Jahr benötigt werden, nehmen allein 20 Prozent des Marktes biotechnologisch erzeugter Moleküle ein. Bei einem Marktpotenzial von fünf Milliarden US-Dollar ist es nicht überraschend, dass zurzeit weltweit etwa 250 Firmen an 700 verschiedenen Antikörpern arbeiten.

Vorteile des pflanzlichen Produktionssystems ...

Neben den schon angesprochenen Vorteilen – korrekte Prozessierung und billigere Produktion – bieten transgene Pflanzen weitere Vorzüge. Unter Verwendung der vorhan-

denen Infrastruktur in der Agrarindustrie lässt sich dieses Produktionssystem zum Beispiel mit geringem zeitlichen Aufwand fast beliebig vergrößern, ohne dass beträchtliche Investitionskosten anfallen.

Manche Pflanzen können darüber hinaus die pharmazeutisch wirksamen Substanzen in Form ihrer Früchte oder Samen „steril verpacken“. Dadurch sind sie über einen längeren Zeitraum konserviert und somit lager- und transportfähig.

Ein weiterer Vorteil liegt in der evolutionären Distanz zwischen Pflanzen- und Tierreich. So besitzen Pflanzen zwar alle Komponenten der Proteinbiosynthese höherer Eukaryoten, verfügen aber über einen doch sehr unterschiedlichen Metabolismus. So können beispielsweise Produkte, die für tierische Expressionssysteme toxisch wären – zum Beispiel bestimmte Zytokine –, in Pflanzen problemlos akkumulieren. Auch die Unterschiede zwischen dem Pflanzen- und Säugetierproteinom können genutzt werden. Wird zum Beispiel humanes Serumalbumin, ein wichtiger Blutersatzstoff, in transgenen Kühen produziert, muss es sauber vom entsprechenden Protein des Rindes – dem Rinder-Serumalbumin – abgetrennt werden. In Pflanzen existiert jedoch kein vergleichbares Protein und somit entfällt dieses Verunreinigungsrisiko.

Die biologische Distanz zwischen Produzent (Pflanze) und Verbraucher (Mensch) birgt noch einen weiteren Vorzug. Bei der Produktion im pflanzlichen System ist die Gefahr einer Kontamination durch mikrobielle Endotoxine oder krebserregende Sequenzen und Humanpathogene, wie etwa Humane Immundefizienz- oder Hepatitis-Viren bei der Gewinnung von humanem Serumalbumin aus Blutkonserven, nicht gegeben. Herkömmlich hergestellte pharmazeutische Produkte werden zwar seit Jahren in diesen Systemen sicher produziert, müssen allerdings hinsichtlich möglicher Kontaminationen aufwändig getestet werden. Pflanzliche Pathogene sind für den Menschen jedoch von Natur aus ungefährlich.

Darüber hinaus ermöglichen Pflanzen die Herstellung von ess-

baren Impfstoffen, wobei der Wirkstoff durch den Verzehr essbarer Pflanzenbestandteile, wie zum Beispiel transgene Früchte (Banane) oder rohes Gemüse (Tomate), direkt aufgenommen wird. Der große Vorteil: Diese Impfstoffe müssen nicht mehr kühl gelagert werden und erfordern kein medizinisches Fachwissen bei der Verabreichung. Das prädestiniert sie vor allem für den Einsatz in Entwicklungsländern mit fehlender medizinischer Infrastruktur. Offen bleiben hier jedoch noch die Fragen nach einem gleichbleibenden Vakzinegehalt sowie der Aufnahme und Stabilität der Impfstoffe.

... und Herausforderungen

Damit die pflanzliche Produktionsplattform gegenüber den konventionellen Systemen konkurrenzfähig ist, müssen einige wesentliche Punkte beachtet und darüber hinaus – zumindest bei der Produktion einiger Proteinprodukte – Verbesserungen am pflanzlichen System durchgeführt werden.

