

Alternative Produktionswege für innovative Medikamente

Die Moospflanze als Fabrik für Proteine

WIEN – Aus der medikamentösen Krebsbehandlung sind therapeutische Antikörper nicht mehr wegzudenken. Nun deutet sich eine Alternative zu den gängigen Produkten an: die Produktion von therapeutischen Proteinen auf Moos.

Der Markt für monoklonale Antikörper ist das am schnellsten wachsende Segment der pharmazeutischen Industrie. Im Jahr 2007 brachten monoklonale Antikörper mehr als 26 Milliarden US-Dollar ein, von denen das meiste auf Behandlungsformen bei Autoimmunerkrankungen und Krebs zurückgeht. Als prominentes Beispiel sei hier Herceptin genannt, ein therapeutischer Antikörper, der gegen ein Oberflächenmolekül auf Brustkrebszellen gerichtet ist und bisher entscheidend zur Lebensverlängerung betroffener Patientinnen beitragen konnte. Spezifische Antikörper sind komplexe Proteine, die an Tumorzellen binden, diese dadurch markieren und so für das körpereigene Immunsystem angreifbar machen. Auf Grund ihrer guten Wirksamkeitsdaten, gepaart mit einer hohen Spezifität, gehören therapeutische Antikörper mittlerweile zum Standardrepertoire in der Onkologie. Im Vergleich zur

traditionellen Chemo- bzw. Strahlentherapie ist die Antikörpertherapie jedoch empfindlich teurer, da diese Proteine komplexe Herstellungsprozesse durchlaufen. Herceptin wird, wie viele andere therapeutische Antikörper, in einer Säugetierzelllinie (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) produziert und danach durch mehrere Aufreinigungsschritte zum fertigen Produkt gemacht. Die Produktion in Säugerzelllinien hat jedoch gravierende Nachteile: Zum einen besteht die Gefahr der Produktkontamination durch Viren oder Prionen; zum anderen sind die entstehenden Produktionskosten extrem hoch, da die Skalierbarkeit der Systeme hin zu großvolumigen Fermentationsprozessen meist begrenzt ist und die Kultur der empfindlichen Zellen aufwändige Nährmedien erfordert.

Moos als Produktionssystem

Eine innovative Methode, um therapeutische Proteine in Pflanzen zu produzieren, wurde von der deutschen Firma Greenovation (www.greenovation.com) entwickelt und patentiert: das Moos. In unseren Breiten ist das Moos vor allem als grüner Bewuchs von Steinen und Bäumen bekannt – der Gartenliebhaber ärgert sich darüber, dass es



Foto: BilderBox.com

Bei uns ist Moos vor allem als grüner Bewuchs von Steinen und Bäumen bekannt – so genannte Bryotechnologie verwendet für die gentechnische Herstellung von Proteinen das kleine Blasenmützenmoos (botanischer Name: *Physcomitrella patens*) als Produktionssystem.

den Rasen durchwächst. Die so genannte Bryotechnologie verwendet für die gentechnische Herstellung von Proteinen das kleine Blasenmützenmoos (botanischer Name: *Physcomitrella patens*) als Produktionssystem. Dabei wird die Nukleinsäuresequenz, die das gewünschte Protein kodiert, in das Moos eingebracht. Heterologe Proteine (nicht natürlicherweise im Moos vorkommend), die in der Mooszelle produziert wurden, werden in das Medium abgegeben.

Einfach, zuverlässig und günstig

Die Aufarbeitung dieser sekretierten Proteine ist einfacher im Vergleich zu herkömmlichen Systemen, da die Proteine im Medium schon in sehr reiner Form vorliegen und die Zellen nicht aufgeschlossen werden müssen. Das Moos wächst bei diesem Verfahren in einem so genannten Photobioreaktor unter photoautotrophen Kultivierungsbedingungen in einem Medium, das im Wesentlichen aus Wasser und Salzen besteht. Dabei dienen Licht und Kohlendioxid als die einzigen Energie- und Kohlenstoffquellen. Die Herstellung von Proteinen in Moos ist einfach, zuverlässig und günstig. Das amerikanische Unternehmen Bioplex Therapeutics (www.bioplex.com) verwendet zur Proteinproduktion die Wasserlinse (botanischer Name: *Lemna minor*), die unter aseptischen Bedingungen in kleinen Kunststoffcontainern kultiviert wird.

