

Transgene Pharma-Pflanzen:

Entwicklungsstand, Risiken, Kontrollversuche



Andreas Bauer
Januar 2006

*“...we should be concerned about the presence of a potentially toxic substance in food plants. After all, is this really so different from a conventional pharmaceutical or biopharmaceutical manufacturer packaging its pills in candy wrappers or flour bags or storing its compounds or production batches untended outside the perimeter fence?”
Nature Biotechnology, Februar 2004*

Die vorliegende Studie ist die erweiterte und aktualisierte Fassung einer Diplomarbeit im Fachbereich 11 „Ökologische Agrarwissenschaften“ der Universität Kassel

Erstbetreuer: Dr. Christian Schüler

Zweitbetreuer: Dr. Rüdiger Graß

Eingereicht im Juni 2005

1 Inhaltsverzeichnis

1 Inhaltsverzeichnis	3
1.1 Tabellenverzeichnis	6
1.2 Abbildungsverzeichnis	7
1.3 Abkürzungsverzeichnis	8
2 Ziel der Arbeit	9
3 Einleitung.....	10
4 Definitionen und technologische Grundlagen	12
4.1 Gentechnik in Industrie und Pharmazeutikaherstellung	12
4.2 Pharma-Pflanzen	12
4.3 Geschichte und Klassifikation	13
4.4 Pharmapflanzen-Technologie	14
4.4.1 Viren als Vektoren	15
4.4.2 Probleme transgener Viren.....	16
4.4.3 Chloroplastentransformation	16
4.4.4 Probleme der Chloroplastentransformation	17
4.5 Vergleich mit konventionellen Produktionssystemen	17
5 Pharmazeutika und Industrieenzyme aus gentechnisch veränderten Pflanzen.....	19
5.1 Antikörper und andere pharmazeutische Stoffe	19
5.2 Hormone	21
5.3 Impfstoffe	22
5.4 Industrielle Werkstoffe und Diagnostika	23
5.4.1 Verarbeitende Industrie	24
5.4.2 Pharmazeutikaherstellung und Labordiagnostik	25
6 Ökonomie	27
6.1 Pharma-Pflanzen: Die Akteure.....	27
6.1.1 Finanzierung des Sektors.....	28
6.1.2 Pharma-Planta.....	30
6.2 Pharmapflanzen - ein Zukunftsmarkt?	30
6.2.1 Mögliche Kostensenkungen durch „Pflanzen-Fabriken“	31
6.2.2 Elemente der Kostenreduzierung	31
6.2.3 Kostenvergleiche des „Gen-Farming“ mit anderen Herstellungsformen ...	32
6.2.4 Kritische Stimmen zur Kostensenkung	32
7 Pharma-Pflanzen auf dem Markt	34
7.1 Produktpipeline	34
7.2 Produkte auf dem Markt.....	35
8 Pflanzen als Fabriken?	37
8.1 Nahrungs- und Futterpflanzen als Medikamentenproduzenten.....	37
8.2 Vorteile von Nahrungs- und Futterpflanzen für die Nutzung als „Pharma- Fabriken“	38
9 Freisetzungen von Pharma-Pflanzen	40

9.1 Freisetzungen in den USA	40
9.1.1 Methode	41
9.1.2 Entwicklung	41
9.1.3 Transparenz	42
9.1.4 Freigesetzte Pflanzen.....	43
9.1.5 Benachrichtigung und Zulassung	44
9.1.6 Flächengröße	45
9.1.7 Firmen und andere Freisetzer	46
9.2 Freisetzungen in Kanada	46
9.2.1 Allgemeines.....	46
9.2.2 Pflanzen	47
9.3.3 Stoffe	48
9.3 Freisetzungen in Europa	49
9.3.1 Allgemeines.....	49
9.3.2 Freisetzungen in europäischen Staaten	49
9.3.3 Fläche.....	51
9.3.4 Stoffe	52
9.3.5 Pflanzen	53
9.4 Versuche in anderen Ländern.....	53
9.4.1 Weitere, nicht dokumentierte Versuche.....	53
9.4.2 Zukünftige Freisetzungsversuche in den Ländern des Südens	54
10 Regulation von Pharma-Pflanzen in den USA.....	55
10.1 Behörden	55
10.2 Regulation.....	56
10.3 Kritik am US-Regulationssystem.....	58
11 Ökologische Risiken	61
11.1 Faktoren für den Umfang von Umwelteffekten	61
11.1.1 Landverbrauch.....	61
11.1.2 Stoffart.....	62
11.1.3 Pflanzenart und Expressionshöhe	63
11.2 Ökologische Risiken.....	63
11.2.1 Auskreuzung und Verbreitung über Samen.....	63
11.2.2 Horizontaler Gentransfer	64
11.2.3 Invasivität	65
11.2.4 Effekte auf Boden und Bodenmikroorganismen	65
11.2.5 Effekte auf Tiere	67
11.2.5.1 Avidin	67
11.2.5.2 Aprotinin.....	68
11.3 Indirekte Effekte des Anbaus von Pharma-Pflanzen	69
12 Strategien zur Kontrolle von Pharma-Pflanzen.....	70
12.1 Biologische Methoden.....	71
12.1.1 Männliche Sterilität	71
12.1.2 Entfernung der männlichen Blütenstände.....	72

12.1.3 Chloroplastentransformation	73
12.1.4 Steriles Saatgut (Terminator-Technologie)	73
12.1.6 Gewebespezifische Promotoren.....	75
12.1.7 Apomixis.....	76
12.1.8 Kleistogamie.....	76
12.1.9 Weitere biologische Systeme	76
12.2 Physische Maßnahmen.....	77
12.2.1 Zonierung	77
12.2.2 Räumliche Trennung	78
12.2.3 Geschlossene Produktion.....	79
12.2.4 Zeitliche Trennung.....	79
12.3 Technische Methoden.....	80
12.3.1 Verbot von Nahrungs- und Futterpflanzen.....	80
12.3.2 Maschinen und Infrastruktur	80
13 Diskussion	82
13.1 Pharma-Pflanzen: Ökonomie der Zukunft?	82
13.2 Regulation von Pharma-Pflanzen	83
13.3 Ökologische Risiken.....	83
13.4 Kontrolle.....	84
13.5 Schlussfolgerungen.....	85
14 Zusammenfassung	86
15 Literatur- und Quellenverzeichnis	89

Anhang 1: Durchgeführte Freisetzungsversuche mit Pharmapflanzen in den USA

Anhang 2: Nicht durchgeführte Freisetzungsversuche mit Pharmapflanzen in den USA

Anhang 3: Freisetzungsversuche mit Pharmapflanzen in Kanada

Anhang 4: Freisetzungsversuche mit Pharmapflanzen in Europa

Anhang 5: Unternehmen und Institutionen des Pharmapflanzen-Sektors

1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Input- und Output-Eigenschaften bei transgenen Pflanzen	14
Tabelle 2: Vergleich der verschiedenen Produktionssysteme für rekombinante Substanzen	18
Tabelle 3: In transgenen Pflanzen erzeugte Proteine oder Enzyme; Stoffgruppen und mögliche Anwendungen	19
Tabelle 4: Antikörper und andere pharmazeutische Proteine und Enzyme, die in transgenen Pflanzen hergestellt werden	21
Tabelle 5: Hormone und Zytokine, die in Pharma-Pflanzen erzeugt wurden	22
Tabelle 6: Impfstoffproduktion in transgenen Pflanzen	23
Tabelle 7: Beispiele von industriellen Enzymen, die in transgenen Pflanzen exprimiert wurden	26
Tabelle 8: Staaten mit mehr als 10 erteilten Patenten auf Pharma-Pflanzen	28
Tabelle 9: Pharmazeutika aus transgenen Pflanzen in klinischen Versuchen	34
Tabelle 10: Kommerzialisierete Stoffe aus Pharma-Pflanzen.....	36
Tabelle 11: Vor- und Nachteile verschiedener Pflanzenarten für die Erzeugung von Biopharmazeutika	39
Tabelle 12: Neue Regelungen für Pharma-Pflanzen in den USA seit 2001	57
Tabelle 13: Mindestabstände für Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen 2002	58

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dokumentierte Freisetzungsversuche mit Pharmapflanzen in den USA, Kanada und Europa nach verwendeten Pflanzen ($\Sigma = 329$). (Quellen: JRC 2005, BVL 2005, CFIA 2005a, ISB 2005).....	38
Abbildung 2: Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA, Kanada und Europa, 1991 – 2005 (Quellen: ISB 2005, CFIA 2005a, BVL 2005, JRC 2005)	40
Abbildung 3: Freisetzungsversuche mit Pharmapflanzen in den USA (Quelle: ISB 2005)	42
Abbildung 4: Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA nach Kategorien (Quelle: ISB 2005).....	43
Abbildung 5: Freisetzungen mit Pharma-Pflanzen in den USA, verwendete Pflanzen (Quelle: ISB 2005)	44
Abbildung 6: Fläche für Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA, 1991 – 2005, z.T. keine Angaben vorhanden (Quelle: ISB 2005)	45
Abbildung 7: Anmelder von durchgeführten Freisetzungsversuchen mit Pharma-Pflanzen in den USA (Quelle: ISB 2005)	46
Abbildung 8: Freisetzungsversuche mit Pharmapflanzen in Kanada, 1994-2005 (Quelle: CFIA 2005a).....	47
Abbildung 9: Freisetzungsversuche im Bereich Molekulares Farming in Kanada 1998 – 2005; verwendete Pflanzen (Quelle: CFIA 2005a)	48
Abbildung 10: Kanada: Freisetzungen von Pharma-Pflanzen, nach Anwendungsgebiet (Quelle: CFIA: 2005a)	49
Abbildung 11: Versuche mit Pharma-Pflanzen in Europa (Quelle: BVL 2005, JRC 2005)	50
Abbildung 12: Fläche für Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in der EU, 1995 – 2005 (Quelle: BVL 2005, JRC 2005)	51
Abbildung 13: Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in Europa, nach Ländern (Quelle: BVL 2005, JRC 2005)	51
Abbildung 14: Versuchsfeld mit Pharma-Mais, Meristem Therapeutics (Quelle: Martynoff 2005)	52
Abbildung 15: Freisetzungen von Pharma-Pflanzen in Europa; nach Pflanzenart (Quelle: BVL 2005, JRC 2005)	53
Abbildung 16: Freisetzungsversuch mit Pharma-Pflanzen in den USA 2003, Antragsteller Monsanto (Quelle: Philipps 2004)	60

1.3 Abkürzungsverzeichnis

APHIS	Animal and Plant Health Inspection Service (USDA)
Bt	Bacillus thuringiensis
CACCP	Critical Analysis of Containment Critical Points
CaMV	Cauliflower mosaic virus
CBI	Confidential business information
CFIA	Canadian Food Inspection Agency
CHO	Chinese hamster ovary
DGL	Dog gastric lipase
EAMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EPA	Environmental Protection Agency
FDA	Food and Drug Administration
GRAS	Generally regarded as safe
GURTs	Genetic use restriction technologies
GUS	β -Glucuronidase
GV	Gentechnisch verändert
GVO	Gentechnisch veränderter Organismus
IG	Immunoglobulin
MAK	Monoklonale Antikörper
PMIP	Plant-made industrial protein
PMP	Plant-made pharmaceutical
RIP	Ribosomal inhibitor proteins
RNA	Ribonukleinsäure
TGEV	Porcine transmissible gastroenteritis virus
TIP	Total lösbares Protein
USDA	US Department of Agriculture

2 Ziel der Arbeit

Pharma-Pflanzen sind gentechnisch veränderte Pflanzen, die der Produktion von Pharmazeutika oder industriellen Stoffen statt der Nahrungs- und Futtermittelproduktion dienen.