Entscheidend ist, dass bei einem Anbau auf dem Feld Produktions- aber auch Produktsicherheit ge-

Wohlschmeckende Impfstoffe, produziert in Obst und Gemüse, könnten in Zukunft manche Skepsis überwinden helfen. Foto: H. Guldner



Molekulares Farming

währleistet wird. Es muß zum Beispiel unbedingt vermieden werden, dass transgenes Material, sei es durch Auskreuzung oder durch Unachtsamkeit, unkontrolliert verbreitet wird. Dies kann durch geeignete Containment-Maßnahmen des Feldanbaus sowie einer Markierung der Pflanzen und Produkte, die eine vollständige Zurückverfolgung und Identifizierung erlauben, garantiert werden. Wie ernst es dem Gesetzgeber mit der Einhaltung der Sicherheitsvorschriften ist, zeigte der „ProdiGen-Fall“ im Herbst 2002, bei dem transgene Maispflanzen aus dem vorherigen Erntejahr zwischen neu angepflanzten Sojabohnen gefunden wurden. Auf Anordnung des amerikanischen Landwirtschaftsministeriums musste die gesamte Sojaernte im Wert von drei Millionen US-Dollar vernichtet werden.

Ein Anbau im Gewächshaus oder die Kultivierung von Pflanzensuspensionszellen in Bioreaktoren würde zwar den Herstellungsprozess verteuern, ermöglicht aber die Proteinproduktion unter kontrollierten Bedingungen. Ein Containment und die Vermeidung von Kontaminationen – wie beispielsweise tierische Exkremente oder Kadaver – wären die Vorteile dieser Art der Produktion, die sich vor allem bei sehr teuren pharmazeutischen Proteinen lohnen würde.

Ein weiterer Aspekt ist die Prozessierung der Proteine in der pflanzlichen Zelle, die nicht immer identisch mit der in tierischen Zellsystemen ist. Bei der Glykosylierung, dem Anheften von Zuckern, zeigen sich – wenn auch geringfügige – Unterschiede in den endständigen Zuckern. Während man in Säugern Galaktose und N-Acetylneuraminsäure vorfindet, werden in Pflanzen eher Mannose, Fukose und Xylose an die ent-

sprechenden Stellen der Polypeptidkette geknüpft. Ob diese Unterschiede bei der Verabreichung pflanzlich produzierter Pharmazeutika eine unerwünschte Immunreaktion hervorrufen können, wird zur Zeit kontrovers diskutiert. Einer Forschergruppe gelang die Produktion eines ursprünglich aus der Maus stammenden monoklonalen Antikörpers mit endständiger Galaktose, indem sie die antikörperproduzierende Pflanze mit einer Linie kreuzte, die eine humane $\beta(1-4)$ -Galaktosyltransferase exprimiert, also das Enzym, das den Transfer der Galaktose katalysiert. Dies deutet darauf hin, dass die Glykosylierung in der Pflanzelle der von Säugern angepasst werden kann und somit in naher Zukunft noch effektivere pflanzliche Produktionssysteme bereitgestellt werden können.

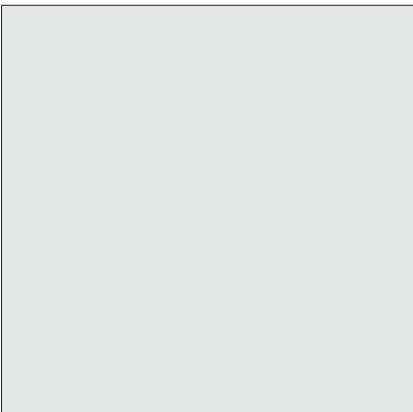
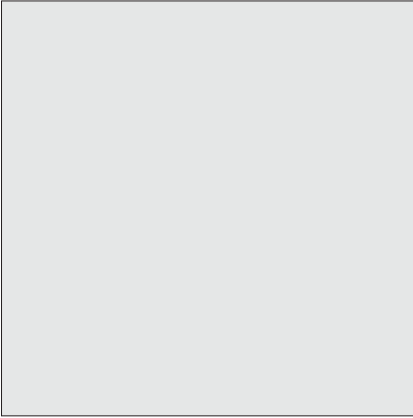
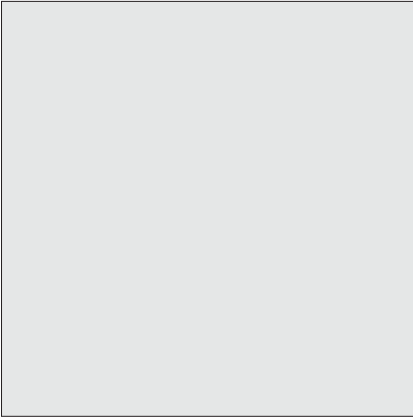
Das Molekulare Farming bietet grundsätzlich zwei verschiedene Möglichkeiten zur Produktion: den Anbau intakter Pflanzen im Gewächshaus beziehungsweise auf

