

Gene Pharming

A paper by

Gabor Kaibjanov

Simeon Schneider

Moritz Weber

Preface

Since we are surrounded by Pharma companies in Basel, we thought it would be interesting to choose a pharmaceutical application of genetic engineering as the topic of our paper. Since Biotechnology is a huge part of today's pharma industry (30%, to be precise), it would have been too difficult to simply present all of it. We have finally chosen one of the newest and most conversional pharmaceutical applications: Gene Pharming (also known as Molecular Pharming). We liked the ideas of Gene Pharming as it seemed to make pharma production a lot easier: Just change the DNA of an organism and gather the proteins which your genetically modified organism has produced.

So, we contacted Roche, and in little time we received an invitation from Marco Sonderegger, the leader of the Biotechnology branch of the corporation. We had the pleasure to interview him and to visit the production building of Biotechnologies at Roche, which was interesting for us who had this unique opportunity.

The questions we had prepared for the interview were all discussed during the interview, and we got satisfying answers about the technology of Gene Pharming, its perspectives and the juridical regulation in Switzerland and other countries of the world.

Introduction

The idea behind Gene Pharming is to renounce on fermenters and substitute them by GMOs. It is supposed that the costs of production will be lowered due to the technology and that the production of longer proteins will be possible. Just think about it: how easy would it be to milk a cow and extract the drugs from the milk.

Now Gene Pharming is a barely popular innovation on the market. Only a small amount of companies is developing pharming, and few discoveries have been made in the last years. However, this technique is used in the meeting point of agriculture and science industry (pharming = farming + pharmaceuticals). It came on the market to reduce the costs of protein extraction in plants and animals. If pharming were fully implemented, there would be no need in building expensive bioreactors and gaining proteins synthetically. The polypeptides could be extracted from the milk of cows or from corns of maize directly.

No alternatives to Gene Pharming?

Table 2: AviGenics comparison of production inputs and costs for monoclonal antibodies* using traditional cell culture versus using transgenic poultry or goats

	Traditional Cell Culture	Poultry Eggs	Goat Milk
Raw Material Volume (kg)	170,000	250	21,000
Capital Equipment Cost, or Cost per Animal (dollars)	100 Million	1,000	10,000 to 50,000
Equipment Maintenance Costs, or Keeping Cost per Animal (dollars)	100,000	10	2,500
Unit Cost per Protein (dollars per gram)	100	0.10 to 0.25	2 to 20

*100 kg of raw material per year

Source: AviGenics www.avigenics.com

As you can see, the amount of raw material needed and the cost per unit differ dramatically when we compare Gene Pharming and traditional cell culture. However, this calculation might be kept too easy.

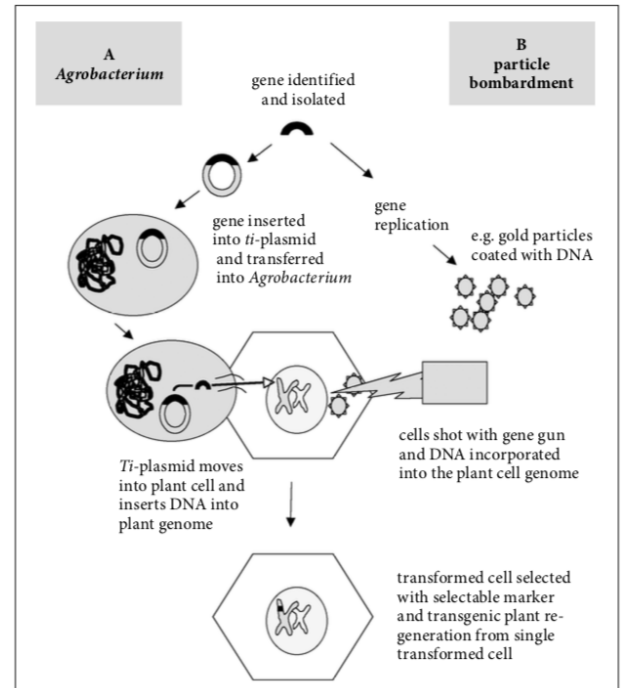
Technology

Plants

The first step is the identification of the gene that codes for the desired protein, and subsequently the sequencing and isolation of that gene. Then the expression construct has to be developed. Once this is done, the construct needs to be transferred into the DNA.

There are two common methods used to do so: Agrobacterium-mediated transformation and particle bombardment.

In Agrobacterium-mediated transformation bacteria, having the ability to transfer parts of its own DNA into plant cells, are used. (In nature those bacteria lead to the transformation of a tumour.) The transgene is inserted into the plasmid DNA (Ti-plasmid) from the bacterium, which is capable of the required transfer-function. The bacterium is then cultivated with the plant tissue and later eliminated by antibiotics. The transformed plant tissue is then regenerated into a mature plant through tissue culture techniques.



