

Onderzoekers zijn er al jaren mee bezig en binnenkort komen ze misschien werkelijk op de markt. Vaccins, antilichamen, hormonen en enzymen die kunstmatig zijn geproduceerd in planten. Een nieuwe uitdaging voor de glastuinbouw?

TELEN VOOR MEDISCHE WETENSCHAP

Door Eveline Thoenes

Insuline voor suikerpatiënten wordt gemaakt in bacteriën en het vaccin tegen de seizoensgriep in kippeneieren. Maar daar komt misschien in de nabije toekomst verandering in. "Planten zijn zeer geschikt voor het kunstmatig produceren van zogenaamde 'therapeutische eiwitten': complexe moleculen die bepaalde ziekten kunnen verhelpen of voorkomen," zegt professor Dirk Bosch, groepsleider Metabolic Regulation bij Plant Research International in Wageningen. "Voorbeelden daarvan zijn hormonen als insuline, antilichamen tegen kanker of reuma, cerebrosidase-enzymen tegen de ziekte van Gaucher en vaccins ter preventie van allerlei ziekten." Deze stoffen zijn allemaal te groot en ingewikkeld om ze chemisch te kunnen produceren. Je hebt daar levende cellen voor nodig. Plantencellen bijvoorbeeld.

Veilige medicijnen

Momenteel worden zulke medicijnen gemaakt door genetisch gemodificeerde micro-organismen of in celcultures van zoogdiercellen. "Het probleem bij micro-organismen is dat die een andere machine-

rie hebben om stoffen te produceren dan wijzelf, waardoor sommige moleculen anders worden gemaakt of helemaal niet kunnen worden geproduceerd," vertelt Bosch. "Bij zoogdiercellen daarentegen is er weer het risico dat ze besmet kunnen raken met zoogdiervirussen, waar ook wij vatbaar voor zijn en die dus een reëel gevaar kunnen vormen als ze in het eindproduct terecht komen." Het voordeel van planten is volgens hem dat ze enerzijds complexe moleculen kunnen maken op vergelijkbare wijze als in ons eigen lichaam gebeurt en dat ze anderzijds niet besmet kunnen raken met virussen die voor mensen gevaarlijk zijn.

Bosch: "Daarnaast is de productie in plantenweefsel ook veel goedkoper. Je hebt geen dure groeireactor nodig en geen speciaal voedingsmedium waar die cellen van leven. Je kunt de planten gewoon op de reguliere manier telen in kassen en dan de gewenste stof eruit zuiveren."

Genetische modificatie

De standaard manier om eiwitten te produceren is door genetische modificatie. Dat houdt in dat het gen dat de code bevat



Niet planten, maar virussen transgeen maken.

voor de productie van het eiwit, wordt ingebouwd in levende cellen, van bijvoorbeeld gist of hamsters. Eind jaren tachtig werd voor het eerst aangetoond dat je zo ook in planten zulke stoffen kunt produceren. De groep van Bosch probeert uit te vinden met welke genetische aanpassingen je in planten antilichamen van optimale kwaliteit kan maken. "De antilichamen die wij gebruiken, kunnen kankercellen herkennen en helpen bestrijden, maar bij het onderzoek gaat het ons voornamelijk om het principe erachter en niet om de toepassing. Veel van deze eiwitten zijn namelijk glyco-proteïnen, wat betekent dat de cel er tijdens de productie een suikergroep aan vastmaakt. Maar planten 'besuikeren' hun eiwitten anders dan mensen. Wij onderzoeken hoe je een plant dat op de 'menselijke' manier kan laten doen. Het frappante is dat het voor de planten zelf weinig uitmaakt, die zijn nogal flexibel. Dat is nog een groot voordeel van de plant als productieplatform."