dem Feld und die Kultivierung von Pflanzenzellen als Suspensionskulturen in Bioreaktoren unter Einhaltung pharmazeutischer Richtlinien. Am Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie IME werden rekombinante Proteine in unterschiedlichen Pflanzenspezies produziert. Dazu gehören Tabak, Reis und Weizen, sowie Tabak- und Reissuspensionskulturen. In der Literatur sind aber auch Kartoffel, Gerste, Mais, Raps, Luzerne, Tomate, Klee, Erbse, Soja und Karotte als Produktionspflanze beschrieben. Tabak zeigte sich in vielerlei Hinsicht als sehr geeignet zur Produktion, da er sich leicht genetisch verändern lässt, preiswert zu kultivieren ist und mit 50 bis 100 Tonnen die höchste Biomasse pro Hektar und Jahr produziert. Zudem ist Tabak keine Nahrungs- oder Futterpflanze, was gerade bei der Produktion hochwirksamer Pharmazeutika ein wichtiger Aspekt ist. Nachteilig sind jedoch der Nikotingehalt der Pflanze, da dieses Alka-



Pharmafabrik der Zukunft? Zahlreiche Arzneimittel und Diagnostika könnten kostengünstig und sicher in Pflanzen hergestellt werden.

Foto: Fraunhofer-Gesellschaft



Licht, so dass ohne großen Aufwand eine hohe Zelldichte erreicht werden kann, die eine optimale Produktivität ermöglicht. Verschiedene Parameter wie Wachstumsbedingungen, Medienzusätze und Produktionsmengen können in Bezug auf die Durchführbarkeit und Optimierung einer Serienproduktion untersucht und dokumentiert werden. Dies ermöglicht wiederum eine kontrollierte Kultivierung unter sterilen Bedingungen, eine Voraussetzung für die Proteinproduktion nach „Current Good Manufacturing Practice“ (cGMP)- und „Current Good Laboratory Practice“ (cGLP)-Richtlinien, den Standards der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für die Pharmaproduktion. Aus diesem Grund ist die Verwendung von Pflanzensuspensionskulturen vor allem für die Produktion pharmazeutischer Proteine sehr interessant.

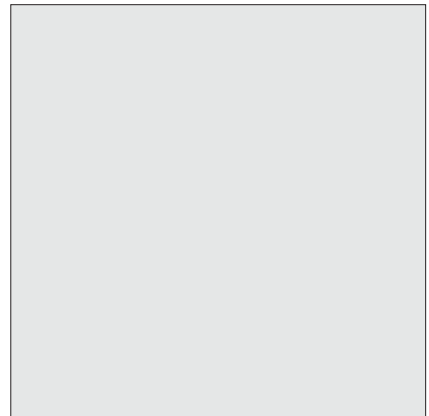
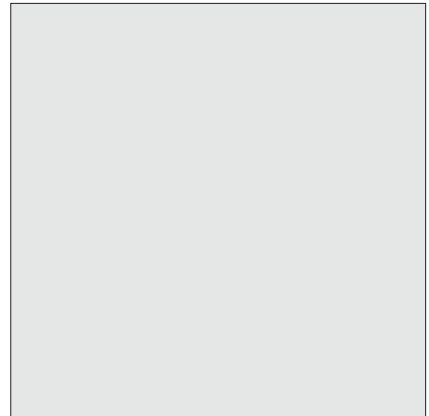
Die Menge macht's