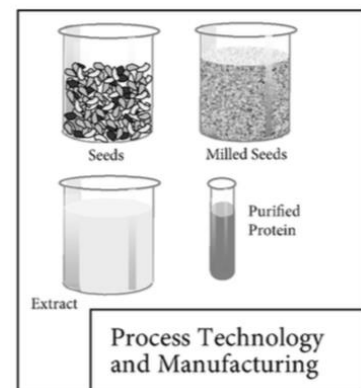
Particle bombardment is a physical method. DNA is coated to small (<math><1 \mu\text{m}</math>), for example gold particles, which are accelerated towards the target plant tissue. A sudden release of compressed helium gas is used by the bombardment device. The particles pass through the plant cell wall, enter the cytoplasm and preferably the nucleus, where the DNA comes off the particles and integrates into the genome. Single cells can be treated with plant hormones which are capable to induce the re-differentiation into entire plants.

A foreign gene can also be expressed transiently. That means that the transgene has not been physically incorporated into the genome but is carried as an episome that can be lost.

In cultivation multiple environmental factors must be taken into account. They include light intensity, temperature, water regime, soil quality, the kind of fertilization, the presence of pests and the substances utilized to treat them.

Purification process includes the initial processing of the source material (e.g. grinding in the grain), extraction, capture, intermediate purification and polishing. Those steps must be performed according to the regulations of pharmaceutical GMP (good manufacturing practice).

Leaf material can be homogenized and extracted in its own juice. Seeds must undergo dry milling followed by extraction in a large proportion of buffer. By clarification (e.g. centrifugation, micro-filtration) different materials are separated. Chromatographic purification is used for the capture, intermediate purification and polishing of the target protein.



Animals

There are four main methods of producing transgenic animals: DNA Microinjection, viral gene transfer, sperm-mediated gene transfer and nuclear transfer. They all have in common, that the transgene is transferred into a cell of an oocyte or an early embryo. Mammalian oocytes can be obtained by flushing the female reproductive tract with fluid. They are then kept in culture and later reintroduced into recipient females to continue gestation.

DNA Microinjection:

Embryos are produced by *in vitro* fertilization and maturation. The prepared DNA construct has to be of high quality and the concentration of it, microinjected into the Embryo has to be very exact, because exogenous DNA is toxic to early embryos. Inverted microscopes are used for the process of microinjection. The DNA solution is injected into one of the pronuclei by glass microinjection needle, controlled by micromanipulation arms. Injected embryos are then introduced into the oviducts of hormonally primed recipients to complete gestation.

Viral Gene Transfer:

The transgene is inserted into retroviral vector DNA. Those Retroviruses integrate their DNA as a provirus into a chromosome of the host cell. The vector DNA is then transfected into a packaging cell. There it expresses its DNA and those viruses are then shed into the culture medium and introduced into the oocyte or embryo.

Sperm-mediated Gene Transfer:

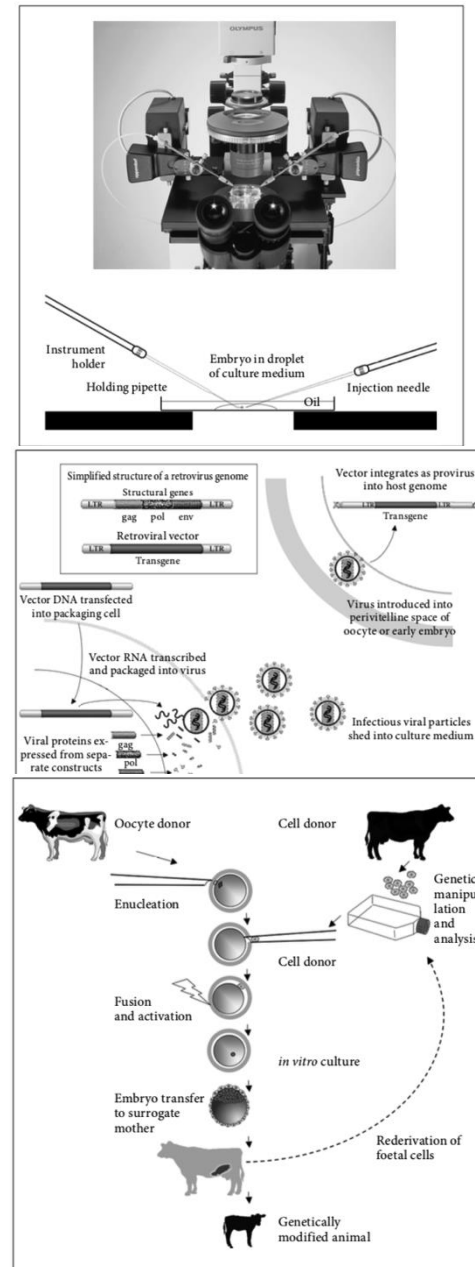
Exogenous DNA is introduced into an oocyte by a sperm cell. The transgene is introduced into a sperm cell before it fertilizes an oocyte *in vitro*.

Nuclear Transfer:

The nucleus from an unfertilized oocyte is removed by microsurgery. It is replaced by a nucleus that already carries the transgene. This nucleus is introduced by microinjection or electrofusion. It is then fertilized *in vitro* and later transferred to the oviduct of a recipient to complete gestation.

Species used for production are: rabbit, sheep, goat, pig, cattle and poultry. In mammals four sources of exogenous proteins, all of them are fluids, are used: milk, urine, seminal fluid and blood. Since birds produce eggs it is more convenient to use these as a source.

In purification the protein has to be separated and polished.