Nuttige virussen

Een heel andere methode om planten een bepaald eiwit te laten maken is door niet



Verskillende risicotests in laatste fase.

de plant zelf genetisch te modificeren, maar dat te doen bij een plantenvirus waarvoor de plant gevoelig is. Die zet dan de plant tijdens de infectie automatisch aan tot productie van het gewenste eiwit. Voordeel is dat je dan geen transgene planten nodig hebt, die namelijk moeilijker te maken zijn dan de zogenoemde 'virale vectoren' (transgene plantenvirussen). Een andere afdeling binnen Wageningen UR is hier al een tijd mee bezig. Dit voorjaar zijn ze begonnen met een nieuw onderzoek in het kader van een groot EU-project onder de naam PLAPROVA ("plant production of vaccines"). Richard Kormelink van de vakgroep Virologie: "Het doel is een nieuwe manier van vaccinproductie in planten te verfijnen. Het is al bewezen dat het werkt, maar nu willen we laten zien dat je het ook echt kan toepassen." Hiervoor willen ze met de nieuwe techniek vooral vaccins produceren tegen ziekten waarvoor nog helemaal geen of nauwelijks goede vaccins bestaan, zodat ze niet hoeven concurreren met goedgekeurde procedés. Kormelink legt uit: "Officiële goedkeuring van zo'n nieuwe productielijn kost honderden miljoenen dollars, want je moet uitgebreid aantonen dat het veilig is. Dus bedrijven stappen niet snel over op nieuwe methoden als ze er al eentje hebben die werkt."

Het bijzondere aan de nieuwe techniek die ze bij Virologie uitwerken is, dat ze niet alleen een virus gebruiken als 'vector' om het gen in de plant te brengen, maar daar-

naast nog het 'jasje' van een tweede virus inzetten als 'carrier', om mooie compacte en stabiele vaccin-deeltjes te vormen die makkelijk uit de plant te isoleren zijn. Voor de vector en de carrier gebruiken ze twee verschillende virussen die oorspronkelijk de vignaboon infecteerden, maar die ook functioneren in verschillende modelplanten van de nachtschadefamilie, waaronder de tabaksplant. Ook werken ze met een tweede carrier op basis van een knollenmozaïekvirus.

Kormelink legt uit waarom ze hun proeven in tabaksplanten doen: "Met deze plant zijn wij heel bekend omdat wij er vele virologische studies mee uitvoeren. Als dat eenmaal werkt, kunnen later andere planten worden gebruikt voor de werkelijke productie, waarbij fabrikanten bij hun keus erop zullen letten welke gifstoffen of allergenen in bepaalde planten voorkomen en in sommige gevallen bewust dienen te worden gemeden."

Het huidige EU-project is een samenwerking met verschillende Europese en Russische partners, die onder meer gaan toetsen of het gemaakte vaccin in proefdieren ook werkelijk een immunoreactie teweegbrengt.

Nederlandse teeltexpertise

Een van de dingen waar binnenkort naar moet worden gekeken is hoe je zulke planten op grote schaal zou kunnen telen. Bosch: "Dat zou moeten gebeuren onder zeer goed gecontroleerde productiecondi-

'Mos en eendenkroos'

Verschillende biotech-bedrijven zijn al een heel eind met onderzoek naar de productie van medicijn-eiwitten in planten. Daarvoor worden zeer uiteenlopende soorten gebruikt:

- Protalix (Israël): wortelcelcultures voor cerebrosidase-enzym tegen ziekte van Gaucher.
- Bayer (Duitsland/België): tabaksplanten voor antilichamen tegen kanker.
- Sembiosys (Canada): saffloer (ofwel verfdistel) voor insuline tegen suikerziekte.
- Biolex (VS): eendenkroos voor interferon tegen chronische hepatitis C.
- Greenovation (Duitsland): mos voor antilichamen tegen kanker.

ties, zoals in gesloten kassen, om ervoor te zorgen dat er niets in je medicijn komt wat er niet thuis hoort en om tegelijkertijd transgenen binnen te houden."

Internationale farmaciebedrijven zouden volgens Bosch op termijn wel eens interesse kunnen hebben in de Nederlandse expertise op het gebied van teeltoptimalisering, kassenbouw en -ontwerp en gesloten teeltsystemen. Kassenbouwers denken hier volgens hem nog niet echt aan, omdat deze toepassing bij de meesten nog volkomen onbekend is. Maar Bosch denkt dat het niet al te lang zal duren voordat we de eerste plant-geproduceerde therapeutische eiwitten op de markt zullen zien verschijnen. "Het speelt al heel lang in de onderzoekswereld en nu zijn verschillende risicotests in hun laatste fase. De markt vraagt naar veilige medicijnen die betaalbaar zijn en planten bieden hiervoor een uitkomst." ●●●