

Medizin aus Moos

Die Pflanze lässt sich als Pharmafabrik nutzen. Sie kann Antikörper gegen Krebs herstellen

VON PHILIPP GRAF

Der kostbare Wirkstoff ist unsichtbar. In den Laborkammern der Freiburger Biotechnologie-Firma Greenovation sind lediglich viele Glasbottiche zu sehen, in denen eine grüne Brühe schwappt. Die Farbe kommt von winzigen Fäden des Kleinen Blasenmützenmooses, das gentechnisch verändert wurde. „Unser Moos produziert menschliche Antikörper“, sagt Gilbert Gorr, wissenschaftlicher Leiter der Greenovation Biotech GmbH.

Das Unternehmen, 1999 als Ausgründung der Universität Freiburg entstanden, hat sich spezialisiert auf die pflanzliche Produktion von Eiweißen, die genauso im menschlichen Organismus vorkommen. Die Wissenschaftler nutzen ausschließlich gentechnisch veränderte Zellen des Kleinen Blasenmützenmooses (botanischer Name: *Physcomitrella patens*). Mithilfe der Zellen produzieren sie therapeutische Antikörper.

Solche Wirkstoffe sind beispielsweise nützlich für die Krebstherapie. Sie docken an spezielle Strukturen auf der Oberfläche von Krebszellen an und markieren sie so für das Immunsystem. Dadurch werden körpereigene Killerzellen angelockt, die die Krebszellen dann zerstören.

Bei ihrer Herstellung sind Biopharmazeutika-Hersteller bislang vor allem auf tierische Zellen angewiesen. Deren Anzüchtung ist aufwendig, teuer und riskant – denn schließlich können die dabei entstehenden Eiweiße durch Viren und andere Keime vom Tier kontaminiert sein. Daher suchen Biotechnologen seit geraumer Zeit nach Alternativen, um der wachsenden Nachfrage von gentechnologisch hergestellten Medikamenten gerecht zu werden. Wie sich zeigte, eignen sich bestimmte Pflanzenzellen gut für die Aufgabe. Am weitesten fortgeschritten ist die Produktion von pharmakologisch wirksamen Eiweißen in Moos.

Die Pflanze eignet sich besonders gut, weil bei ihr jedes Gen nur einmal vorkommt. Höher entwickelte Pflanzen und Tiere hingegen verfügen meist über zwei Kopien von jeder



In einem Kolben schwenkt der Biotechnologe Gilbert Gorr eine Nährlösung mit Zellfäden des genetisch veränderten Blasenmützenmooses.

GREENOVATION BIOTECH

Erbanlage. „Mit seinem simplen Bauplan lässt sich das Moos-Erbgut leicht gentechnisch umbauen“, sagt Gorr. Die Forscher können pflanzeigene Gene zielgenau abschalten oder austauschen – zum Beispiel durch menschliche Gene. So ausgerüstet kann die Pflanze komplexe menschliche Proteine bilden.

„Probleme bereitet uns aber noch die Verzuckerung der hergestellten Eiweiße“, sagt Stefan Schillberg vom Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie in Aachen. Dabei werden an das Protein spezielle Zuckerbausteine angeheftet, die über die Wirksamkeit des Eiweißes entscheiden. Der Vorgang heißt in der Fachsprache Glykosylierung. „Pflanzen glykosylieren Proteine ein wenig anders als der Mensch. Da sie den Eiweißen auch pflanzentypische Zuckerbausteine anhängen, werden solche Proteine vom menschlichen Körper als fremd erkannt und

abgestoßen“, erläutert Schillberg. Im Blasenmützenmoos ist es den Forschern um Gilbert Gorr nun gelungen, die unerwünschten Teile der pflanzlichen Verzuckerungsmaschinerie lahmzulegen. Gleichzeitig fügten sie in das Erbgut Baupläne für Enzyme ein, die menschliche Zuckerbausteine übertragen. So kann das veränderte Moos die gewünschten Eiweiße nun mit den gleichen Zuckerstrukturen ausstatten, wie sie beim Menschen vorkommen.

Für das Moos als Pharmafabrikant spricht nach Auskunft der Freiburger Biotechnologen auch die kostengünstige Aufzucht. Die unterirdischen Teile der Pflanze lassen sich leicht in Flüssigkeit halten und benötigen dabei nur ein simples Nährmedium aus Wasser, Kohlendioxid und Mineralsalzen. Außerdem wird Licht für die Fotosynthese gebraucht. Gorr ist begeistert, wie robust die Mooszellen sind: „Sie sind sehr langlebig –

im geschlossenen Reaktor produzieren sie bis zu sechs Monate ohne Unterbrechung.“

Wenn die Moosfäden nach einer Weile den gewünschten Wirkstoff in die Nährlösung abgeben, wird er ohne großen Aufwand herausgefilitert. In Bioreaktoren mit einem Volumen von zehn Litern stellt das Unternehmen bislang allerdings nur kleinstmengen von Proteinen mit den maßgeschneiderten Zuckerstrukturen her.

Die Forscher wollten zunächst herausfinden, ob die Proteine auch wirksam sind. Kunden aus der pharmazeutischen Industrie hätten die Mooseiweiße bereits in vorklinischen Studien an Versuchszellen erfolgreich getestet, berichtet Gorr. Darunter seien auch sogenannte therapeutische Antikörper, die in der Krebsbehandlung eingesetzt werden.

Vor wenigen Monaten erst ist es den Forschern um Gorr gelungen, einen therapeutischen Antikörper durch gezieltes Entfernen eines einzigen Bausteins aus der angehefteten Zuckerstruktur noch wirksamer zu machen. „Damit wurden Krebszellen bis zu vierzigmal effektiver eliminiert als mit den ursprünglichen Antikörpern“, sagt Gorr.

Mit ihrer Methode hoffen die Glykobiotechnologen, künftig wesentlich billigere und zugleich wirksamere Antikörper für die Krebsbehandlung herstellen zu können. Dazu wollen sie riesige Bioreaktoren aufbauen, denn es werden große Wirkstoffmengen gebraucht.

Im Dezember soll ein 100-Liter-Forschungsreaktor in Freiburg in Betrieb gehen. Er besteht aus spiralförmigen Glasröhren, die eine optimale Beleuchtung der Moosbrühe ermöglichen sollen. Im nächsten Jahr wird ein ähnlicher Bioreaktor mit einer Kapazität von 500 Litern am Heilbronner Firmensitz gebaut, um im industriellen Maßstab für die Pharmaindustrie produzieren zu können. Gorr schätzt, dass die therapeutischen Antikörper aus seiner Firma viel günstiger sein werden als die aus Tierzellen produzierten Wirkstoffe: „Wir werden die Produktionskosten um etwa 40 Prozent drücken.“