Interview

Recently there are no companies or research institutions focused on Gene Pharming in Switzerland, so we decided to ask an expert on biotechnology in the pharma industry about this topic. We were able to get in touch with Marco Sonderegger, Head of Manufacturing Biotechnology at Roche Basel. Although he has never worked on Gene Pharming, he had many interesting things to share with us, for what we are very thankful.

In the following we have the most interesting parts of the interview. The complete version is attached to this paper in German.

His thoughts...

...on the current situation of Gene Pharming

This way (Gene Pharming) is not taken by the Pharma Industry for several reasons. Most companies are going to use bioreactors further on.

Ideally you have lower costs with Gene Pharming, because you have an animal that releases the product e.g. in the milk. But this thought is way too easy, many people think that the animal will live on a meadow and can be milked in the evening. This is far from reality:

1. The transgenic organism has to be generated and the expression of the protein has to be stable. This is hard to reach, since the cells of the organism want to avoid this extra work. They try to eliminate the sequence of the gene, so it won't be read and expressed anymore. And to reach all of this and holding it up over multiple generations is very difficult. Those are the biggest technical hurdles.
2. Transgenic organism (animals and plants) cannot be spread in the natural environment due to laws. Otherwise the genetic manipulation could spread in nature. Therefore, the organism has to be kept controlled, which generates more costs.
3. The molecules are very complex and even very small changes in the organism's environment or the organism itself have an impact on the molecules quality. When the animal is living on a meadow, there are a lot of environmental conditions that are uncontrollable. And the organism must not be infected by a virus. It seems as if the only possibility to keep all conditions constant is living in a bioreactor. So, it is questionable whether production in an organism is simpler than in a bioreactor.

...on the laws on genetic manipulation

The laws do not influence the research of Swiss companies, since most of them are global. The laws exist for logical reasons, so it is sensible to have this control by the state.

...on the future of Gene Pharming

I don't see much progress in Gene Pharming, therefore not a big future. It simply has not shown its potential yet. The quality of the product is not guaranteed yet too. It needs a huge breakthrough, which I don't see coming.

There is a lot of progress in the production with cell culture. In the last ten years the exploitation multiplied by 20. And the progress goes on. This makes it even harder for Gene Pharming to catch up.

We were not allowed to take pictures at Roche, but got access to official pictures from Roche. The following pictures are taken in Bau95, the Biotech Production Building of Roche in Basel. They show the bioreactors and the pipes and instruments connecting them.

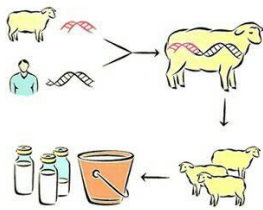


Discussion

A question of morality...

Pharming leads to genetic changes in an animal's or plant's body. While the genome of the human is declared as untouchable, there is no regulation on interventions in a DNA of a cow or sheep.

Generally speaking, environmentally friendly people are afraid of a possible exploitation of the animals. This has to do with a disadvantage of Gene Pharming: due to higher death rates, the animals are existentially endangered and may bring losses to farmers.



However, there is an advantage of Gene Pharming. A „mistreatment“ caused by pharming is much more harmless than slaughtering and gives an opportunity to extract beneficial proteins for medicaments which improve or even save people's lives. As not every animal has to be slaughtered to produce meat, farmers will be interested in saving a part of the population for financial reasons. Gene Pharming gives them a chance to compete and receive money from pharma companies. The most important advantage is the ability of a peaceful extracting of proteins which can treat diseases such as HIV and cancer.

The acceptance rate of genetically modified products is relatively low among the population. When it comes to the production of essential medicaments, though, there is a probability that they will tolerate the way it is produced.



An example of a product causing political protests is the Golden Rice, a special art of rice which contains a higher concentration of beta carotene. As it is not thought as a medicament, it is not a typical product of Gene Pharming. It was introduced to the market in the 1990s. The target of its inventors Beyer and Potrykus was to improve the life quality of several Asian and African countries by selling them the lacking provitamin A in a bronze-coloured rice. Some anti-globalist organizations saw a danger in it: Greenpeace, for instance, accused the scientists of selling a transgene product without having tested it properly – they thought, the rice could intoxicate people and cause defects by newborns. Even the governments of those countries did often renounce on buying the Golden Rice. Nevertheless, the ethics commission of Tuft University in the U.S. allowed the use of the Golden Rice and neglected all ethical problems relevant to this product. However, the program has been extended only to a small amount of developing countries with needs in a provitamin A supply. The last one of them was Bangladesh which gave a permission to buy portions of rice from 2018.

This story illustrates the insecurity of the people regarding transgene food. We may suppose that the overall attitude towards medicine containing products of pharming will be higher as the opportunities of them are excellent: innovative medicaments treats hard curable diseases. In order to evolve the medical care, we should accept the use of transgene materials in our lives.

Current Situation

Although Gene Pharming is a potential alternative to current production technologies of active substances in medication, it is, at the moment, almost not being used. There are several reasons for this:

- It is not yet cost effective if the costs that have to be put in research are considered.
- Right now the production of medication is largely being done by CHO-cells, yeast or bacteria. Those methods have been studied and researched for years, and since they are cost effective, big pharmaceutical companies do not have any interest in changing their ways of production. „97% - 98% of the products of the biotech part of Roche are produced by CHO-cells“ (Interview).
- There are way too many uncertainties with Gene Pharming: If the desired product was produced in an animal, the animal's surrounding would have to be completely sterile and constant within the production (there would be multiple animals producing the product), which is almost impossible as well as way too expensive. If the product was harvested from plants, they would have to grow in a constant environment, too, to keep the product constant. So they would have to grow in a greenhouse, which greatly increases costs as well as greenhouse gas emission.