Damit die Produktion pharmazeutischer Proteine in Pflanzen wirtschaftlich ist, müssen die Ausbeuten funktionaler rekombinanter Proteine ausreichend hoch sein. Allgemein wird davon ausgegangen, dass bei einem Anteil von 0,2 Prozent rekombinantem Protein am löslichen Gesamtprotein die Produktion wirtschaftlich sinnvoll ist. Dies ist natürlich von Protein zu Protein unterschiedlich und zum Teil auch von der Wirtschaftlichkeit vorhandener Konkurrenzsysteme abhängig. Ein wichtiges Ziel der gegenwärtigen Forschung ist aber, die Produktionsraten von Fremdproteinen in Pflanzen zu erhöhen, möglichst ohne diese in ihrer Entwicklung negativ zu beeinflussen.

Die Akkumulation rekombinanter Proteine in der Pflanze resultiert aus der Expression, also der effektiven Produktion, und der Degradation, dem Abbau der Fremdproteine. Zunächst muss die rekombinante DNA-Sequenz in das Pflanzen-genom eingebaut werden, wobei bei der stabilen Transformation das ‚wo‘ und ‚wie‘ wichtig ist, um ein „Verstummen“ des Gens (das so

genannte *gene silencing*) zu minimieren. Da die Integration der rekombinanten Sequenz nur schwer steuerbar ist, ergibt sich die Notwendigkeit, mehrere Pflanzenlinien hinsichtlich ihrer Akkumulation zu testen. Entscheidend ist eine spezielle Abstimmung der zellulären Maschinerie der Pflanzen, um signifikante Produktionslevel zu erhalten. Man benötigt einen starken pflanzenspezifischen Promoter, der die Transkription – die Überschreibung der DNA in Boten-RNA (mRNA) – und damit die Expression in der Zelle vorantreibt. Viele konstitutive, gewebespezifische und induzierbare pflanzenspezifische Promotoren sind bereits beschrieben und nach weiteren wird intensiv gesucht. Aber auch andere Elemente, die die Transkription oder Translation (die Übersetzung der mRNA in Protein) positiv beeinflussen, sind Gegenstand der Forschung.

Eine weitere Optimierungsmöglichkeit ist die „Verpflanzung“ des Transgens, das das pharmazeutische Protein kodiert. Proteine sind aus Aminosäuren aufgebaut, die wiederum durch eine Dreierkombi-



Für die Produktion rekombinanter Proteine in der wissenschaftlichen Erprobung (von oben): Karotte, Klee, Tomate, Sojabohne und Tabak.

Fotos: Bilderbox, f1 online, GSF-Archiv, Bayer AG (2)

loid bei der Reinigung des pharmazeutischen Proteins vollständig entfernt werden muss, sowie die sehr begrenzte Lagerfähigkeit von Tabakblättern.

Die Kultivierung von pflanzlichen Zellkulturen erfolgt in Schüttelkulturen oder Bioreaktoren. Einige Pflanzenzellen, wie zum Beispiel die schnell wachsenden BY-2-Tabakzellen, benötigen noch nicht einmal

Molekulares Farming



Bioreaktor zur Herstellung von rekombinanten Proteinen: Über ein Viertel aller auf dem Markt befindlichen Arzneimittel werden heute bereits mit Hilfe der Bio- und Gentechnologie hergestellt. Foto: AMGEN GmbH, München

nation (Triplet oder Codon) von DNA-Basen kodiert werden. Der genetische Code ist jedoch redundant, das heißt, eine Aminosäure kann durch verschiedene Triplets kodiert werden. Pflanzen können generell eine andere Vorliebe haben, bestimmte Aminosäuren durch ein bestimmtes Triplet zu kodieren. Dieses Problem kann man lösen, indem man die rekombinante Sequenz „Codon-optimiert“, ohne dass dadurch die Aminosäurefolge des resultierenden Proteins verändert wird (siehe dazu auch S. 20).