Die vorliegende Arbeit stellt den derzeitigen Entwicklungsstand dieser speziellen Ausprägung der Pflanzengentechnik dar mit den Aspekten Ökonomie, Technologie und Stand von Freisetzungsversuchen und Kommerzialisierung. Die Pflanzen, die für die Erzeugung der pharmazeutischen oder industrierelevanten Stoffe im Freiland genutzt werden, sind heute fast ausschließlich Nahrungs- und Futterpflanzen. Ökologische Risiken und Methoden, eine mögliche Verunreinigung der Nahrungskette zu verhindern, werden im zweiten Teil der Arbeit erläutert und anschließend diskutiert.

Die Arbeit kann sich aus Gründen des Umfangs nicht mit allen Aspekten dieser Anwendungsform der Pflanzen-Gentechnik befassen. Wichtige ethische Fragestellungen, die sich aus der Vermischung von Pflanzen mit den Genen von Tieren und Menschen ergeben, können ebenso wenig behandelt werden wie mögliche Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit.

3 Einleitung

Im November 2002 brachte ein Kontaminationsskandal weiten Teilen der US-Bevölkerung die Existenz einer Form der Pflanzengentechnik zu Bewusstsein, deren Entwicklung bis dahin weitgehend unter dem Mantel der Geheimhaltung stattgefunden hatte: Pflanzen, die Medikamente produzieren. Diese „Pharma-Pflanzen“ besitzen nicht, wie bisherige transgene Pflanzen, Eigenschaften, die sie vor Herbizideinsatz und Insekten schützen. Sie produzieren aufgrund der gentechnischen Veränderung Antikörper oder Impfstoffe für die Pharma-Industrie bzw. Enzyme für verschiedene Industriezweige. Zu diesem Zweck werden unter anderem Gene des Menschen oder verschiedener Tierarten mit gentechnischen Methoden in das Genom von Nahrungspflanzen wie Mais oder Sojabohnen eingebaut. Die daraus entstehenden Pflanzen werden meist im Freiland angebaut. Im Jahr 2002 stellten nun Inspektoren des US-Landwirtschaftsministeriums bei Kontrollen fest, dass zwei verschiedene Versuchsfelder, auf denen Pflanzen mit Pharmazeutika produzierendem Mais wuchsen, kurz davor standen, in die Nahrungskette zu gelangen.

Im ersten Fall war den Kontrolleuren aufgefallen, dass ein im Bundesstaat Iowa gelegenes Versuchsfeld mit Pharma-Mais in unmittelbarer Nähe zu anderen Maisfeldern lag und diese möglicherweise bestäubt hatte. Die Firma ProdiGene, die den Versuch durchführte, musste als Sofortmaßnahme 60 Hektar Mais von Nachbaräckern ernten und vernichten. Nur wenige Tage später fanden die Inspektoren heraus, dass im Vorjahr nicht geerntete Körner eines Pharma-Mais-Freisetzungsversuchs in Nebraska in der Folgekultur (Soja) erneut gekeimt hatten und die daraus entstandenen Maispflanzen schließlich mit den Sojabohnen zusammen geerntet worden waren. Die gesamte Ernte war anschließend in ein Lagersilo mit Sojabohnen für die Lebens- und Futtermittelindustrie transportiert worden. 13.500 Tonnen Sojabohnen, die sich in dem Silo befanden, mussten vernichtet werden. Auch in diesem Fall hatte sich die Firma ProdiGene nicht an bestehende Regelungen gehalten. Sie wurde zu insgesamt 2,7 Millionen US-\$ Strafe und Schadensersatz verurteilt. Über die im Mais gebildeten Stoffe gibt es widersprüchliche Angaben. In mindestens einem Fall enthielt der Pharma-Mais einen Impfstoff gegen TGEV, eine Durchfallerkrankung, die bei Schweinen auftritt.

Diese beiden Vorfälle zeigen deutlich, wo die Probleme des Anbaus von Pharma-Pflanzen auf dem Acker liegen. Pollenflug und technische Verunreinigung führen mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit zu einer Verunreinigung von Nahrungs- und Futterpflanzen. Die Grundprobleme der Kontrollierbarkeit transgener Pflanzen im Freiland sind zwar schon aus den Erfahrungen mit bisher angebauten gentechnisch veränderten Pflanzen bekannt, neu ist jedoch die Dimension. Viele der unter freiem

Himmel angebauten rekombinanten Konstrukte sind pharmakologisch wirksam und können zum Teil erhebliche Auswirkungen auf die Gesundheit von Mensch und Tier haben. Über die weitergehenden ökologischen Folgen des Anbaus wurde bisher so gut wie keine Forschung betrieben.

Die Stoffe, die in den Pflanzen gebildet werden, sind nicht für den menschlichen Verzehr bestimmt. Umso mehr verwundern daher zwei zentrale Punkte: Zum einen sollen Pharma-Pflanzen aus Kostengründen vor allem im Freiland wachsen. Weltweit gab es bislang mindestens 350 Freisetzungsversuche, und erste Produkte werden bereits seit Jahren im kleinen Maßstab kommerziell vertrieben. Zum anderen verwenden die Entwickler von Pharma-Pflanzen fast ausnahmslos Arten, die der Nahrungs- und Futtermittelproduktion dienen, vor allem Mais, aber auch andere wie Raps, Reis, Soja oder Gerste.

In den USA, wo die Anwendung dieser Technologie am weitesten fortgeschritten ist, zeichnet sich jedoch bereits jetzt ab, dass ein Freilandanbau von Pharmapflanzen erhebliche Schwierigkeiten mit sich bringt, und speziell die Verwendung von Nahrungs- oder Futterpflanzen auch dort als Gefährdung der öffentlichen Gesundheit wahrgenommen wird. Gegen einen Freilandanbau laufen sowohl Umweltorganisationen als auch die Lebensmittelindustrie, die um ihren Ruf fürchtet, seit Jahren Sturm. Umweltorganisationen richten darüber hinaus den Blick auf die Fülle wissenschaftlich ungeklärter Fragen bezüglich der Auswirkungen dieser Pflanzen auf das Ökosystem. Die Frage, wie verhindert werden kann, dass Pharma-Pflanzen, entweder durch Pollenflug oder technische Vermischung Nahrungspflanzen kontaminieren, wird in den Ländern, welche die Entwicklung Pharmazeutika produzierender Pflanzen im Freiland vorantreiben, intensiv diskutiert.

4 Definitionen und technologische Grundlagen

4.1 Gentechnik in Industrie und Pharmazeutikaherstellung

Gentechnische Verfahren gewinnen in der Medizin und bei der Herstellung industrieller Chemikalien zunehmend an Bedeutung. Im Gegensatz zu bisherigen Pharmazeutika können mit gentechnischen Methoden z.B. lebende Organismen so verändert werden, dass sie lebende Stoffe („Biologics“) produzieren. Traditionelle pharmazeutische Stoffe müssen dagegen synthetisch hergestellt werden.

Dieses neue Herstellungsverfahren wird auch als „Biopharming“ bezeichnet. Der Begriff „Biopharming“ umfasst gentechnische Methoden, bei denen der genetische Code lebender Organismen so manipuliert wird, dass diese pharmazeutische oder diagnostische Proteine oder Industrieenzyme produzieren, die sie natürlicherweise nicht produzieren würden (CFIA 2001a). Für die Pharmakonzerne gewinnen Biopharmazeutika zunehmend an Bedeutung. Sie ermöglichen die Herstellung von therapeutischen und diagnostischen Proteinen und Enzymen, die bis dahin nicht möglich gewesen war. Derzeit werden rekombinante Impfstoffe, monoklonale Antikörper und Proteine in anderen Medien im Labor erzeugt, unter anderem in Zellen von Säugetieren, Bakterien oder Hefen (Freese 2002). Beispiele für Stoffe, die auf diese Weise gewonnen werden, sind Impfstoffe gegen Hepatitis B, das Bluthormon Erythropoietin (bekannt als EPO) oder gentechnisch erzeugtes Insulin (Freese 2002). Weltweit werden derzeit mehr als 80 verschiedene rekombinante Präparate vermarktet (Ernst & Young 2003).

4.2 Pharma-Pflanzen

Werden Biopharmazeutika, also rekombinante Proteine, in Pflanzen erzeugt, spricht man von Pharma-Pflanzen („pharma crops“).

Eine gebräuchliche Definition für die Herstellung pharmazeutischer und industrieller Proteine in Pflanzen, die auch als „Gene-Farming“ bezeichnet wird, lautet:

„Anbau und Ernte gentechnischer veränderter Pflanzen für die Erzeugung biologischer Pharmazeutika oder industrieller Werkstoffe statt zur Nahrungs- und Futtermittelproduktion.“ (CFIA 2005b)

Einer alternative Definition zufolge, die stärker auf die Natur der erzeugten Proteine eingeht, spricht man von Pharma-Pflanzen („biopharmaceutical crops“), wenn diese aufgrund einer gentechnischen Veränderung Medikamente produzieren, die sie natürlicherweise nicht produzieren würden (CFIA 2001a).

Für die Produktion von Pharmazeutika in Pflanzen hat sich eine lange Reihe akronymer Begriffe herausgebildet. Meist ist die Rede von PMPs („plant-made pharmaceuticals“), zuweilen werden rekombinante Proteine aus transgenen Pflanzen jedoch auch als PPIs („plant-derived products of interest“) bezeichnet oder BMPS („Biobased molecular production systems“) (Arcand und Arnisson 2004).

Wenn kein direkter pharmazeutischer Bezug besteht, spricht man auch von PMIPs (Plant-made industrial products) oder PMIs (plant-made industrials) (Koehler 2004). Die Produktion im Freiland wird in verschiedenen Quellen entweder als „molecular farming“, „plant molecular farming“ (PMF), „phytomanufacturing“ oder „moléculture“ bezeichnet (Arcand und Arnisson 2004).

4.3 Geschichte und Klassifikation

Die Geschichte der Pflanzengentechnik und damit der transgenen Pharma-Pflanzen beginnt im Jahre 1983. Damals berichteten gleichzeitig drei Gruppen von Wissenschaftlern, des Max-Planck-Instituts, von Monsanto und der Universität Washington, bei einem Wissenschaftlertreffen in Miami von der ersten gentechnischen Veränderung einer Pflanzenzelle. Alle drei Gruppen beschrieben die Übertragung von Antibiotikaresistenzgenen in das Genom von Tabakspflanzen. Dazu wurde die bis heute dominierende Methode mit *Agrobacterium tumefaciens* als Vektor verwendet (Biologics meeting I 2000). 1986 fand in den USA der erste Freisetzungsversuch mit gentechnisch veränderten Pflanzen statt. Bei diesem Versuch im Freiland wurden transformierte Tabakpflanzen verwendet, die ein Gen aus dem *Bacillus thuringiensis* in sich trugen. Durchgeführt wurde er von der Firma Plant Genetic Systems (heute Bayer CropScience).