Future

Big pharmaceutical companies are not really interested in Gene Pharming, since, as mentioned in the section concerning the current situation, there is not really a need for Gene Pharming. “I do not see a big development in this section (Gene Pharming), and because of this not a big potential either and a rather small future. It still has to prove itself. Also, the only plus points are the production costs. But the quality still has to be guaranteed, which at the time is the big hurdle. As soon as this is reached and the costs are actually less, it has a future. It definitely requires a big breakthrough, which I at the moment cannot see coming. [...]” (Interview)

It would also be a rather big thing to change all the production from CHO-cell bio reactors to Gene Pharming. „It is almost impossible to change an ongoing production. The production techniques are registered and approved by the government, because the quality of the product stands in the foreground. So it first has to be proven, that the quality is the same. Even the slightest change means, that there are new clinical studies to be made. We are speaking of around five years to implement a product to the production, and before that, the product has to be developed. [...] The only way I see is producing new drugs with new technology. But this, too, takes multiple years. So if there was a breakthrough, it would take at least ten more years, until drugs could be produced on a larger scale.“ (Interview)

Summary

The work on this topic has given us an impression of how Gene Pharming is used nowadays in the industry, what are the reasons of its unpopularity, the technical advantages and disadvantages, and which opinions do the people share on behalf of this technology.

Gene Pharming is, generally speaking, a promising scientific branch. As we have discovered, it experiences many difficulties due to the lack of finances and high failure rate of projects. However, its possibilities fascinate us and have changed our skeptical attitude towards genetically modified organisms.

As doubtful it may be, someday, we might be able to heal cancer by drinking milk or prevent HIV by consuming beans. And all that will be possible thanks to Gene Pharming, whose role in our lives, we believe, is strongly underrated.

We would like to thank Marco Sonderegger and the company of Roche for helping us collect information essential for our work. We are very grateful for the opportunity of visiting the Roche area, holding an interview with an expert and having had a look into the production process.

Attachment

Sources

[https://de.wikipedia.org/wiki/Pharming_\(Biotechnologie\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Pharming_(Biotechnologie))
<http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/gene-farming/27219>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3230538/>
<http://archive.industry.gov.au/Biotechnologyonline.gov.au/human/pharming.html>
<http://learn.genetics.utah.edu/content/science/pharming/>
[https://en.wikipedia.org/wiki/Pharming_\(genetics\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Pharming_(genetics))
<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=35220>
<https://www.vfa-bio.de/vb-de/aktuelle-themen/forschung/biopharmazeutika-in-pflanzen.html>
https://naturwissenschaften.ch/uuid/513e64e6-f81c-5baf-af2d-3adc48f84c9a?r=20170706115333_1499300096_f9261772-e5ae-585d-8f9e-3ae406831ec4
<http://www.spektrum.de/news/tiere-als-medikamentenreservoir/862471>
<http://www.transgen.de/fragen-und-antworten/996.gentechnisch-veraenderte-tiere-fragen-antworten.html>
<http://www.transgen.de/tiere/673.gentechnisch-veraenderte-tiere-medizin.html>
<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=57990>
<https://ptaforum.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=10681>
https://www.aphis.usda.gov/animal_health/emergingissues/downloads/animal_pharming.pdf
https://epub.ub.uni-muenchen.de/18015/1/Feldmann_18015.pdf
https://books.google.ch/books?id=3ictDAAAQBAJ&pg=PA10&lpg=PA10&dq=molecular+pharming+roche&source=bl&ots=5kTfaE7TPZ&sig=SKiAFTDAD8u2yv0Ufr1Uz0_qgCQ&hl=de&sa=X&ved=0ahUKEWjDnun1zfPYAhVrCsAKHc9gAfsQ6AEIbDAM#v=onepage&q=molecular%20pharming%20roche&f=false
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0ahUKEwi08b_7vtXaAhXMsKQKHR2tDWYQFghMMAM&url=https%3A%2F%2Fwww.springer.com%2Fcd%2Fcontent%2Fdocument%2Fcd_downloaddocument%2F9783540857921-c1.pdf%3FSGWID%3D0-0-45-612905-p173841657&usg=AOvVaw1snzb8aP0iX_q18oG76tQG
<https://www.fraunhofer.de/de/presse/presseinformationen/2009/09/HIVSchutzausPflanzen.html>
https://www.ime.fraunhofer.de/de/presse_medien1/Medikamente_aus_pflanzen.html
https://www.ime.fraunhofer.de/de/Forschungsbereiche/geschaftsfelder_MB/integrierte_produktionsplattformen/pharmaplanta.html
<https://pharming.weebly.com/pros-and-cons.html>
<https://de.slideshare.net/bharathichellam/molecular-pharming-69939840>
<https://de.slideshare.net/urwithnirmal/molecular-farming>
<https://de.slideshare.net/watashiwasanelle/molecular-pharming>
<https://prezi.com/lv-1t4iuby8v/gene-pharming/>
<https://prezi.com/hieufuh1doh3/gene-pharming/>
<https://www.gesundheitsindustrie-bw.de/de/fachbeitrag/aktuell/zellkulturtechnik-hamsterzellen-und-die-herstellung-von-biopharmazeutika/>
<https://de.wikipedia.org/wiki/CHO-Zellen>
https://de.wikipedia.org/wiki/Monoklonaler_Antikörper
<https://de.wikipedia.org/wiki/Interferone>
<https://www.roche.com/de/products/product-details.htm?productId=1c3a82f3-ba8c-48d3-8ab0-dc7bda8e08d0>