Die aseptische Kultur, wie sie auch in Bioreaktoren angewandt wird, erlaubt die Produktion nach den höchsten pharmazeutischen Qualitätsrichtlinien der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA, womit eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine weltweite Vermarktung pharmazeutischer Produkte erfüllt ist. Bioplex testet gerade eines ihrer Produkte (Locteron, zur Behandlung von chronischer Hepatitis C) in einer klinischen Phase-

IIB-Studie. Es ist davon auszugehen, dass die Daten vielversprechend sind. Ein weiteres Produkt im Portfolio ist ein Antikörper, der zur Behandlung von Lymphomen eingesetzt werden soll. Zusätzlich zur Produktion von klassischen Antikörpern können sowohl mit der Greenovation^{1,2} als auch mit der Bioplex-Technologie³ modifizierte Antikörpermoleküle hergestellt werden, deren Aktivität gegen Tumorzellen gesteigert ist. Diese Strategie birgt in der klinischen Anwendung das Potenzial einer niedrigeren Dosierung (Senkung der Kosten und der Nebenwirkungen) oder einer höheren Effizienz (bei gleicher Dosis). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Proteinproduktion in Moos zunehmend an Bedeutung ge-

winnt und den etablierten tierischen Systemen ebenbürtig erscheint. Das große Fragezeichen ist zurzeit, ob und wann ein in Moos produziertes therapeutisches Protein die Marktzulassung erlangt – spätestens dann wäre aus einem interessanten Ansatz eine ernstzunehmende Alternative zu den etablierten Produktionssystemen geworden.

Dr. Andreas Nechansky

¹In vivo glyco-engineered antibody with improved lytic potential produced by an innovative non-mammalian expression system. *Biotechnol J.* 2007; (6): 700–8

²Compensation of endogenous IgG mediated inhibition of antibody-dependent cellular cytotoxicity by glyco-engineering of therapeutic antibodies. *Molec. Immunol.* 2007; (44): 1826–8

³Glycan optimization of a human monoclonal antibody in the aquatic plant *Lemna minor*. *Nat Biotechnol.* 2006; (12): 1591–7



Dr. Andreas Nechansky, Molekularbiologe und Head Analytical Operations bei Vela Labs

Ein österreichisches Labor segelt Richtung Weltmarkt

„Exploring Health“ ist das Motto der beiden Biotechnologen und Gründer der Vela Laboratories, Markus Fido und Andreas Nechansky. Sie sehen sich als Partner der Pharma- und Biotech-industrie für die Entwicklung von Biopharmazeutika, Biosimilars und Biologics. Vela Labs bietet analytische Testmethoden für medizinische Wirkstoffe im präklinischen und klinischen Entwicklungsstadium. Das Vela-Analytikportfolio umfasst physiko-chemische und zelluläre Analysemethoden und orientiert sich hinsichtlich der Testkriterien an den ICH-Richtlinien (International Conference for Harmonisation). Das Leistungsportfolio wird durch die beratende Begleitung von zulassungsrelevanten klinischen Studien und der Produktfreigabe von Medikamenten abgerundet. Wichtiges Qualitätssicherungsmerkmal dabei ist die GMP-Zertifizierung des Unternehmens, was dem höchsten Gütesiegel in der Pharma-Branche entspricht.

www.vela-labs.at

Eucerin Sun Protection – eine neue Dimension im Sonnenschutz

Für die Entwicklung der neuen Sonnenschutzprodukte hat sich die Eucerin Hautforschung einer einzigartigen Kombination aus verschiedenen UVA-, UVB- und dem hocheffizienten Breitbandfilter Tinosorb S bedient.

Zusätzlich zum Einsatz physikalischer Filter und chemischer Filter wurde in den neuen Sonnenschutzprodukten der innovative biologische Schutz mit dem Antioxidanz Licochalcone A eingearbeitet, der bis in die Tiefe der Haut wirkt. Es schützt die Hautzellen vor freien Radikalen und stimuliert zusätzlich die vermehrte Bildung hauteigener Antioxidantien. Die Gesichtsfuids eignen sich für Anwender mit normaler bzw. Mischhaut und für Patienten mit Akne vulgaris. Für das Gesichtsfuid LSF 50+ und die Sun Creme LSF 50+ wurde zusätzlich die Verträglichkeit und Wirksamkeit nach dermatologischen Behandlungen wie Gesichtspeeling und Laserbehandlungen geprüft. Die Sun Cremes eignen sich für trockene Haut bis hin zum atopischen Ekzem.

Das Allergy Sun Creme Gel mit dem patentierten Wirkstoff Alpha-Glucosyl-Rutin (AGR) wurde speziell für die Bedürfnisse der zu Sonnenallergien neigenden Haut entwickelt und hat sich im Schutz vor Polymorpher Lichtdermatose und Mallorca Akne bewährt.



www.eucerin.at