Kurz darauf wurde an der Cornell Universität, USA, eine zweite Methode für den Gentransfer bei Pflanzen entwickelt, die sogenannte „Genkanone“. Veränderungen am Pflanzengenom waren bis dahin nur bei zweikeimblättrigen Pflanzen möglich gewesen, die Methode mit *Agrobacterium* war bei einkeimblättrigen Pflanzen nicht erfolgreich. Mit der neuen ballistischen Methode existierte erstmals eine Möglichkeit zur Transformation von Mais, Reis und weiteren einkeimblättrigen Getreidearten.

1996 wurden die ersten gentechnisch veränderten Pflanzen für den großflächigen Freilandanbau in den USA freigegeben. Dabei handelte es sich um Sojalinien mit einer Resistenz gegen Totalherbizide und um insektenresistenten Mais, bei dem das CRY1a-Gen aus *Bacillus thuringiensis* für ein Toxin gegen Larven codiert. Diese beiden Eigenschaften dominieren bis heute den weltweiten Anbau transgener

Pflanzen. Von den 80 Millionen Hektar, auf denen im Jahr 2004 GV-Pflanzen wuchsen, besaßen fast 100% die genannten Eigenschaften Herbizidresistenz und Insektenresistenz (James 2005). Diese werden auch als Input-Eigenschaften bezeichnet. Input-Eigenschaften sind die Charakteristika einer Pflanze, die agronomische Eigenschaften beeinflussen, aber nichts mit der Qualität des Endprodukts zu tun haben. Sie wirken sich allein auf Anbautechniken aus und sind vor allem für Züchter und Landwirte von Bedeutung. Bei transgenen Pflanzen mit Output-Eigenschaften dagegen geht es nicht allein um die agronomische Leistung, sondern vor allem um die Qualität des Endproduktes. Das „Molecular Farming“ stellt nach dieser Einteilung eine besondere Form von Output-Eigenschaften gentechnisch veränderter Pflanzen dar. Verschiedene Input- und Outputeigenschaften sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Input- und Output-Eigenschaften bei transgenen Pflanzen (verändert nach Vogel und Potthof 2003)

Input-Eigenschaften	Output-Eigenschaften
Herbizidresistenz	Stärkemetabolismus
Schädlingsresistenz	Fettsäurenmetabolismus
Pilzresistenz	Nährstoffzusammensetzung/ -gehalt
Bakterienresistenz	Eliminierung unerwünschter Inhaltsstoffe
Nematodenresistenz	Verlängerte Haltbarkeit
Virusresistenz	Farbe
Trockentoleranz	Reifeverzögerung
Kälte-/Hitzetoleranz	Verarbeitungseigenschaften
Salztoleranz, Schwermetalltoleranz	Herstellung therapeutisch wirksamer Substanzen
Verbesserte Stickstoffaufnahme	Herstellung von erneuerbaren Rohmaterialien
	Molecular Farming

4.4 Pharmapflanzen-Technologie

Der erste pharmakologische Stoff wurde 1986 in transgenem Tabak erzeugt. Dabei wurde menschliches Wachstumshormon mit dem Nopalin-Synthase Enzym aus *Agrobacterium tumefaciens* verbunden (Barta 1986). 1989 wurde der erste Antikörper mit gentechnischen Methoden hergestellt, ebenfalls in transgenem Tabak. Erstmals wurde dabei gezeigt, dass in Pflanzen hochkomplexe Glykoproteine produziert werden können (Hiatt et al 1989, Düring et al 1989). Der erste Impfstoff

wurde dagegen erst im Jahre 1992 in einer gentechnisch veränderten Pflanze produziert. Das Oberflächen-Antigen eines aus Tabak gewonnenen Hepatitis B-Virus führte bei Versuchstieren zu einer Immunantwort (Mason et al 1992, Thanavala et al 1992). Die meisten der zur Zeit entwickelten Pharma-Pflanzen werden mittels der genannten traditionellen Transformationsmethoden (*Agrobacterium* oder Partikelbeschuss) erzeugt. Einige wenige Unternehmen setzen auf „Pflanzenplattformen“, die kontrollierten Bedingungen unterliegen. Die deutsche Firma `greenovation` z.B. entwickelt unter Laborbedingungen pharmazeutische Stoffe in transgenem Moos. Auch Expressionssysteme in Pflanzenzellkulturen (Fischer et al 2004) und solche zur Nutzung von Wurzelexudaten (Drake et al 2003) transgener Laborpflanzen wurden in den letzten Jahren entwickelt. Diese werden jedoch nur in Ausnahmefällen verwendet. Fast alle der bislang entwickelten Stoffe aus Pharma-Pflanzen werden in Arten produziert, an denen auch die landwirtschaftliche Gentechnik interessiert ist: Mais, Soja, Gerste, Raps, Reis und andere Nahrungs- und Futterpflanzen.

Neben dem klassischen Einbau der Pharma-Genkonstrukte in das Genom werden im Bereich des „molekularen farming“ spezielle Transformationsmethoden angewendet, wie die Chloroplastentransformation oder gentechnisch veränderte Pflanzenviren, die als Vektoren genutzt werden. Da die Transformation der genomischen DNA als bekannt vorausgesetzt wird, werden im folgenden nur die speziell für den Bereich der Pharma-Pflanzen zugeschnittenen Verfahren der Chloroplastentransformation und die Verwendung viraler Vektoren erläutert.

4.4.1 Viren als Vektoren

Eine Möglichkeit, Pflanzen zur Produktion neuer Proteine zu veranlassen, besteht in der Infektion der Pflanzen mit pflanzenpathogenen Viren, die als Vektoren genutzt werden. Diese Methode wird zur Zeit ausschließlich bei Tabak angewendet. Die gewünschten Gene werden dazu in die RNA des Tabakmosaikvirus (TMV) eingebaut, da dieser wie die meisten Viren keine DNA besitzt. Anschließend werden die Pflanzen mit den manipulierten Viren inokuliert. Die infizierten Pflanzen produzieren daraufhin den gewünschten Stoff in allen Zellen. Die Pflanzen selbst sind bei dieser Art der Gewinnung von Proteinen nicht transgen.

Mit dieser Methode wurden Expressionshöhen von bis zu 10% löslichen Proteins im Falle eines Impfstoffes erreicht. Üblicherweise bewegt sich das Expressionslevel bei der Verwendung genmanipulierter Viren jedoch bei einem Prozent (Biologics meeting II 2000). In Bezug auf die biologische Sicherheit ist festzuhalten, dass TMV nicht über Samen oder Pollen weitergegeben und nicht über Insektenvektoren übertragen wird (Freese 2002). Nach Angabe der Entwickler verleihen diese Aspekte der

Methode eine gute Absicherung vor der Ausbreitung der Transgene in die Umwelt (Biologics meeting 2000).

4.4.2 Probleme transgener Viren

Kritiker weisen jedoch auf die Fähigkeit gerade des Tabakmosaikvirus hin, auch andere Nachtschattengewächse zu befallen. Dazu zählen Tomate, Kartoffeln, Paprika und eine Reihe von Ackerunkräutern. Daneben weisen einige Wissenschaftler auf die Möglichkeit von spontanen Mutationen, einer Grundeigenschaft von Viren, hin. Diese Eigenschaft könnte zu einem Überspringen der Viren-Gene auf humanpathogene Stämme führen. Für diese Vermutung gibt es bislang jedoch nur experimentelle Nachweise (Gibbs und Weiller 1999).

Der Tabakmosaikvirus wird überwiegend vom Menschen übertragen. TMV ist hochinfektiös und kann leicht über Berührung übertragen werden. Freese (2002) weist darauf hin, dass TMV meist über die Bekleidung von Arbeitern oder durch Landmaschinen verbreitet wird. Arbeitern auf Tomatenplantagen in den USA ist daher oft das Mitführen von Tabakprodukten verboten. TMV überwintert an Nachtschattengewächsen und kann in nicht geerntetem Pflanzenmaterial mindestens ein Jahr infektiös bleiben.

Die Verlässlichkeit der Genübertragung über den viralen Weg ist überdies geringer als bei der Veränderung der DNA. Mutationen der Gene können zusätzlich zu einer Instabilität der Genkonstrukte führen (Biologics meeting II 2000). Aus diesen Gründen hat sich die Verwendung von TMV für die Erzeugung pharmazeutischer und industrieller Proteine nicht durchgesetzt. Die Methode wird nur von wenigen Unternehmen, z.B. Large Scale Biology, genutzt.

4.4.3 Chloroplastentransformation

Eine neue Möglichkeit der gentechnischen Veränderung von Pflanzen besteht erst seit wenigen Jahren. Bei der Chloroplastentransformation, durch die „transplastomische“ Pflanzen entstehen, wird nicht die im Zellkern vorkommende DNA der Pflanzen manipuliert, sondern die Chloroplasten, die eine eigene DNA besitzen. Die Übertragung des Konstrukts erfolgt über Partikelbeschuss mit der Genkanone (Daniell et al 2002). Chloroplasten sind überwiegend in den grünen Organen der Pflanze akkumuliert, also in Blättern und Stamm. Der Vorteil von transplastomischen Pflanzen besteht aus Sicht der Entwickler darin, dass in jeder Zelle eine große Zahl von Chloroplasten vorhanden ist und der Expressionslevel des gewünschten Fremdproteins daher stark steigt (Heifetz 2000). So enthalten

Tabakblätter in jeder Zelle 5.000 – 10.000 Chloroplasten. Dadurch konnten in jüngerer Zeit außerordentlich hohe Level von Fremdprotein in transplastomischen Pflanzen produziert werden. Der Firma Monsanto gelang erstmals die Produktion von menschlichem Wachstumshormon (rHGH) in Tabakchloroplasten (Staub et al 2000). Der Anteil des Hormons am gesamten löslichen Protein lag bei 7%. Fischer et al (2004) berichten von bis zu 25% löslichem Protein, wogegen mit der üblichen Veränderung des Pflanzengenoms lediglich Durchschnittswerte von einem Prozent erreicht werden.

Zudem scheint es nicht zum gene-silencing zu kommen, wie es bei der Manipulation des Pflanzengenoms üblich ist. Da die Expression des Fremdgens auf die Chloroplasten beschränkt bleibt, wird die Toxizität der neuen Proteine für die Pflanze eingeschränkt (Fischer et al 2004). Zudem sind Chloroplasten bei vielen Pflanzen nicht im Pollen enthalten. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit eines Auskreuzens des Fremdgens in andere Bestände und auf wilde Verwandte eingeschränkt. Bis jetzt wurden auch die bei der Manipulation am nuklearen Genom auftretenden pleiotropen Effekte und keine Positionseffekte festgestellt (Daniell 2004).

Chloroplastentransformation ist bislang nur bei Tabak etabliert, Fischer et al (2004) berichten jedoch auch von gelungenen Transformationen bei Tomaten und Karotten. Bislang wurden über 40 fremde Gene stabil in das Erbgut von Chloroplasten integriert (Daniell 2004).

4.4.4 Probleme der Chloroplastentransformation

Chloroplastentransformation wird als Methode verwendet, um den Fremdproteintrag aus „Pflanzenfabriken“ zu erhöhen. Durch die Chloroplastentransformation wird jedoch auch die Menge fremder DNA in der Zelle um in Vielfaches erhöht. Proportional dazu steigt die Gefahr des horizontalen Gentransfer (Freese 2002).