Image Sources

Images from the chapter „technology“:

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0ahUKEwi08b_7vtXaAhXMsKQKHR2tDWYQFghMMAM&url=https%3A%2F%2Fwww.springer.com%2Fcd%2Fcontent%2Fdocument%2Fcd%2Fdownloaddocument%2F9783540857921-c1.pdf%3FSGWID%3D0-0-45-612905-

Images from the chapter „interview“:

Roche intern media server. No public access available.

Images from the chapter „discussion“:

<https://pbmo.files.wordpress.com/2013/03/pharming.png?w=1400>

http://batampop.com/wp-content/uploads/2017/10/17392379_304-1.jpg

Complete Interview

Frage:

Eine kurze Frage zum Anfang. Sie haben als Mailkürzel „Head of Biotechnologies“. Was bedeutet das?

Antwort:

Ich bin der Produktionsleiter. Ich leite die Produktionsabteilung, wo alle Leute angesiedelt sind, die die ganze Produktion durchführen.

Frage:

Also alles, was mit Wirkstoffherstellung und Biotech zu tun hat.

Antwort:

Korrekt. Hier am Standort quasi.

Frage:

Sie haben aber vorher gesagt, dass die alten Anlagen keine Biotech sind.

Antwort:

Die, die ich vorn gezeigt habe, sind keine Biotech mehr. Da ist Bau50. Die anderen Bauten da sind klassische Chemie. Die sind nicht in meiner Verantwortung. Dafür ist eine andere Produktionsleitung verantwortlich. Wir sind aufgetrennt in verschiedene Technologien. Bei mir ist nicht nur diese Fabrik, wir haben auch eine zweite – Bau 91, in der wir auch Wirkstoffe herstellen – Konjugate. Wir konjugieren Antikörper mit Toxinen und wir haben ein neues Projekt - eine kleinere Version dieser Anlage, mit Materialien wie Plastiktüten, die einmal verwendet und dann weggeworfen werden. Das ist ein neues Konzept: Wegwerfanlage. Das nennt sich single-use. So wie auch die Medizin irgendwann von mehrfach- auf single-use Spritzen gegangen ist, um auch der ganzen Problematik von den Verschleppungen entgegenzuwirken, hat man auch hier in der Produktion den gleichen Weg eingeschlagen.

Frage:

Bei der Recherche habe ich gelesen, dass in diesen Anlagen oft das CHO-Prinzip verwendet wird. Dann gibt es auch andere – mit Pilzen oder Hefen. Was machen Sie hauptsächlich bei der Roche?

Antwort:

97% bis 98% unserer Produkte werden mit CHO-Zellen produziert. Es sind ja verschiedene Wirtsorganismen, die man verwendet in der Biotechnologie. Es können Bakterien sein, E. coli, da haben wir ein paar Produkte, aber immer weniger. Das E. coli hat viele Vorteile: Es kann schnell wachsen, es ist also ein schneller Produktionsprozess und ist relativ günstig. Es braucht ein wenig Salz und Zucker, dann kann man schon E. coli wachsen lassen und damit Eiweiss produzieren. Dasselbe gilt für Hefe: Ist auch relativ einfach, wird ja auch überall bei Lebensmitteln eingesetzt. Es kann auch Medikamentenherstellung sein. Die zwei Organismen unterscheiden sich jedoch wesentlich von CHO-Zellen in der Qualität des Produkts, das man damit bildet. Wir haben nicht nur, also die Eiweisse bestehen ja aus Aminosäuren, die in Tausenden gekettet sind. Es gibt auch chemische Modifikationen des Moleküls. Was hier sehr wichtig und relevant ist, sind die Zuckerreste, die man da auch an den Wirkstoffproteinen, am Eiweiss anhängt. Die Zuckerreste sind öfters für die Wirkung und Toxizität verantwortlich; ob es dagegen eine Immunantwort gibt und auch für die Verweilzeit im Körper. Sie also sehr relevant für die Wirkung des Moleküls. In Bakterien gibt es sie nicht, und in Hefe werden sie ganz anders gemacht, als in CHO-Zellen, die dem menschlichen Körper sehr nah sind. Die CHO-Zelle ist die Zelle, die am nächsten zur menschlichen Zelle steht. Und alle Medikamenten, die man damit produziert, haben eine grössere Wahrscheinlichkeit, dass sie dem menschlichen Eiweiss ähnlich oder sogar gleich sind und somit mit all ihren Vorteilen keine Immunantwort erzeugen und nicht abgestossen werden. Sie haben auch eine bessere Verweilzeit im Körper, sodass sie ihre Wirkung auch ausüben können und nicht direkt aus den Blutbahnen eliminiert werden.

