



Laura Bassi Centres of Expertise - PlantBioP



Bayer CropScience

Pflanzen Generierte Biopharmazeutika (PlantBioP)

Laura Bassi Centre of Expertise

Herta Steinkellner

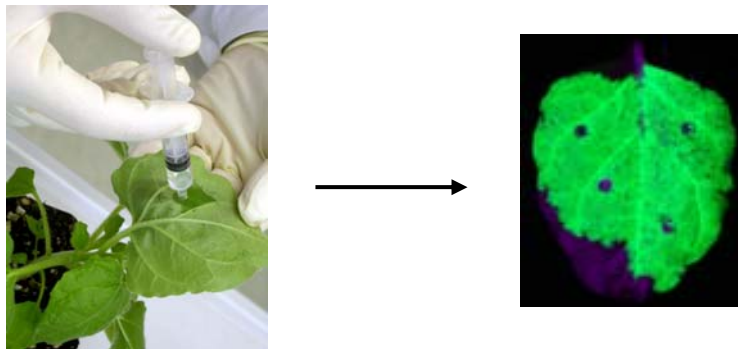


Herta Steinkellner war mit Ihrer Projekteinreichung PlantBioP erfolgreich und ist Leiterin eines von acht geförderten Laura Bassi Centres of Expertise.

Rekombinante Proteine, wie zum Beispiel monoklonale Antikörper, gehören zur Erfolgsstory der modernen Medikamententwicklung. Derzeit sind etwa 150 solcher Biopharmazeutika mit einem Marktwert von über 50 Milliarden Euro zugelassen, mit einer jährlichen Wachstumsrate von 10-20 %. Die derzeitigen Produktionskapazitäten, die hauptsächlich auf tierischen Zellen basieren, reichen bei weitem nicht aus um der ansteigenden Nachfrage gerecht zu werden. Zusätzlich stellen diese kostenintensiven Verfahren eine immense Hürde für eine globale Verabreichung dieser Medikamente dar.

Im bewilligten Laura Bassi (LB) Zentrum werden neue Wege zur Herstellung von Biopharmazeutika beschritten. Die beiden großen Ziele des Zentrums sind kostengünstige Herstellung solcher Arzneimittel und Erhöhung ihrer therapeutischen Wirksamkeit durch das Anheften optimierter Zuckerstrukturen. Dies soll durch ein auf Pflanzen basierendes Herstellungsverfahren erreicht werden.

Eine wesentliche Voraussetzung zur erfolgreichen Umsetzung der Ziele ist einerseits ein kürzlich entwickeltes extrem effizientes Expressionssystem in Pflanzen (magnicon[®]: [Marillonnet et al., 2005](#)), und andererseits die Herstellung von sogenannten Glyko-Mutanten in Pflanzen durch unsere Arbeitsgruppe, welche die Produktion therapeutischer Proteine mit erhöhter Wirksamkeit ermöglichen ([Strasser et al., 2008](#), [Strasser et al., 2009](#)). Die effiziente Erzeugung von verschiedenen Glyko-Varianten therapeutisch wertvoller Proteine und die Untersuchung deren biologischer bzw. pharmakologischer Wirkung stellen die Kernaufgabe des LB Zentrums dar.



Schematische Darstellung des im LB Zentrum verwendeten Expressionssystems magnicon[®]:
 (a) Bakteriensuspensionen, die geeignete Gen-Konstrukte tragen werden via „Agroinfiltration“ in Pflanzen gespritzt (in diesem Fall das Modellprotein green fluorescent protein, GFP).
 (b) Die Expression von hohen Mengen GFP erfolgt bereits wenige Tage nach der Infiltration (grün leuchtend).

Die Glykosylierung, das Anheften von Zuckerresten, ist eine der wichtigsten Proteinmodifikationen wobei diese vielfältig ausfallen kann. Serumproteine tragen komplizierte Zuckerstrukturen, deren biologische Rolle bis heute meist unbekannt ist. Sicher ist jedoch, dass bestimmte Zuckerstrukturen die Wirksamkeit eines Proteins erheblich erhöhen können und damit eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von Arzneimitteln spielen. Da es mit herkömmlichen Herstellungsverfahren nahezu unmöglich ist Proteine mit homogenen Zuckerstrukturen zu erzeugen (sie tragen immer eine Mischung), werden oft Produkte generiert, die nicht die optimale therapeutische Wirkung zeigen. Pflanzen hingegen erzeugen von Natur aus ein homogeneres Glykosylierungsmuster. Obendrein lässt sich dieses Muster in gewünschte Richtungen verändern, wie kürzlich in unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden konnte ([Strasser et al., 2008](#), [Strasser et al., 2009](#)).

Konkret werden im LB Zentrum verschiedene Tabak Mutanten generiert, in denen therapeutisch relevante Proteine mit bestimmten Zuckerstrukturen erzeugt werden können. Das ermöglicht uns, deren Auswirkung auf die biologische Aktivität des Proteins zu bestimmen um so die aktivste Form eines Wirkstoffes zu erzeugen. Kernstück dabei ist die Rekonstruktion des Sialinsäure Biosyntheseweges in Pflanzen. Protein-Sialylierung ist die komplexeste Form der Säuger Glykosylierung und spielt bei der *in vivo* Aktivität vieler Proteine eine bedeutende Rolle. Als Endresultat erwarten wir uns die Etablierung eines Verfahrens, das die effiziente Herstellung hochaktiver Biopharmazeutika erzielt durch ein maßgeschneidertes Glykosylierungsprofil ermöglicht.