4.5 Vergleich mit konventionellen Produktionssystemen

Die Produktion von Biopharmazeutika oder industriellen Enzymen erfolgt bislang überwiegend in CHO (Säugetierzellen), Bakterien oder Hefen.

Die Produktion von Pharmazeutika in Pflanzen bietet im Vergleich zu bisherigen Verfahren der Erzeugung einige Vorteile. Dazu zählt unter anderem eine gesteigerte Produktsicherheit (Fischer et al 2004). Die Produktion von Biopharmazeutika in bisherigen Medien, zum Beispiel in Zellkulturen, birgt das Risiko der Verbreitung von

humanpathogenen Viren oder Bakterien. In transgenen Pflanzen hergestellte Pharmazeutika übertragen diese nicht. Darüber hinaus ist die Zeit für die Produktentwicklung geringer als bei einigen anderen Verfahren (Tabelle 2).

Als weiteren Vorteil weisen zahlreiche Autoren auf die Möglichkeit der schnellen Erhöhung der Produktion hin. Bei Pflanzen kann zu diesem Zweck einfach die Anbaufläche erhöht werden.

Tabelle 2: Vergleich der verschiedenen Produktionssysteme für rekombinante Substanzen (Quelle: Ernst & Young 2003)

	Transgene Pflanzen	Transgene Tiere	Säugerzellen	Hefen	Bakterien
Entwicklungszeit für Produktionssystem	Mittel	Lang	mittel	kurz	kurz
Erfolgswahrscheinlichkeit	sehr hoch	hoch	begrenzt	begrenzt	begrenzt
Reproduzierbarkeit der Produktion	++	++	+++	+++	+++
Lagerfähigkeit	sehr gut	Begrenzt	begrenzt	begrenzt	begrenzt
Scale up: Zeit	sehr schnell	Schnell	mittel	mittel	mittel
Scale up: Kosten	sehr niedrig	Mittel	hoch	hoch	hoch
Produktionsvolumen	Unbegrenzt	unbegrenzt	begrenzt	begrenzt	begrenzt
Biologische Kompatibilität	sehr gut	sehr gut	gut	mittel	begrenzt
Kontamination mit Humanpathogenen	Nein	Ja	ja	nein	ja
Kontamination mit Toxinen	Nein	Nein	nein	nein	ja

5 Pharmazeutika und Industrieenzyme aus gentechnisch veränderten Pflanzen

Pharma-Pflanzen sollen in Zukunft sowohl pharmazeutische Stoffe erzeugen als auch Stoffe für den industriellen Bereich. Pharmazeutika sind Stoffe, die für die Diagnose, Behandlung oder Vorbeugung von Krankheiten verwendet werden. Dagegen ist der Bereich der Pflanzen, die Stoffe für die Industrie erzeugen, äußerst breit. Im einzelnen lässt sich der bisherige Anwendungsbereich für Pharma-Pflanzen in folgende Kategorien aufteilen (Tabelle 3):

Tabelle 3: In transgenen Pflanzen erzeugte Proteine oder Enzyme; Stoffgruppen und mögliche Anwendungen

Pharmazeutische Proteine	Industrielle Stoffe
Antikörper	Diagnostik
Impfstoffe	Plastikpolymere
Hormone	Laborchemikalien
Zytokine	Schmierstoffe
andere pharmazeutische Stoffe	Hilfsstoffe für die Herstellung von Pharmazeutika
	Papierindustrie
	Kosmetikindustrie

5.1 Antikörper und andere pharmazeutische Stoffe

Bereits im Freilandversuchsanbau befinden sich gentechnisch veränderte Pflanzen, die Antikörper, auch Immunoglobuline (Igs) genannt, produzieren. Antikörper sind ein zentraler Bestandteil des menschlichen Immunsystems. Sie werden in den weißen Blutkörperchen gebildet und kommen im Blut sowie in der extrazellulären Flüssigkeit der Gewebe vor. Sie haben eine wichtige Funktion bei der menschlichen Immunabwehr gegen Krankheitserreger, indem sie körperfremde Strukturen erkennen und bekämpfen. Antikörper sind in der Lage, sich an Antigene, die von der Körperabwehr als Fremdkörper erkannt werden, zu setzen und diese zu zerstören. Wird ein Antigen als fremd erkannt, produzieren die Immunzellen Antikörper, die genau zu dem Antigen passen.

Medizinisch werden zu dieser Gruppe pharmazeutischer Stoffe u.a. (monoklonale) Antikörper gegen Krebs gezählt. In der Pharmaindustrie werden Antikörper meist in

Fermentkulturen aus Zellen der Ovarien des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt, die sich durch eine außerordentlich lange Lebensdauer und Reproduktionsfähigkeit auszeichnen (Felsot 2002).

Die Herstellung von Igs in Pflanzen ist ein außerordentlich komplizierter Vorgang, da es sich bei Antikörpern um komplexe Moleküle handelt, die nicht nur aus einem, sondern vier verschiedenen Proteinketten (zwei schweren und zwei leichten) zusammengesetzt sind (Felsot 2002). Die Proteinketten sind über Disulphidbrücken verbunden. Verschiedene Gene müssen zusammenwirken, um einen intakten Antikörper zu produzieren. Zudem sind sie mit einem spezifischen Zucker-Polymer verbunden, dem Glykan. Glykane haben bei Säugetieren und in Biopharmazeutika aus anderen Produktionssystemen einen anderen Aufbau als in Pflanzen. Die Humanisierung von pflanzentypischem Glykan ist daher eines der größten Hindernisse für die Produktion von Antikörpern in transgenen Pflanzen. Denn zahlreiche Wissenschaftler gehen davon aus, dass die Glykosilierung zu einer veränderten Immunantwort führen und die Wirksamkeit von Antikörpern aus der „Pflanzenfabrik“ beeinträchtigen könnte (Freese 2002, Goletz 2005).

Neben Antikörpern werden auch eine Reihe anderer pharmazeutisch eingesetzter Proteine und Enzyme in Pflanzen produziert und im Rahmen von Freisetzungsversuchen angebaut (Tabelle 4). Dazu gehört eines der zur Zeit teuersten Medikamente überhaupt, das Enzym Glucocerebrosidase, das zur Behandlung der Gaucher Krankheit verwendet wird. Im Freiland erprobt werden auch Pflanzen mit den Genen für Blut- und Milchbestandteile aus Mensch und verschiedenen Tierarten. Menschliches Lactoferrin, das in der Muttermilch enthalten ist, soll zur Behandlung von Darmkrankheiten dienen, menschliches Serum Albumin zur Behandlung von Leberzirrhose. Zusätzlich kann Serum Albumin zur Lagerung menschlicher Transplantationsorgane verwendet werden. Lysozym ist wie Lactoferrin Bestandteil von Muttermilch. Der Stoff wirkt antibakteriell und wird in der Labordiagnostik genutzt. Für Pankreas-Erkrankungen und zur Behandlung von Mukoviszidose und Leberzirrhose wird gastrische Lipase (DGL) verwendet, die in Frankreich in transgenem Mais freigesetzt wird. Die Gene stammen aus dem Hundegenom. Von Meristem Therapeutics produziertes DGL könnte neben der Funktion als Therapeutikum auch als industrielles Enzym zur Herstellung von Seife oder als Gerbstoff verwendet werden (Baez 2004).

Auch verschiedene Antikoagulantien, die zur Verhinderung der Blutgerinnung eingesetzt werden, wurden in transgenem Raps und Mais unter Freilandbedingungen angebaut. Aprotinin, ein Protease Inhibitor aus der Pankreas von Rindern, blockiert die Funktion von Trypsin und anderen Stoffen wie Chymotrypsin (Baez 2004). Es wird zur Stillung von Blutungen bei Operationen verwendet.

Zu den bislang im Freiland angebauten Pharma-Pflanzen, die für Immunoglobuline codieren, zählen Antikörper gegen den Karieserreger *Streptococcus mutans* mit

Genen aus *Oryctolagus cuniculus* (Kaninchen), Pharma-Mais mit Antikörpern gegen Vaginalherpes und kontrazeptive Antikörper, die spermizid wirken (ebenfalls in transgenem Mais).

Tabelle 4: Antikörper und andere pharmazeutische Proteine und Enzyme, die in transgenen Pflanzen hergestellt werden (Quellen: Giddings et al 2001, ISB 2005, Freese 2002, Ma et al 2003)

Antikörper / pharmazeutische Stoffe	Pflanze
Antikörper gegen Herpes Simplex Virus	Soja, Mais
Antikörper gegen Streptococcus mutans	Tabak
Aprotinin	Mais
Gastrische Lipase	Mais
Alpha-1 Antitrypsin	Tabak
Hirudin	Raps
Menschliches Serum Albumin	Tabak, Kartoffel
Glucocerebrosidase	Tabak
Antikörper gegen Respiratory Syncytial Virus	Mais
IgM	Tabak
IgG	Soja
Menschliches Lactoferrin	Reis
Alpha Galactosidase	Tabak (TMV)
Kontrazeptive Antikörper	Mais

5.2 Hormone

Hormone sind chemische Botenstoffe, die bereits in sehr niedriger Konzentration Reaktionen im Körper auslösen. Künstlich werden Hormone heute in Zellkulturen erzeugt. Ein bekanntes Beispiel ist Insulin, das in der Bauchspeicheldrüse gebildet wird und den Zuckerstoffwechsel regelt. Zytokine sind dagegen Proteine geringer Größe, die von Zellen gebildet werden, um das Verhalten anderer Zellen zu verändern, Botenstoffe, mit Hilfe derer Immunzellen kommunizieren. Sie übermitteln Signale, indem sie bestimmte Rezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Zytokine beeinflussen unter anderem die Zellaktivität, Zellteilung, oder den programmierten Zelltod (Cummins 2003c). Werden Zytokine von Leucocyten gebildet, spricht man von Interleukinen. Diese haben überwiegend einen Effekt auf andere weiße Blutkörperchen. Kolonie-stimulierende Faktoren sind dagegen verantwortlich für die Differenzierung und Verbreitung von Stammzellen. Zytokine, welche die Verbreitung von Viren verhindern, werden als Interferone bezeichnet. Interferone sind

außerordentlich potente Stoffe, welche die Verbreitung von Krebszellen im Körper verhindern oder die Erkennung von virenbefallenen Körperzellen durch zytotoxische T-Lymphozyten ermöglichen.

In transgenen Pflanzen wurde bisher eine große Zahl von Hormonen oder hormonell wirkenden Stoffen wie Zytokine hergestellt (Tabelle 5). Neben verschiedenen Zytokinen waren dies Stoffe wie Erythropoietin (EPO), menschliche Wachstumshormone und Somatotropin.