Frage:

Sie sprechen von 97-98%. Ist das nur auf BT bezogen oder auf die gesamte Wirkstoffproduktion von Roche?

Antwort:

Das ist die Gesamtproduktion der BT. Also sehr gross. Chemieproduktion macht immer noch einen gewissen Teil aus, ist über die Jahre bei Roche ein bisschen kleiner geworden, ist aber immer noch signifikant. Also wir reden noch immer von ca. 20%. Bei E. coli sind es sehr wenige Prozente, Hefe haben wir gar nicht, und der Rest, also 95% und mehr, sind CHO-Technologie. Die Tatsache ist, dass wir hauptsächlich monoklonale Antikörper produzieren, und das benötigt auch eine CHO-Plattform. Es ist bei E.coli so, es kann für gewisse Medikamente gut funktionieren, für die die Zuckerreste nicht so wichtig sind, und es gibt Beispiele von Molekülen, bei denen das nicht der Fall ist: Interferon z.B., Wachstumshormon, das man durchaus mit E. coli produzieren kann, weil sie nicht modifiziert werden, also keine Zuckerreste hingekriegt werden.

Frage:

Die synthetische Produktion in einem Fermenter ist deutlich kostengünstiger als die chem. Produktion. Stimmt das so?

Antwort:

Für Eiweisse auf jeden Fall. Es gibt chemische Reaktionen, die es erlauben, kleine Proteine zu synthetisieren. Dabei hängt man die Aminosäuren den Ketten an, ähnlich wie in der Biotechnologie. Dies ist aber limitiert auf Peptide-Synthese in der Grösse von 40-50 Aminosäuren. Bei deutlich grösseren Eiweissen, z.B. Antikörpern, die aus mehreren tausenden Aminosäure bestehen, lohnt sich eine chem. Synthese nicht mehr. Grundsätzlich lässt sich sagen, dass ab einer Länge von 50 Aminosäuren nicht mehr die chem., sondern die Biotechnologische Produktion angewendet wird. Das ist da eine ziemlich exakte Grenze.

Frage:

Kommen wir mal aufs Gene Pharming zu sprechen. Eine der grössten Vorteile sollen die Produktionskosten sein, jedoch werden z.Z. noch Unmengen an Gelder von der Forschung benötigt. Rentiert es sich da überhaupt die Mehrkosten der Forschung zu übernehmen um dann einen Bruchteil davon in der Produktion einzusparen?

Antwort:

Ja das muss sich natürlich lohnen, wenn man in ein neues Gebiet geht. Man sieht auch bei den grossen BT-Firmen wie Roche, Novartis etc. keine grossen Versuche im Gene Pharming. Dieser Weg wird von der BT-Industrie aus verschiedenen Gründen nicht genommen. Die meisten werden weiterhin Bioreaktoren verwenden.

idealerweise hat man natürlich mit dem GP weniger Kosten, da man ein Tier hat, das das Produkt über z.B. die Milch ausscheidet. Man stellt sich das so einfach vor, dass das Tier einfach auf der Weide sein kann und man es am Abend melken kann und so das Produkt bekommt. Das ist bei weitem nicht so einfach:

1. Müssen diese transgenen Organismen erst generiert werden und die Proteinexpression muss stabil genug sein, was schwierig zu erreichen ist, da die Zellen des Organismus diesen „Mehraufwand“ umgehen wollen. Die Zellen probieren die Gensequenzen zu eliminieren, sodass sie nicht mehr abgelesen und exprimiert werden. Und all das zu erreichen und über mehrere Generationen aufrecht zu erhalten ist sehr schwierig. Dies ist die grösste technische Hürde.
2. Transgene Organismen (Tiere & Pflanzen) können per Gesetzgebung nicht einfach in der Umwelt verweilen, da die Genmanipulation sich sonst in der Natur verbreiten kann. Die Organismen müssen also kontrolliert gehalten werden, was wiederum mit Mehrkosten verbunden ist.
3. Viele vergessen das. Die Moleküle sind sehr komplex und jede noch so kleine Veränderung oder Umwelteinfluss kann einen Einfluss auf die Qualität der Moleküle haben. Wenn ein Tier auf der Weide lebt, hat man viele unkontrollierbare Einflüsse, welche auf die Produktqualität Einfluss haben können. So gesehen müsste das Tier in einer weit kontrollierten Umgebung gehalten werden, dass es schon

beinahe in einem Bioreaktor lebt. Temperatur, Ernährung, Stresslevel, etc. muss alles konstant sein. So stellt sich die Frage, ob das im Tier wirklich einfacher sein soll als mithilfe einer Zellkultur im Bioreaktor. Dazu dürfen die Organismen auch nicht von Viren befallen werden. So ist es im Bioreaktor viel einfacher.

Frage:

Sind Schweizer Firmen in der Forschung im Bereich Gene Pharming durch die Gesetzgebung benachteiligt?