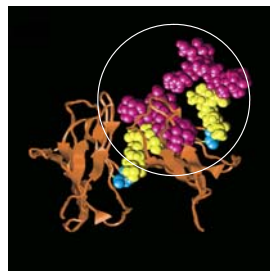


Als Kooperationspartner im Zentrum fungieren einerseits der an der BOKU tätige weltweit anerkannte Glykobiologe **Friedrich Altmann** (Department für Chemie) und das global agierende pharmazeutische Unternehmen **BAYER** (Gent, Belgien). Die Beteiligung der hoch kompetenten Partner garantiert eine erfolgreiche Umsetzung des Projektes und deren Überführung in einen industriellen Maßstab.

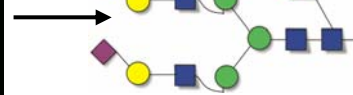
Kernstück des Zentrums ist eine in planta Protein-Sialylierung. Um dies zu erreichen ist der Transfer eines gesamten Säuger-Biosyntheseweges in die Pflanze notwendig.



Modellpflanze: *Nicotiana benthamiana*



Glykosyliertes Modelprotein



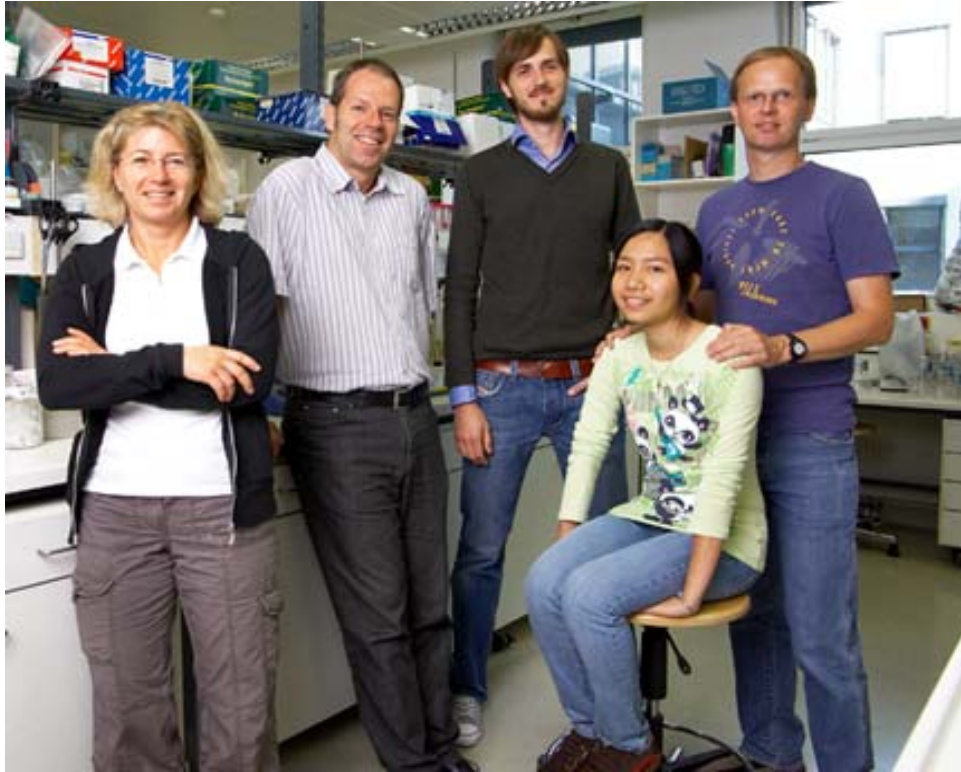
detaillierte Zuckerstruktur
(Sialinsäure: lila Rauten)



Gruppe Steinkellner (v.l.n.r.):
Andreas Loos (vorne), Herta Steinkellner, Jakub Jez, Alexandra Castilho, Pia Gatteringer



Laura Bassi Centres of Expertise - PlantBioP



Gruppe Altmann (v.l.n.r.):

Karin Polascek, Friedrich Altman, Johannes Stadlmann, Yen Nguyen, Tommi Dalik

Kontakt

Ao.Univ.Prof.ⁱⁿ DIⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Herta Steinkellner, Department für Angewandte Genetik und Zellbiologie,
Muthgasse 18, 1190 Wien, +43 1 36006-6700, herta.steinkellner@boku.ac.at

Fotos: Haroun Moalla

Laura Bassi Centres of Expertise

Eine Aktion von w-fORTE ist die Förderung von "Laura Bassi Centres of Expertise", in denen hochwertige, anwendungsorientierte Grundlagenforschung mit nationalen und internationalen Partnern aus der Industrie und Forschung ermöglicht werden soll. Die Förderungsaktion soll die Chancengleichheit von Frauen in der kooperativen Forschung verbessern, exzellente Forschungsleistungen sichtbar machen und neue Karriereoptionen für alle ForschungsmitarbeiterInnen der "Laura Bassi Centres of Expertise" eröffnen.

Link

<http://www.w-forte.at/de/laura-bassi/>