Tabelle 5: Hormone und Zytokine, die in Pharma-Pflanzen erzeugt wurden (Quellen: Giddings et al 2001, ISB 2005, Freese 2002, Ma et al 2003)

Hormone und Zytokine	Pflanze
Interferon (Zytokin)	Reis, Kartoffel, Tabak
Interleukin-2, -4, -10, -12 und -18 (Zytokine)	Kartoffel
Erythropoietin (EPO)	Tabak
Wachstumshormone	Tabak, Sonnenblume, Öldistel
Enkephalin	Raps, Ackerschmalwand
Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor	Tabak (Zellkultur)
Gp 120 und Simian immunodeficiency virus (SIV)	Mais
G-CSF (Zytokin)	Tabak (Zellkultur)

5.3 Impfstoffe

Impfstoffe vermitteln Immunität gegen Krankheiten, indem sie den Körper veranlassen, Antikörper gegen Krankheiten zu produzieren. Impfstoffe werden auch als Antigene bezeichnet. Die meisten Stoffe werden oral oder per Injektion appliziert, bei oraler Gabe erfolgt meist eine geringere Immunantwort. In Form von essbaren Impfstoffen sollten Pflanzen gentechnisch so verändert werden, dass sie die gewünschten Stoffe in direkt konsumierbaren Pflanzenorganen bilden, und Impfungen per Injektion damit überflüssig würden. Speziell mit Blick auf die Dritte Welt, wo es an Lagermöglichkeiten und Hygiene mangelt, sollten weite Teile der Bevölkerung auf diese Weise Impfschutz vor Malaria, Tollwut oder Hepatitis erhalten. Zudem könnten erhebliche Kosten für die Extraktion eingespart werden. Als Problem erwies sich jedoch unter anderem, dass die jeweiligen Stoffe in den Pflanzen in vollkommen unterschiedlicher Höhe gebildet wurden und damit die gebotene exakte Dosierung unmöglich ist. Daher wurde die Forschung an direkt konsumierbaren

Impfstoffen zum großen Teil eingestellt. Zur Extraktion vorgesehene Stoffe für Human- und Veterinärmedizin werden jedoch nach wie vor erforscht und freigesetzt. Dazu zählen Impfstoffe gegen die Krebsform Non-Hodkin-Lymphom (NHL), gegen Tollwut, Cholera, Diarrhoe (Norwalk virus), Malaria, Grippe, HIV-Virus und Hepatitis B und gp 120, das zur Behandlung von AIDS eingesetzt werden sollte (Tabelle 6). Für die Veterinärmedizin wird u.a. ein Impfstoff gegen eine Durchfallerkrankung bei Schweinen (TGEV) und die Maul- und Klauenseuche entwickelt (Freese 2002).

Tabelle 6: Impfstoffproduktion in transgenen Pflanzen (Quellen: Giddings et al 2001, ISB 2005, Freese 2002, Ma et al 2003)

Impfstoffe	
Cholera Toxin B/A2	Tabak, Kartoffel, Tomate
Tollwutvirus Glykoprotein	Tomate
Hepatitis B Oberflächenantigen	Tabak
Hauptstrukturprotein des menschlichen Papillomvirus	Tabak
Enterotoxin B	Kartoffel, Tabak
Tollwut-Virus Glykoprotein	Tomate
Norwalk-Virus	Kartoffel
TGEV (Schweine)	Mais
<i>Escherichia coli</i> Enterotoxin	Tabak, Kartoffel
Non-Hodgkin-Lymphom	Kartoffel, TMV
Mannheimia haemolytica A1 Leukotoxin	Klee
Diabetes Autoantigen	Tabak, Kartoffel

5.4 Industrielle Werkstoffe und Diagnostika

Neben Stoffen für die Pharmaindustrie oder Diagnostik werden in transgenen Pharma-Pflanzen auch Stoffe, vor allem Enzyme, erzeugt, die als Verarbeitungshilfen für verschiedene Industriezweige verwendet werden können. Der Marktwert industrieller Enzyme liegt laut Biesgen et al (2002) bei etwa zwei Milliarden US-\$. Den größten Anteil machen dabei Stoffe für die Waschmittelindustrie (Proteasen, Amylasen und Lipasen) aus, gefolgt von der Stärke- und Textilindustrie. Xylanasen und Zellulasen entfernen bei der Papierherstellung Ligninreste aus der Zellulose, Lipasen werden bei der Herstellung von Emulsionen, Ölen und Fetten eingesetzt (Vogel und Potthof 2003). Während in früheren Zeiten Enzyme noch aus dem Gewebe von Tieren und Pflanzen isoliert wurden, wird heute der weitaus größte Teil aus natürlichen oder gentechnisch veränderten Mikroorganismen gewonnen. Viele

dieser Stoffe besitzen eine Vielzahl möglicher Anwendungsfelder, die Grenzen zu einer Einordnung als Pharmazeutika sind daher oft fließend.

Beschreibungen von Genmanipulationen zur Bildung von Industrieenzymen in Pflanzen sind in der Literatur erstmals 1992 erwähnt. In transgenem Tabak konnte Alpha-Amylase, ursprünglich aus *Bacillus licheniformis* gewonnen, erzeugt werden. Da der kommerzielle Erfolg der Erzeugung dieser Stoffe in „Pflanzenfabriken“ als weniger wahrscheinlich eingeschätzt wird, herrscht bislang eher Zurückhaltung bei der Entwicklung, die sich auch in einer geringeren Zahl von Freisetzungsversuchen gegenüber therapeutischen Proteinen ausdrückt.

Jedoch nehmen z.B. Arcand und Arnisson (2004) an, dass die sogenannten PMIPs (Plant-made Industrial Proteins) im Fall eines kommerziellen Anbaus im Freiland erhebliche Flächen in Anspruch nehmen werden, da der Wert der möglichen Anbauflächen geringer zu veranschlagen ist als der von Pharmazeutika produzierenden Pflanzen und geringere Preise über die Größe der Anbauflächen egalisiert werden müssten.

5.4.1 Verarbeitende Industrie

Enzyme, die im Rahmen von Freisetzungsversuchen in Pharma-Pflanzen produziert wurden, haben sehr heterogene Anwendungsfelder. α -Amylase wird beispielsweise bei der Verarbeitung von Stärke in der Lebensmittelindustrie verwendet. Freisetzungsversuche mit gentechnisch veränderten Alfalfapflanzen, die α -Amylase produzierten, wurden z.B. 1993 und 1994 in den USA und 1999 – 2001 in Deutschland durchgeführt.

Laccase ist ein Enzym, das Lignin auflöst, es wird z.B. in der Textilindustrie eingesetzt. Das Laccase-Gen stammt aus dem Pilz *Trametes versicolor*.

Das Gen, das für die Bildung von Zellulase codiert, stammt aus einem thermophilen Bakterium und wird unter anderem zum Aufbrechen von Pflanzenresten bei der Herstellung von Alkohol verwendet (Freese 2002).

Rekombinante Spinnenseide, die in transgenen Kartoffeln bereits in Deutschland und Kanada zu Versuchszwecken erzeugt wird, soll in Zukunft sowohl für reißfestere Kletterseile sorgen, als auch der militärischen Nutzung zugeführt werden. Das Militär ist an dem besonders dehnbaren Spinnenseidenstoff für die Herstellung schusssicherer Westen interessiert (AP 2004).

Gentechnisch veränderter Raps, der den in normalen Pflanzen nicht vorkommenden Stoff Laurinsäure produziert, wurde bereits Mitte der 1990er Jahre entwickelt. Dabei wurde der Fettsäure-Biosyntheseweg von Raps verändert, indem dem Rapsgenom ein Gen aus einer Baumart hinzugefügt wurde. Der Ölgehalt des transgenen Raps

bestand anschließend zu 40% aus Laurinsäure, einem Rohmaterial für die Herstellung von Seife und anderer Kosmetika.

5.4.2 Pharmazeutikaherstellung und Labordiagnostik

Daneben gibt es eine Reihe von Stoffen, die vielfältige Anwendungsgebiete besitzen und in Forschung, Labordiagnostik, bei der Pharmazeutikaherstellung oder im klinischen Bereich verwendet werden können. Teils sind diese auch therapeutisch verwendbar. Ein Beispiel für einen Stoff mit einem breiten Anwendungsgebiet, der in transgenen Pflanzen erzeugt wird, ist β -Glucuronidase (GUS). β -Glucuronidase wird in der Labordiagnostik eingesetzt, aber auch als Markergen in transgenen Pflanzen. (ISIS 2004b, Freese 2002).

Das Protein Avidin ist Bestandteil von Hühnereiweiß und wird als technisches Enzym in der Labordiagnostik, zur Reinigung anderer Proteine (Tokar 2001) und zum Nachweis von Proteinen und Aminosäuren eingesetzt, die das Vitamin Biotin enthalten (Baez 2004).

Das Enzym Trypsin ist ein weiteres Beispiel eines Stoffes mit zahlreichen, auch pharmazeutischen Funktionen. Traditionell aus der Bauchspeicheldrüse von Rindern gewonnen, wird Trypsin von ProdiGene in transgenem Mais produziert. Der Stoff kann in der biologischen Forschung, für industrielle Prozesse, bei der Herstellung von Pharmazeutika (z.B. von Insulin) und für eine Reihe weiterer Anwendungen eingesetzt werden (ProdiGene 2004b).

Gelatine ist ein Stoff mit einem sehr breiten Anwendungsgebiet. Außer in der Lebensmittelindustrie (65%) wird Gelatine auch bei der Produktion von Pharmazeutika verwendet (19%). Rekombinante Gelatine wird zur Zeit in transgenem Mais im Rahmen von Freisetzungsversuchen getestet. Laut Arcand und Arnisson (2004) müssten zur Sättigung des Weltmarktes für Gelatine ca. 450.000 Hektar Mais bei einem Ertrag von 25 kg/Hektar angebaut werden.

Tabelle 7: Beispiele von industriellen Enzymen, die in transgenen Pflanzen exprimiert wurden (Quellen: Vogel und Potthof 2003, Freese 2002)

Enzym	Pflanze
Alpha-Amylase	Tabak, Erbse, Alfalfa
Laccase	Mais
Phytase	Tabak, Soja
Trypsin	Mais
Xylanase	Tabak, Raps, Erbse, Gerste
Kollagen	Tabak, Mais
Laurin	Raps
Gelatine	Mais
Zellulase	Tabak
Avidin	Mais
β -Glucuronidase	Mais
Spinnenseide	Kartoffeln

6 Ökonomie

Der Markt für Medikamente wird in den nächsten Jahrzehnten stark anwachsen. Pharma-Pflanzen, könnten diesen Markt, nach der Meinung der Akteure des Sektors, kostengünstig bedienen. Über die Höhe der Kostenersparnis gibt es stark differierende Schätzungen. Neben einem Überblick über die Akteure, Entwicklungen und die Finanzierung des Sektors soll in diesem Kapitel vor allem der Frage nachgegangen werden, wie tiefgreifend eine Reduzierung der Kosten durch den Einsatz von Pharma-Pflanzen ist.

6.1 Pharma-Pflanzen: Die Akteure

Der Sektor der Pharmapflanzen-Industrie ist bislang nicht sehr umfangreich. Die Zentren der Aktivität liegen in den USA, Kanada und Europa. Tätig in diesem Bereich sind sowohl privatwirtschaftliche Unternehmen als auch Universitäten und andere Forschungseinrichtungen. Einen nicht vollständigen Überblick gibt Anhang 5. Bei den privatwirtschaftlichen Unternehmen handelt es sich um kleine bis mittelgroße Firmen, die jeweils an wenigen Produkten arbeiten. Zu den größeren zählen die Unternehmen ProdiGene, Meristem Therapeutics und SemBioSys. Da es sich bei vielen Unternehmen um „Start up“-Firmen mit einem hohen Anteil an Risikokapital handelt, kam es in den letzten Jahren bereits zu einigen Insolvenzen und Übernahmen. So musste die Firma CropTech 2003 Insolvenz anmelden, EpiCyte wurde von Biolex übernommen. Über die weltweite Zahl der Firmen, die Pharma-Pflanzen entwickeln, existieren nur Schätzungen. Arcand und Arnisson (2004) gehen von derzeit etwa 100 privatwirtschaftlichen Unternehmen aus. Insgesamt schätzen sie den Umfang des Sektors, inklusive privater Forschungseinrichtungen und Universitäten, auf etwa 300 Akteure. Die Zahl hat sich laut Arcand und Arnisson (2004) seit dem Jahr 2000 um 25 Firmen erhöht.