Antwort:

Es ist allgemein kein grosser BT-Player im Bereich GP tätig, es gibt ja auch nur eine Handvoll Produkte auf dem Markt. Das liegt aber an verschiedenen Gründen. Die Gesetzgebung, die Schweizer Gesetzgebung hat dabei kaum Auswirkung auf die Forschung der CH-Firmen, da diese global sind, ist kaum ein nennenswerter Grund. Da die Gesetze aus logischen Gründen da sind, ist es sehr sinnvoll diese Kontrolle durch den Staat zu haben. Vielmehr sind die Vorteile des GP nicht wirklich erkennbar und man sieht momentan aus Sicht der Firmen auch mehr Nachteile als Vorteile. U.a. kann die angeblich günstigere Produktion dazu führen, dass die zuverlässige Produktqualität nachlässt und die Einhaltung von Standards erschwert wird. Daher müssen Moleküle momentan noch relativ simpel sein um durch GP produziert zu werden. Grössere wie Antikörper, das wäre zu aufwendig.

Frage:

Sind diese Gründe bei den Tieren und Pflanzen ähnlich?

Antwort:

Pflanzenzellen sind natürlich ganz anders als menschliche Zellen. Die vorher erwähnten Zuckermodifikationen sind da komplett unterschiedlich. Wir haben da Zucker die extrem immunogen sind, d.h. wenn man Eiweisse in Pflanzen Produziert, werden die relativ schnell vom Körper abgestossen. Pflanzenzellen sind da noch fast weiter von Mensch. Zellen weg, als Bakterien. Es gibt viele Versuche, u.a. bei Impfstoffen, da die generierte Immunantwort ja erwünscht ist. deswegen werden auch schon mehrere Impfstoffe mithilfe transgener Organismen oder auch Hefe hergestellt. Aber die meisten BT-Wirkstoffe sind Antikörper und da möchte man natürlich nicht, dass diese abgestossen werden.

Frage:

Es herrscht eine eher ablehnende Haltung der Gesellschaft gegenüber Genmanipulation. Ich denke, dass Gene Pharming da auch eher kritisch betrachtet wird. Kann es daher zu einer Ablehnung der Produkte von der Gesellschaft kommen?

Antwort:

Die „klassische“ BT im Bioreaktor, in der ja auch in die Gene eingegriffen wird, ist weitestgehend akzeptiert. Ob GP im gleichen Masse akzeptiert wird, ist da die Frage. Es ist auf jeden Fall nicht der Grund, warum wir nicht auf GP setzen. Man sieht jedoch ganz klar, dass Genmanipulation in der Lebensmittelindustrie von der Bevölkerung abgelehnt wird. Da werden allerdings bereits bestehende Produkte ersetzt. Bei Medikamenten ist das ganz anders. Jedoch kann ich nicht sagen, ob eine Ablehnung gegenüber GP aus ethischen Gründen vorhanden ist. Es ist auch auf keinen Fall abschreckend für die Forschung.

Frage:

Brauchte den die Medikamentensynthese im Bioreaktor eine gewisse Zeit, bis sie akzeptiert war, oder gab es da nie Bedenken?

Antwort:

Ich kann mir nicht vorstellen, dass das auf Ablehnung gestossen ist. Einige Medikamente die jetzt rekombinant hergestellt werden, wurden früher natürlich hergestellt. Man konnte einige Wirkstoffe z.B. aus Tieren extrahieren (Blut). Das führte aber dazu, dass man auch Viren und Krankheiten damit

übertragen kann. So gesehen hat man durch die rekombinante Herstellung mittels Zellkulturen und der dadurch gewonnenen Kontrolle dieses Risiko gemindert. So war das eine Erleichterung für den Patienten. Da auch die Gewinnung bisher unentdeckter Wirkstoffe möglich wurde, gab es mehr Vorteile als Nachteile, die für die rekombinante Herstellung sprachen. Es ist also verständlich, dass keine grosse Ablehnung herrschte. Man hat ja auch einen ersichtlichen Vorteil für den Patienten, nicht wie bei Genmanipulierten Lebensmitteln, bei denen der einzige Vorteil die niedrigeren Kosten sind.

Frage:

Im Jahre 2000 waren ca. 20 GP-Medikamente in der Entwicklung, dann kamen 2008 und 2010 die bisher einzigen Produkte auf den Markt, seitdem tut sich nicht mehr viel. Würden sie das eher als branchenüblich oder stagnierend bezeichnen?

Antwort:

Dass so viele Entwicklungsprojekte abgebrochen werden, ist im BT üblich. Man hat eine „failure-rate“ von ca. 80%. Da spielen die verwendete Technik, die Finanzen, die Produktqualität und die Zuverlässigkeit des Prozesses eine Rolle.

Frage:

Gibt es Länder, die eher daran interessiert sind, GP zu fördern?

Antwort:

Es kann schon sein. Ich sehe da aber keinen grossen Unterschied, denn, wenn man die Standorte von GP-Produktion/Forschung anschaut, unterscheiden die sich nicht gross von den Standorten der klassischen BT. Das hängt also eher damit zusammen. Es ist auch viel von den lokalen Hochschulen abhängig, ob die gerade an dem Thema forschen.

Da auch wieder der Unterschied zwischen Lebensmittel und Pharma. In der Lebensmittelindustrie gibt es ganz unterschiedliche Gesetze, bei Medikamenten kaum.

Frage:

Denken Sie, dass GP eine grosse Zukunft hat und, wenn ja, aus welchen Gründen?