Der Abbau des rekombinanten Proteins kann minimiert werden, indem mögliche Erkennungssequenzen für proteindegradierende Enzyme (Proteasen) eliminiert werden. Eine weitere Möglichkeit bietet der Transport der rekombinanten Proteine in ein Zellkompartiment, das weitgehend frei von Proteasen ist oder in dem sich proteinstabi-

lisierende Enzyme (Chaperone) befinden. Dies kann durch Signalpeptide erreicht werden, die an die kodierende Sequenz angehängt werden und bewirken, dass die Peptidkette in das jeweilige Zellkompartiment eingeschleust und dort weiter prozessiert oder gelagert wird. Eine weitergreifende räumliche Trennung durch die Akkumulation in ganz bestimmten Pflanzenteilen, wie zum Beispiel im Blattgewebe, im Samen oder in Früchten, aber auch in den Leitbündeln oder im Endosperm, ist durch den Einsatz gewebespezifischer Promotoren machbar. Vor allem eine Anreicherung in den natürlichen Speicherorganen wie Knollen, Samen oder Körnern hat offensichtliche Vorteile für die Lagerung der produzierten Substanzen.

Bei allen diesen Eingriffen muss jedoch beachtet werden, dass der Metabolismus und damit die „Fitness“ der Pflanze nicht zu sehr beeinträchtigt wird. Weiterhin kann bei der Produktion mancher rekombinanter Proteine neben einer räumlichen auch eine zeitliche Trennung in Betracht gezogen werden. Die Verzögerung der Produktion zu einem späten Entwicklungsstadium der Pflanze bis hin zu einem Zeitpunkt direkt nach der Ernte ist durch den Einsatz chemisch oder biologisch induzierbarer Promotoren realisierbar. Bei der Verwendung von Suspensionskulturen wird die Optimierung der Proteinausbeuten dagegen größtenteils über die Zusammensetzung des Kulturmediums sowie über physikalische Parameter wie zum Beispiel Temperatur, Sauerstoffsättigung, pH-Wert und Durchmischung gesteuert.

Proteinreinigung

Eine Grundvoraussetzung für die erfolgreiche Nutzung des pflanzlichen Produktionssystems sind effiziente Strategien zur Reinigung der rekombinanten Proteine. Vor allem bei Proteinen, die pharmakotherapeutisch genutzt werden sollen, ist ein hoher Reinheitsgrad unerlässlich und kann einen beträchtlichen Teil der Kosten verursachen. Werden die Proteine bei der Verwen-

dung von Pflanzenzellkulturen ins Medium sekretiert, so lassen sich die Zellen durch Zentrifugation leicht abtrennen. Akkumulieren die Zielproteine in den Zellen oder werden gar intakte Pflanzen verwendet, müssen die Zellen durch mechanische oder enzymatische Verfahren aufgeschlossen und die Proteine vor Degradation geschützt werden. Im Allgemeinen gilt die Faustregel: so früh, so schnell und so einfach wie möglich. Die Isolierung der rekombinanten Proteine erfolgt dann nach chromatographischen Standardmethoden, die auch bei der Reinigung rekombinanter Proteine aus mikrobiellen und tierischen Zellen verwendet werden. *Plantibodies* zum Beispiel lassen sich analog zu herkömmlich gewonnenen Antikörpern über eine Protein-A-Affinitätschromatographie reinigen. Dabei binden die rekombinanten Antikörper, nicht aber andere pflanzliche Proteine, an Protein A (ein Eiweiß aus dem Bakterium *Staphylococcus aureus*) und können in einem nachfolgenden Elutionsschritt als reine Fraktion gewonnen werden.

Die Methode der Fusion der rekombinanten Sequenz mit einer Erkennungssequenz, die dem Protein eine einzigartige chromatographische Affinität verleiht, ist bei der Produktion von Therapeutika nicht anwendbar. Diese Erkennungssequenz stellt eine Veränderung der Ursprungssequenz mit unbekanntem Folgen bezüglich der Immunogenität und Funktionalität dar, was bei pharmazeutischen Produkten äußerst unerwünscht ist. Eine elegante Alternative wendet jedoch die kanadische Firma SemBioSys Genetics Inc. an, indem sie die natürliche Bildung von Ölkörpern in Pflanzensamen nutzt. Die Ölkörper sind bestückt mit so genannten Oleosinen. Diese Proteine werden nun als Fusionspartner mit den zu produzierenden pharmazeutischen Proteinen verknüpft. Die Reinigung der Oleosin-Fusionen erfolgt durch Aufschluss der Pflanzensamen und nachfolgender Abtrennung der ölhaltigen Schicht. Über eine künstlich eingefügte Erkennungssequenz für ein Eiweiß-spaltendes Enzym lässt sich dann der Oleosin-