Die zunehmende Dynamik des Sektors lässt sich an der Zahl der erteilten Patente ablesen (Tabelle 8). Für technologische Plattformen, Transformationswege und einzelne Anwendungen existieren zur Zeit 422 Patente (Stand 2004). 60 % aller Patente auf Pharma-Pflanzen wurden bislang in den USA erteilt. Laut Arcand und Arnisson (2004) wurde die Hälfte der Patente in den letzten fünf Jahren angemeldet.

Tabelle 8: Staaten mit mehr als 10 erteilten Patenten auf Pharma-Pflanzen (Quelle: Arcand und Arnisson 2004)

Land	Patente auf Pharma-Pflanzen
USA	254
Kanada	61
Deutschland	31
Frankreich	12
Niederlande	11
Japan	11
Großbritannien	10

An der bisherigen Entwicklung waren die großen Unternehmen des agroindustriellen und pharmazeutischen Bereichs kaum beteiligt. Der Konzern Monsanto, das einzige Großunternehmen, das bei der Entwicklung von Pharma-Pflanzen eine Rolle spielte, stellte sein Engagement 2003 ein und löste seinen Ableger Protein Technologies auf. Erst seit kurzem engagieren sich weitere große Firmen. Dow (DowPharma 2005) will sich vor allem auf die Entwicklung von Therapeutika und Impfstoffen für die Veterinärmedizin konzentrieren, der Schweizer Konzern Syngenta vor allem Kenntnisse aus der landwirtschaftlichen Gentechnik einbringen und klinische Versuche überwachen (Syngenta Biopharma 2005). Die beiden Firmen arbeiten dabei nicht als Alleinentwickler, sondern kooperieren auf bestimmten Stufen der Produktentwicklung mit anderen Akteuren. Auch der Bayer-Konzern stellt sich auf ein Engagement ein (Davenport 2005). Bayer BioScience, eine 100%-ige Tochter des Unternehmens, ist der Versuch, konzernintern eine Brücke zwischen den Sparten Landwirtschaft (Bayer CropScience) und Pharma (Bayer HealthCare) zu schlagen. 2005 ging Bayer eine Kooperation mit einem der führenden Unternehmen des Sektors, Large Scale Biology, ein (LSBC 2005b).

6.1.1 Finanzierung des Sektors

Der Pharmapflanzen-Sektor steht in starker Abhängigkeit von Fördergeldern der jeweiligen Staaten. In den USA wird die Entwicklung dieser Pflanzen von den Behörden mit erheblichen Summen gefördert. So erhielt das Unternehmen CropTech laut Freese (2002) innerhalb von 10 Jahren 10 Millionen US-\$ an Subventionen. Als das Unternehmen Ventria BioScience 2004 seinen Hauptsitz von Kalifornien auf das Gelände der Northwest Missouri State University verlegte, wurde dieser Schritt von der Universität mit fünf Millionen US-\$ unterstützt (AP 2004). Der Rektor der Universität wurde im Gegenzug in den Vorstand des Unternehmens berufen.

Zusätzlich erhält die Firma durch den Umzug für die nächsten 15 Jahre vom Staat Missouri Subventionen in einer Höhe von einer Millionen US-\$ pro Jahr (Young 2005).

Eine weitere Quelle für die Finanzierung des Sektors eröffnet zur Zeit die US-Regierung. Im Rahmen des Programms „Bioshield“ sollen effiziente Mittel zum Schutz der Bevölkerung vor terroristischen Angriffen mit biologischen Kampfstoffen wie Anthrax oder Pocken entwickelt werden. Das US Department of Homeland Security hat dafür, auf die nächsten zehn Jahre verteilt, ein Budget von 5,6 Mrd. US-\$ veranschlagt. Finanzberater der Szene empfehlen den Firmen des Pharma-Pflanzen-Sektors daher, entsprechende Projekte, also Impfstoffe gegen die genannten Erreger, für den großflächigen Anbau zu entwickeln (Burrill 2005). In diesem Rahmen hat das Unternehmen Dow in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer Institut bereits mit der Entwicklung von Impfstoffen in Pflanzen begonnen (Marrs, B.L. und Yusibov, V. 2004). Die Bereitstellung von in Pflanzen erzeugten Impfstoffen für weite Teile der US-Bevölkerung würde allerdings mit einem erheblichen Flächenverbrauch für den Anbau von Pharma-Pflanzen einhergehen.

Zwischen den Akteuren im Bereich der Pharmapflanzen-Entwicklung besteht oft eine intensive Verknüpfung. Oft werden Produkte in Public-private-partnerships entwickelt. Es gibt Kooperationen des privatwirtschaftlichen Sektors mit Universitäten oder anderen Forschungseinrichtungen. In den USA ist auch das US-Landwirtschaftsministerium USDA in Joint Ventures zur Produktentwicklung eingebunden. In einer Kooperation dieser Art wurde u.a. transgener Pharma-Mais, der den Stoff Avidin produziert, entwickelt. USDA arbeitete dabei mit einigen US-Universitäten und dem Unternehmen ProdiGene zusammen (Kramer et al 2000, Hood et al 1997).

Im Fall von klinischen Pharmazeutika werden die klinischen Versuche meist in Zusammenarbeit mit Pharma-Unternehmen durchgeführt. So lässt das Unternehmen Meristem Therapeutics die Versuche mit seiner aus transgenem Mais gewonnenen Magenlipase (DGL) vom Pharma-Konzern Solvay durchführen (Ma et al 2003). Die großen Pharmakonzerne sollen im Falle einer Zulassung der Pharmazeutika auch die Vermarktung übernehmen. Laut Arcand und Arnisson (2004) hängt das Überleben der gesamten Branche an der Frage, ob der Pharma-Sektor in die Technologie einsteigt. Die Autoren erwarten dann eine massive Übernahmewelle von kleineren Firmen durch die Pharma-Konzerne. Doch dies ist sowohl abhängig von den ersten Ergebnissen klinischer Tests als auch von der Entwicklung der öffentlichen Meinung zum großflächigen Anbau von Pharma-Pflanzen.

6.1.2 Pharma-Planta

Im Sommer 2004 wurde z.B. das europäische Pharmapflanzen-Konsortium „Pharma Planta“ ins Leben gerufen. In dem Verbundprojekt sind 31 Universitäten, Forschungseinrichtungen und Unternehmen der Privatwirtschaft vereinigt. Es wird von der EU mit 12 Mio. € gefördert. Entwickeln will das Konsortium Pharmazeutika für die Behandlung von AIDS, Tollwut und Diabetes. Diese sollen in transgenen Tomaten, Tabak oder Mais produziert werden (Pharma Planta 2004). Das Projekt zählt auch fünf deutsche Teilnehmer, federführend ist das Fraunhofer-Institut. Zeitgleich mit der Produktentwicklung will das Konsortium in Zusammenarbeit mit EU-Behörden Regelungen für den großflächigen Anbau von Pharma-Pflanzen in Europa erarbeiten. Die geplanten Freisetzungsversuche sollen allerdings in Südafrika durchgeführt werden.

6.2 Pharmapflanzen - ein Zukunftsmarkt?

Der weltweite Umsatz mit rekombinanten Biopharmazeutika betrug 2004 etwa 45 Mrd. US-\$ (Frost & Sullivan 2004). Er entspricht damit etwa vier Prozent des globalen Marktes für Pharmazeutika (Arcand und Arnisson 2004). Der Markt für Biopharmazeutika expandiert stark und wächst zur Zeit im Jahr um 40% (Lührs 2002). Auf der Basis dieser Daten geht man davon aus, dass 2012-15 etwa 30% (Blanc 2005) bis 35 % (Arcand und Arnisson 2004) der Pharmaumsätze auf diese Stoffe entfallen. Der größte Wachstumsmarkt wird dabei auf dem Gebiet der monoklonalen Antikörper erwartet. MAKs sollen bis 2010 einen Umsatz von 20 Mrd. US-\$ erreichen (Davenport 2005). Bei der Einschätzung des Gesamtvolumens des Marktes für Biopharmazeutika gibt es allerdings große Schwankungen. Während das Unternehmen ProdiGene ein Marktvolumen von bis zu 200 Mrd. US-\$ voraussieht (Freese 2002), nennen anderslautende Prognosen 100 - 125 Mrd. US-\$ (Arcand und Arnisson 2004).

Umstritten ist auch, welchen Anteil Biopharmazeutika aus transgenen Pflanzen an diesem Segment haben könnten. Aufgrund der starken Widerstände gegen GVOs in Europa und der negativen Erfahrungen mit dem Widerstand des Lebensmittelsektors in den USA gegen die Einführung von Pharma-Pflanzen herrscht in der Branche Verunsicherung. Arcand (2005) schätzt dennoch, dass 2011 allein in den USA 2,2 Mrd. US-\$ Umsatz mit Pharmapflanzen erzielt werden könnten. Weltweit erwartet er für das Jahr 2013 einen Umsatz von 40 Mrd. US-\$ für Pharmazeutika produzierende Pflanzen. Diese Summe beinhaltet nicht diejenigen Pharma-Pflanzen, die industrielle und labortechnische Stoffe erzeugen sollen.

6.2.1 Mögliche Kostensenkungen durch „Pflanzen-Fabriken“

Der Einsatz von Pharma-Pflanzen, so die Argumentation der Akteure, könnte zu drastischen Einsparungen in der Medikamentenherstellung im Vergleich zu geschlossenen Systemen führen. Investitions-, Gebäude-, Personal- und Betriebskosten, die durch den Bau und Betrieb von Fermentationsanlagen anfallen, könnten durch den Anbau der Medikamente auf freiem Feld erheblich reduziert werden. Zudem steigt der weltweite Bedarf an Medikamenten stark an, so dass es in absehbarer Zeit zur Knappheit bestimmter Stoffe kommen könnte. Der Anbau von Pharma-Pflanzen im Freiland könnte dagegen durch einfache Erweiterung der Anbaufläche praktisch unbegrenzt ausgeweitet werden und die Weltversorgung mit Medikamenten sicherstellen. Das Maß, in dem hochpreisige Proteine aus Pflanzen jedoch zu einer drastischen Senkung der Erzeugerkosten führen könnten, ist umstritten. Mögliche Kostensenkungen könnten wesentlich von der Höhe der gesetzlichen Auflagen abhängig sein. Würde der Anbau im Freiland verboten und lediglich in geschlossenen Systemen gestattet, wäre ein Kostenvorteil, wenn überhaupt, lediglich in geringem Umfang zu erwarten. Entsprechende Berechnungen stehen allerdings aus.