Antwort:

Ich sehe jetzt keine grosse Entwicklung in dem Bereich, daher auch kein grosses Potenzial und eine eher bescheidene Zukunft. Es muss sich halt noch beweisen. Und der einzige Pluspunkt sind die Produktionskosten. Aber man muss trotzdem die Qualität garantieren, was z.Z. die grosse Hürde ist. Sobald dies erreicht wird und die Kosten dann tatsächlich kleiner sind, dann hat es eine Zukunft. Es benötigt also auf jeden Fall noch einen grossen Durchbruch, denn ich momentan noch nicht kommen sehe. Es ist also sehr schwierig das Potenzial zu beurteilen.

Frage:

Angenommen der Durchbruch würde kommen, wie aufwendig wäre es einen Wechsel hin zum GP in der Produktion zu machen? Und inwiefern ist dieser fliegend möglich?

Antwort:

Eine laufende Produktion ist extrem schwierig einfach so zu wechseln. Die Produktionsverfahren sind registriert bei den Behörden und von ihnen genehmigt, weil eben die Qualität vom Produkt im Vordergrund steht. Man muss also erst beweisen, dass die Qualität die Gleiche ist. Schon kleinste Änderungen bedeuten, dass man neue klinische Studien machen muss. Wir sprechen da also von einem Zeitraum von fünf Jahren um ein Produkt in die Produktion zu implementieren, und davor muss es erst noch entwickelt werden. All das zum Wohle des Patienten. Der einzig ersichtliche Weg für mich, ist dass man neue Medikamente mit den neuen Technologien entwickelt. Auch das dauert dann mehrere Jahre. Wenn es also einen Durchbruch gäbe, bräuchte es noch mindestens 10 Jahre, bis man mit GP im grossen Stil kommerziell produzieren kann.

Frage:

Man sieht ein grosses Potenzial in der Impfstoffherstellung mithilfe von Tabakpflanzen. Wissen sie da was dazu?

Antwort:

Ich bin da nicht besonders gut informiert, weiss aber, dass es wie vorhin schon gesagt eine Möglichkeit ist, Impfstoffe aus Pflanzen zu gewinnen. Allein deswegen sind sie schon sehr interessant. Ob sie jetzt kostengünstiger sind, kann ich jetzt nicht sagen. Aber Potenzial ist bei so etwas immer vorhanden. Ein grosser Vorteil ist natürlich die vereinfachte Haltung/Zucht, jedoch waren sie von der Ausbeutung bisher nicht konkurrenzfähig. Aber auch da kann es einen grossen Durchbruch geben.

Frage:

Kann man die Technologien, die in der BT verwendet werden um Zellen für im Bioreaktor zu manipulieren auch im GP anwenden?

Antwort:

Ja, die Technologien kann man verwenden. Im Prinzip ist es ja dieselbe Aufgabe. Es geht ja darum die Gene in der Zelle auf den Chromosomen zu integrieren. Es gibt sogenannte Targeted-Integration-Technologien, die man auch für die Entwicklung transgener Organismen verwenden kann. Es gibt da auch verschiedene Arten ein transgenes Tier zu entwickeln. Man kann da schon auf Embryonaler Ebene anfangen, was am einfachsten ist und wo man die grösste Chance hat, das ganze Tier zu exprimieren. Wenn ein Tier schon entwickelt ist, dann ähnelt die Technologie eher denen der Gentherapie, da man versucht eine schon entwickelte Genbasis zu verändern. Da verwendet man dann Viren als Vektoren, die sich dann in unser Erbgut integrieren.

Frage:

Hat die klassische Bioreaktorproduktion noch grosses Potenzial, oder macht man sich auf die Suche nach alternativen?

Antwort:

Momentan geht die Entwicklung weiter in Richtung Bioreaktionen, auch hauptsächlich mit CHO als Zelllinie. Es gibt aber Veränderungen in den Expressionssystemen und in der Prozessführung. Man entwickelt sich von einer immer wiederkehrenden Produktion zu einer kontinuierlichen Produktion. Und auch die Ausbeutungen steigen immer noch rasant. Man hat in den letzten 10 Jahren eine Verzwanzigfachung erreicht und es geht noch immer weiter. Bioreaktortechnologie ist also noch lange nicht ausgeschöpft. Und das GP hat da Natürlich auch grosse Probleme mit der rasanten Entwicklung mitzuhalten, wenn wir in der BRT keine Entwicklungen mehr hätten wäre das viel einfacher.

Frage:

d.h. man kann durch die Fortschritte der BT immer weiter ins Detail schauen und bereits bestehende Produktionen verbessern.

Antwort:

Genau man baut auf bereits bestehenden Technologien auf. Es gibt da also wirklich überhaupt keinen Trend, die Basistechnologie zu wechseln.

Frage:

2010 kam das letzte GP-Medikament auf den Markt und Beiträge von Hochschulen oder Firmen stammen aus den 90er und 00er Jahren. Aber Zeitschriften berichten erst seit knapp 5 Jahren übers GP. Wie muss man das einschätzen?

Antwort:

Das liegt wohl daran, dass die grosse Aufmerksamkeit erst damit geweckt wurde, als Medikamente auf den Markt kamen und auch erste Erfahrungen damit gemacht wurden. Vorher war das Thema eher für

die Basisforschung interessant und mittlerweile für die Anwender. Für die Öffentlichkeit wird ein Thema auch erst real, wenn es auf den Markt kommt.