Übersicht der bisher in Pflanzen produzierten pharmazeutischen Proteine

Pharmazeutisches Protein	Anwendung	Pflanze	Status
Antikörper			
CEA	Krebsdiagnose	Erbse, Tabak (Blätter), Reis	Präklinische Studie
hCG (Humanes Choriongonadotropin)	Krebsdiagnose und Immuntherapie	Tabak (Blätter)	Präklinische Studie
Hepatitis B Oberflächenprotein	Diagnose und Reinigung	Tabak (Suspensionskultur, Zytosol, Apoplast, Vakuole, ER, Wurzel)	
Herpes Simplex Virus	Therapie	Soja	
Kreatin-Kinase	Muskeldystrophie-Diagnose	Tabak, Ackerschmalwand (Blätter)	
Rhesus D	Diagnose	Ackerschmalwand	
<i>Streptococcus mutans</i>	Kariesprophylaxe	Tabak	Klinische Studie Phase II
Tumormarker	Krebs-Immuntherapie	Tabak (Blätter)	Klinische Studie Phase I
Aprotinin	Blutgerinnungshemmer	Mais (Körner)	Klinische Studie Phase II
Alpha-1 Antitrypsin	Lebererkrankungen	Reis (Suspensionskultur)	
Bryodin 1	Krebs-Immuntherapie	Tabak (Suspensionskultur)	
EGF	Krebstherapie	Tabak (Blätter)	
Enkephalin	Schmerzhemmung	Ackerschmalwand, Raps	
Enterotoxin B	Impfstoff	Tabak (Blätter), Kartoffel	Klinische Studie Phase I
Erythropoietin	Blutbildungshormon	Tabak (Suspensionskultur)	
Cholera Toxin	Impfstoff	Tomate	
GAD	Diabetes	Tabak (Blätter), Karotte, Kartoffel	
Gastrische Lipase	Pankreasinsuffizienz	Tabak (Blätter, Vakuole)	Klinische Studie Phase II
G-CSF (Zytokin)	Krebstherapie	Tabak (Suspensionskultur)	
Hämoglobin	Blutersatzlösung	Tabak (Saatgut)	
Hepatitis B Oberflächenantigen	Impfstoff	Tabak (Blätter), Kartoffel (Knolle)	
Hirudin	Bekämpfung von Blutgerinnseln	Raps	
Kollagen	Vielfältige medizinische Anwendungen	Tabak	
Interferon (Zytokin)	Multiple Sklerose	Kartoffel, Tabak	
Interleukin-2, -4, -10, -12 und -18 (Zytokine)	Vielfältige medizinische Anwendungen	Tabak (Suspensionskultur), Kartoffel	
IF	Therapie von Vitamin B Mangel	Ackerschmalwand	
<i>Mannheimia haemolytica</i> A1 leukotoxin	Impfstoff	Klee	
Hauptstrukturprotein des humanen Papillomvirus	Impfstoff	Tabak	
Serumalbumin	Blutersatzstoff	Kartoffel, Tabak (Suspensionskultur)	

Molekulares Farming

Anteil vom gewünschten rekombinanten Protein abspalten.

Von A wie Antikörper bis Z wie Zytokine

In Pflanzen produzierte Proteine eignen sich für viele Anwendungsbereiche, sowohl technische, diagnostische als auch therapeutische. Das erste kommerzialisierte Produkt ist rekombinantes Hühner-Avidin, das in transgenen Maiskörnern zehnmal billiger als mit herkömmlichen Verfahren produziert werden konnte. Es gibt aber auch bereits pflanzlich hergestellte pharmazeutische Proteine, mit denen zur Zeit klinische Studien der Phase I (Toxizitätstest) und II (Nachweis eines biologischen Effekts) durchgeführt werden. Klinische Studien der Phase I und II werden auch als Dosis-Findungsstudien bezeichnet. In Phase I werden neue Pharmaka nach präklinischen Tierdaten in steigenden Dosen bei Gruppen von meist austherapierten Patienten solange eingesetzt, bis sich erste unspezifische Toxizitäten einstellen. Ist die maximal tolerable Dosis eingestuft, wird Phase I auf Phase II erweitert, um einen biologischen Effekt bei dieser Dosis zu untersuchen. Zur Zeit durchlaufen ein in Tabak produzierter sekretorischer IgA-Antikörper gegen den Karieserreger *Streptococcus mutans*, ein Tumor-spezifischer Antikörper für die Krebs-Immuntherapie, pflanzlich produziertes Aprotinin, Enterotoxin B und eine gastrische Lipase diese Studien.