6.2.2 Elemente der Kostenreduzierung

Die Entwicklung von komplexen neuen Medikamenten in Säugetierzellen kostet durchschnittlich 300-1000 US-\$ pro Gramm. Die Kosten sogenannter Biopharmazeutika sind damit erheblich höher als bei der traditionellen Medikamentenherstellung. Das mögliche Einsparpotential bei einer Herstellung von Medikamenten in transgenen Pflanzen ergibt sich aus einer Reihe von Faktoren.

Deutlich ist, dass mögliche Kosteneinsparungen stark von der verwendeten Pflanzenart und aufgrund der abnehmenden Grenzkosten vom Umfang des Anbaus abhängen. Allgemeine Aussagen sind jedoch fast unmöglich, da jeder Stoff individuell zu bewerten ist. Mögliche kostensenkende Faktoren beim Einsatz von Pharmapflanzen könnten jedoch sein:

- Lagerungskosten sinken bei Expression in Korn
- Geringere Investitionskosten
- Geringere variable Kosten für die Erzeugung von Biomasse (Pflanzen sind billiger als Zelllinien)
- Produktionserhöhung mit geringem Aufwand möglich
- GRAS-Status der meisten Pflanzenplattformen

6.2.3 Kostenvergleiche des „Gen-Farming“ mit anderen Herstellungsformen

Über die Höhe des Einsparpotentials bei der Herstellung von Medikamenten in Pharma-Pflanzen besteht große Uneinigkeit. Sehr optimistische Schätzungen gehen von Einsparungen um den Faktor 100 bis 1000 aus, abhängig von der verwendeten Pflanzenart. Nach Twyman et al (2003) entstehen bei der Nutzung transgener Pflanzen zur Medikamentenproduktion lediglich 0,1% der Kosten von mikrobieller Fermentation und 2-10% im Vergleich zur Produktion des Stoffes in CHO-Zellkulturen. Arcand und Arnisson (2004) schätzen die Produktionskosten für ein maisbasiertes Pharmaprotein auf 10 – 100 US-\$/Gramm, gegenüber der herkömmlichen Produktion, die 1000 US-\$/Gramm kostet. Für die Herstellung desselben Stoffs in transgenem Tabak schwanken die Annahmen für die Produktionskosten zwischen 10 und 1000 US-\$/g. Für die Produktion von 400 kg eines Arzneimittels entstehen laut Dow Chemical Kosten von jährlich 300 Mio. US-\$. Das Unternehmen vermutet, dass diese Kosten für die entsprechende Menge in „Pflanzenfabriken“ auf 95 Mio. US-\$ gesenkt werden könnte (Arcand und Arnisson 2004).

6.2.4 Kritische Stimmen zur Kostensenkung

Mögliche Kostenvorteile für die Hersteller könnten sich laut Arcand (2005) jedoch als nicht langlebig erweisen. Mit einer sich verbessernden Effizienz von Zellkulturen wächst zugleich die Kapazität der bisherigen Produktionsmöglichkeiten. Daher rechnen Arcand und Arnisson (2004) bei der Herstellung monoklonaler Antikörper in Mais mit Kosten von 20-200 US-\$/g und beziffern die entsprechenden Kosten für denselben Stoff aus Hefekulturen und der Milch gentechnisch veränderter Tiere mit 100 US-\$. Damit hätten sich die Kosten gegenüber moderner Fermentationstechnik im Durchschnitt egalisiert, während die Produktion in CHO-Zellen bei 333 US-\$/g und damit nach wie vor höher liegt.

Biologisch sind mit der Nutzung von Pflanzen als Bioreaktoren eigene Gefahren verbunden, die kostenverursachende Untersuchungen nach sich ziehen. So ist zwar das Kontaminationsrisiko von Biopharmazeutika bezüglich humanpathogener Viren oder Bakterien deutlich gesenkt, dafür besitzen Pflanzen Inhaltsstoffe, die eigene Risiken für die Gesundheit bergen. Mykotoxine, Pestizidrückstände und Sekundärmetaboliten wie Nikotin oder Alkaloide können während des Reinigungs- und Extraktionsvorgangs die Sicherheit beeinträchtigen (Freese 2002) und die Produktionskosten dadurch erhöhen. Um diese Kosten wettzumachen, zieht z.B. die kanadische Lebensmittelbehörde CFIA in Erwägung, nach der Extraktion der Stoffe

Produkte der Restpflanze wie Mehl, Öl und Stärke an die Lebens- und Futtermittelindustrie weiterzuverkaufen (Linda Webster, CFIA 2001a)

Entscheidender Kostenfaktor dürfte jedoch sein, dass es einen weltweiten Trend hin zu einer strengen Regulation von GVO gibt, die mit erhöhten Kosten für den Freisetzer bzw. denjenigen einhergehen, der GVOs kommerziell anbaut. Hierzu zählen Monitoringmaßnahmen, Schutz vor Auskreuzung, technische Maßnahmen zur Warentrennung oder mögliche Regressforderungen. Auch innerhalb der Branche gibt es daher kritische Stimmen, die vor überzogenen finanziellen Erwartungen warnen. Dr. Ulrich Steiner von Bayer etwa schätzt, dass die Reduktion der Produktionskosten für die meisten Stoffe höchstens um den Faktor Zwei niedriger liegen wird (Steiner 2005).

Daneben gibt es bereits Fälle, die zeigen, dass die Produktion pharmazeutischer Proteine in geschlossenen Systemen sogar günstiger als ein großflächiges „Gen-Farming“ sein kann. Wie die US-Biotechnologiefirma Agennix mitteilte, kann sie im geschlossenen System mit Hilfe von Bakterienkulturen die Proteine Lactoferrin und Lysozym zu mindestens gleichen oder gar niedrigeren Kosten als die Firma Ventria BioScience herstellen (Cole 2005). Ventria Bioscience will die entsprechenden Proteine in gentechnisch veränderten Reis kommerziell produzieren.

7 Pharma-Pflanzen auf dem Markt

7.1 Produktpipeline

Bis heute sind weltweit keine pharmazeutischen Produkte aus transgenen Pflanzen kommerziell erhältlich. Da sich derzeit etwa zehn Stoffe aus transgenen Pflanzen in klinischen Versuchen befinden (Tabelle 9), ist ein kommerzieller Anbau jedoch in naher Zukunft denkbar. Daneben besitzt die Firma Ventria BioScience in den USA bereits seit 2004 eine Zulassung für den Anbau von transgenem Reis, in dem die pharmazeutischen Stoffe Lactoferrin und Lysozym hergestellt werden. Aufgrund der Proteste von Landwirten und Lebensmittelherstellern musste das Unternehmen 2004 seine Pläne für den Anbau von knapp 100 Hektar der beiden Reislinien in Kalifornien aufgeben. Auch 2005 gelang es Ventria nicht, rechtzeitig eine Region zu finden, die den kommerziellen Anbau des Pharmazeutika produzierenden Reis geduldet hätte. Die Lebensmittelindustrie hatte mit Boykottdrohungen für die Abnahme der Reisernte ganzer Bundesstaaten reagiert (Lamprecht 2005).

Tabelle 9: Pharmazeutika aus transgenen Pflanzen in klinischen Versuchen (Ma et al 2003, Arcand und Arnisson 2004, Dorfmueller 2005, Baez 2004)

Pharmazeutischer Stoff	Pflanze	Unternehmen	Phase
Anti-Tumor Antikörperfragment (Non Hodgkins Lymphom)	Tabak (TMV)	LargeScaleBiology	Phase II
Gastrische Lipase (Mukoviszidose)	Mais	Meristem Therapeutics / Solvay)	Phase II
Anti-Tumor Antikörper (NeoRx)	Mais	Monsanto	Phase I (zurückgezogen)
Anti-Karies Antikörper (CaroRx)	Tabak	Guy's Hospital / Planet Biotechnology	Phase III,
Essbarer Impfstoff	Kartoffeln	Arizona State University	Phase I
Impfstoff gegen Lt-B (Montezumas Rache)	Mais	ProdiGene	Phase I
Lactoferrin	Mais	Meristem Therapeutics	Phase I
Grippe-Impfstoff (RhinoRx)	Tabak	Planet Biotechnology	Phase I
Aprotinin (Blutgerinnungshemmer)	Mais	ProdiGene	Phase II

7.2 Produkte auf dem Markt

Obwohl bislang keine pharmazeutischen Produkte aus transgenen Pflanzen speziell für den pharmazeutisch-therapeutischen Bereich im Handel erhältlich sind, befinden sich einige Stoffe aus transgenem Mais, Tabak und Reis bereits auf dem Markt. Bei den meisten der erzeugten Stoffe, die bislang auf den Markt gelangt sind, handelt es sich entweder um Industrieenzyme oder um solche, die sowohl pharmazeutisch als auch in der Labortechnik verwendet werden können (Tabelle 10).

Die erste Kommerzialisierung einer Pharma-Pflanze betraf eine transgene Rapslinie, die den Stoff Laurinsäure produzierte. Diese wurde in den USA bereits 1995 zum Verkauf freigegeben. Laurinsäure, die natürlicherweise nicht in Raps vorkommt, wird in der Kosmetikindustrie zur Herstellung von Seife und anderen Kosmetika genutzt. Nach Angaben von UCS (2002) wird diese Rapslinie jedoch nicht angebaut. Daneben gelangten die rekombinanten Stoffe Aprotinin und Trypsin aus transgenem Mais in kleinen Mengen bereits 1997 auf den US-Markt (ISIS 2004b). Entwickelt von ProdiGene, werden beide über die Firma Sigma Aldrich als Forschungschemikalien für den Einsatz in der Labordiagnostik vertrieben. Als weiteres Produkt aus gentechnisch verändertem Mais wurde, ebenfalls 1997, das Enzym β -Glucuronidase in den USA zum Verkauf angeboten. Auch dieses Enzym wird im Labor zu Diagnostikzwecken verwendet und wurde über Sigma Aldrich vertrieben (Freese 2002). Aktuell ist jedoch kein Hinweis auf den Verkauf von β -Glucuronidase mehr auf der Internetseite des Unternehmens zu finden. Der Anbau von transgenem Avidin-Mais wurde nach Angabe von Freese (2002) ebenfalls kommerziell betrieben, fand auf einer Fläche von mehreren hundert Hektar statt und wurde von Vertragslandwirten der Firma ProdiGene durchgeführt.

Offiziell werden in den USA seit 2004 die ersten rekombinanten Stoffe aus transgenen Pflanzen verkauft. Die texanische Firma ProdiGene Inc. annonciert auf ihrer Website TrypZean™, Rinder-Trypsin aus transgenem Mais. Trypsin findet Anwendung bei der Herstellung von Insulin, Impfstoffen und bei der Wundbehandlung (ProdiGene 2005). Gleichzeitig gab das Unternehmen die Vermarktung von AproliZean™ bekannt, Rinder-Aprotinin, ebenfalls in transgenem Mais erzeugt. Aprotinin gehört zur Klasse der Protease-Inhibitoren und wird neben seiner Verwendung als Laborchemikalie auch als Blutungshemmer eingesetzt.