Das Spektrum der am Fraunhofer IME in transgenen Pflanzen produzierten Proteine reicht von neutralisierenden Antikörpern als essbare Impfstoffe gegen Rotaviren (Erreger von Gastroenteritis bei Säuglingen und Kleinkindern), über

therapeutische und diagnostische Antikörper für die Tumorbehandlung bis hin zum humanen Serumalbumin zur Verwendung als Blutersatzstoff.

Perspektiven

Über ein Viertel aller auf dem Markt befindlichen Arzneimittel – vor allem Diagnostika, Therapeutika und Impfstoffe – werden heute bereits mit Hilfe der Bio- und Gentechnologie hergestellt. In Deutschland machen gentechnisch produzierte Medikamente schon etwa sechs Prozent des Arzneimittelmarktes aus – mit steigender Tendenz. Die Diagnose und Behandlung bisher nicht oder nur schwer therapierbarer Krankheiten, wie bestimmte Krebsarten und Infektionen, erfordert große Mengen an neuen rekombinanten Proteinen. Der steigende Bedarf erfordert aber Herstellungsverfahren, mit denen diese Pharmazeutika in großen Mengen produziert werden können. Mit den herkömmlichen Expressionssystemen wird dies nicht immer möglich sein, sei es wegen Beschränkungen in der Kapazität oder wegen bestimmter Anforderungen an das jeweilige Produkt bezüglich Prozessierung und Faltung. Pflanzen können als alternative Expressionssysteme die gegenwärtigen Kapazitätsprobleme bei der Herstellung rekombinanter Proteine auffangen. Mit optimierten Strategien zur Produktionssteigerung fremder Proteine in Pflanzen, einer Vergrößerung der Produktionsmenge sowie weiteren klinischen Studien mit in Pflanzen produzierten Therapeutika wird sich das Molekulare Farming zu einem viel versprechenden Forschungs- und Wirtschaftszweig entwickeln.

Literaturhinweise:

- Molecular Farming: Plant-made Pharmaceuticals and Technical Proteins. Edited by Fischer, R. and Schillberg, S., New York; John Wiley & Sons (2004)*
- de Kather, A.: Gene-Farming: Stand der Wissenschaft, mögliche Risiken und Management-Strategien. Umweltbundesamt (2001)*
- Fischer, R., Twyman, R.M., et al.: Production of antibodies in plants and their use for global health. Vaccine 21, 820-825 (2003)*
- Fischer, R. Stoger, E. et al.: Plant-based production of biopharmaceuticals. Current opinion in Plant Biology 7, 152-158 (2004)*
- Hiatt, A., Cafferkey, R., et al.: Production of antibodies in transgenic plants. Nature 342, 76-78 (1989)*
- Horn, M.E., Woodard, S.E., et al.: Plant molecular farming: system and products. Plant Cell Report 22, 711-720 (2004)*
- Krauss, J.: Recombinant antibodies for the diagnosis and treatment of cancer. Molecular Biotechnology 25, 1-18 (2003)*
- Ma, J.K.: Genes, greens, and vaccines. Nat. Biotechnol. 18, 1141-1142 (2000)*
- Schillberg, S., Fischer, R., et al.: Molecular farming of recombinant antibodies in plants. Cell & Molecular Life Science 60, 433-445 (2003)*
- Twyman, R.M., Stoger, E., et al.: Molecular farming in plants: host systems and expression technology. Trends in Biotechnology 21, 570-578 (2003)*