Die Firma Large Scale Biology vertreibt seit kurzem über Sigma Aldrich unter der Artikelnummer A 6103 Rinder-Aprotinin aus transgenem Tabak (LSB 2005a, Sigma Aldrich 2005). Ebenfalls bei Sigma als Laborchemikalie erhältlich ist menschliches Lactoferrin und Lysozym aus transgenem Reis, der vermutlich aus Freisetzungsversuchen von Ventria BioScience (02-361-01r, 01-029-02) stammt. Durch eine Lücke in den gesetzlichen Bestimmungen ist es Unternehmen in den

USA möglich, rekombinante Stoffe aus Pharma-Pflanzen ohne Zulassung auf den Markt zu bringen. Verwendet wird dabei in allen Fällen Material, das aus nicht kommerziellen Freisetzungsversuchen stammt (Freese 2002).

Tabelle 10: Kommerzialisierete Stoffe aus Pharma-Pflanzen (Quellen: Sigma Aldrich 2005, ProdiGene 2005, LSBC 2005)

Produkt	Stoff	Pflanze	Artikel-Nr.	Anbieter
Aprotinin	Aprotinin aus Rinderlunge	Tabak	A6103	Sigma Aldrich (Large Scale Biology)
TrypZean™-Pulver / Lösung	Rinder – Trypsin	Mais	T3568, T3449	Sigma Aldrich und ProdiGene
AprolyZean™	Aprotinin	Mais		ProdiGene
Avidin	Avidin aus Hühnereiweiß	Mais	A8706	Sigma Aldrich
Lactoferrin	Menschliches Lactoferrin	Reis	L 440	Sigma Aldrich
Lysozym	Menschliches Lysozym	Reis	L 1667	Sigma Aldrich

Laut Freese (2002) wurde auch Laccase, ein Enzym für die industrielle Anwendung, zumindest zeitweise von dem Unternehmen Genencor International vertrieben.

Ferner gab es Spekulationen über einen kommerziellen Anbau von Hirudin produzierendem Raps (Giddings et al 2000) durch die kanadische Firma SemBioSys. Hirudin ist ein außerordentlich potenter Blutgerinnungshemmer (Freese 2002). Das Unternehmen streitet den Anbau jedoch ab (Cummins 2003).

8 Pflanzen als Fabriken?

8.1 Nahrungs- und Futterpflanzen als Medikamentenproduzenten

Nur ein verschwindend geringer Anteil der Pflanzen, die pharmazeutische Stoffe und Industrieenzyme liefern sollen, werden für den Einsatz in geschlossenen Systemen entwickelt. Die Nutzung von Algen, pflanzlichen Wurzelexudaten oder Zellkulturen gewährleistet zwar ein hohes Maß an biologischer Sicherheit und Schutz vor Kontamination und negativen Umwelteffekten, bringt jedoch weniger Kostenersparnis für die beteiligten Firmen. Der weitaus größte Anteil derjenigen transgenen Pflanzen, die der Erzeugung von Pharmazeutika oder industrieller Enzyme dienen sollen, weist daher folgende Gemeinsamkeiten auf:

1. Es werden fast ausschließlich Nahrungs- und Futterpflanzenpflanzen verwendet
2. Diese Nahrungs- und Futterpflanzen werden für den Anbau im Freiland entwickelt

Eine Übersicht über den Teil der weltweit durchgeführten 355 Freisetzungsvorhaben mit Pharmapflanzen, zu denen detailliertere Unterlagen vorliegen ($\Sigma = 336$), macht diesen Trend deutlich (Abbildung 1). Fast in der Hälfte aller Vorhaben wurde Mais als Träger des rekombinanten Konstrukts gewählt. Abgesehen von Tabak und Flachs finden alle im Freiland getesteten Pflanzen Anwendung als Nahrungs- oder Futterpflanzen.

Zu Freisetzungsvorhaben, die in Kanada zwischen 1994 und 1998 durchgeführt wurden, liegen keine Angaben über die verwendeten Pflanzenarten vor.

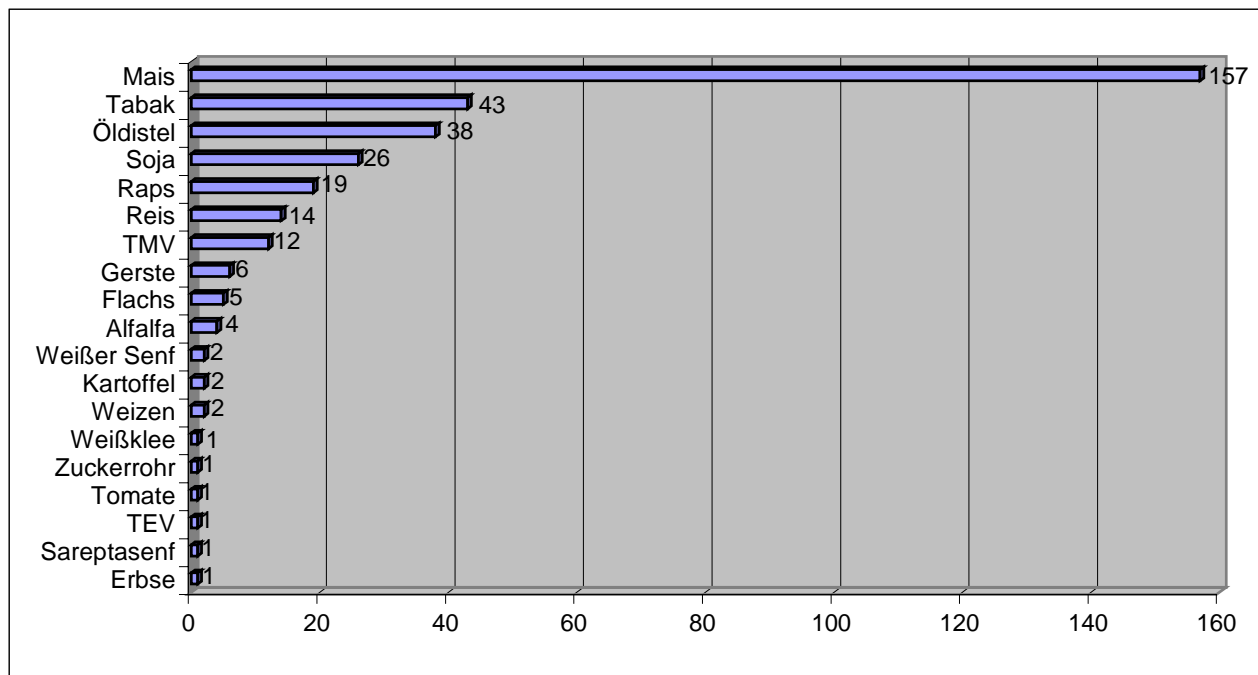


Abbildung 1: Dokumentierte Freisetzungsversuche mit Pharmapflanzen in den USA, Kanada und Europa nach verwendeten Pflanzen ($\Sigma = 329$). (Quellen: JRC 2005, BVL 2005, CFIA 2005a, ISB 2005)

Umwelt- und Verbrauchergruppen sowie die Lebensmittelindustrie fordern die Unternehmen des Pharmapflanzen-Sektors und die zuständigen staatlichen Stellen seit Jahren auf, wegen der hohen Wahrscheinlichkeit einer Kontaminierung der Nahrungskette auf die Verwendung von Nahrungs- und Futterpflanzen zu verzichten. Darunter befinden sich die Vereinigung der US-Lebensmittelindustrie (NFPC 2003) und die Wissenschaftlervereinigung Union Of Concerned Scientists (UCS 2004). Trotz aller Kritik an der Verwendung von Nahrungspflanzen ist bislang in den U SA und Europa bei Freilandversuchen kein Trend zu erkennen, der ein Ausweichen auf andere Pflanzen andeuten würde. Anders dagegen in Kanada: dort werden Antragsteller bereits seit 2001 aufgefordert, zumindest keine der zentralen Nahrungspflanzen für Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen zu nutzen (CFIA (2003).

8.2 Vorteile von Nahrungs- und Futterpflanzen für die Nutzung als „Pharma-Fabriken“

Nahrungs- oder Futtermittelpflanzen besitzen Eigenschaften, die sie für Produzenten des Pharmapflanzen-Sektors attraktiv machen. Intensiv wird Genomforschung vor allem an den landwirtschaftlich genutzten Pflanzen betrieben, die auch kommerziell

interessant sind. Daher sind es hauptsächlich wichtige Nutzpflanzen wie Reis, Mais oder Gerste, deren Genetik erforscht wird. Agrarkonzerne und Wissenschaftler besitzen zudem mittlerweile seit 20 Jahren Erfahrungen mit der gentechnischen Veränderung dieser Pflanzen. Diese Vorarbeiten machen millionenschwere Grundlagenforschung für den Pharmapflanzen-Anbau überflüssig. Daneben sind landwirtschaftlich genutzte Pflanzen wie Mais durch Züchtung an moderne Pflanzenbautechniken und Agrarchemikalien angepasst. Dabei erzielen sie hohe Erträge in den Pflanzenorganen, in denen Pharmazeutika oder Industriewerkstoffe gebildet werden sollen. Vor allem Getreidearten besitzen die Eigenschaft, dass die rekombinanten Stoffe im Korn ein quasi natürliches Lager besitzen und diese darin jahrelang in nutzbarer Form aufbewahrt werden können. Daneben besitzen die bislang als Pharma-Pflanzen genutzten Arten jeweils spezifische Vor- und Nachteile (Tabelle 11).

Tabelle 11: Vor- und Nachteile verschiedener Pflanzenarten für die Erzeugung von Biopharmazeutika (verändert nach Fischer et al 2004)

Pflanzenart	Vorteile	Nachteile
Tabak	Hohe Erträge, keine Nutzpflanze, gut transformierbar	Geringe Proteinstabilität im Erntegut, enthält Alkaloide
Alfalfa, Klee	Hohe Erträge, denkbar für Impfstoffe für Tiere, Vermehrung über Klone, gute Glykosylierung (Alfalfa)	Geringe Proteinstabilität im Erntegut, enthält Oxalsäure
Salat	Geeignet für die Produktion von Impfstoffen	Geringe Proteinstabilität im Erntegut
Mais, Reis	Proteinstabilität während der Lagerung, hohe Erträge, leicht transformierbar	
Weizen, Gerste	Proteinstabilität während der Lagerung	Niedrige Erträge, Genmanipulation kompliziert
Soja	Hohe Biomasseerträge	Niedriger Expressionslevel,
Bohnen	Hoher Proteingehalt	Niedriger Expressionslevel
Kartoffel, Karotte	Direkt konsumierbar, Proteine stabil in Speicherorganen der Pflanzen	Kartoffeln müssen gekocht werden
Tomate	Direkt konsumierbar, Gewächshausanbau	Anbaukosten erhöht, Kühlung nach Ernte
Ölpflanzen, Raps	Oleosin-Plattform, Sprossen	Niedrige Erträge

9 Freisetzungen von Pharma-Pflanzen

Freisetzungen von Pharma-Pflanzen haben bislang lediglich in wenigen Ländern stattgefunden. Dokumentierte Versuche finden sich lediglich in den USA, Kanada und einigen europäischen Ländern. Die Gesamtzahl der bewilligten und durchgeführten Versuche liegt seit 1991 bei ca. 350. Auf die USA entfallen 237, auf Kanada 86, und auf Europa 30 Anträge. Eine Auswertung dieser Versuche zeigt, dass die meisten Freisetzungen in den Jahren 1999 bis 2001 stattfanden (Abbildung 2). Im Jahr 2002 ist die Zahl der Versuche brach die Zahl der Freisetzungen stark ein und befindet sich seither etwa auf dem Niveau von 1995.

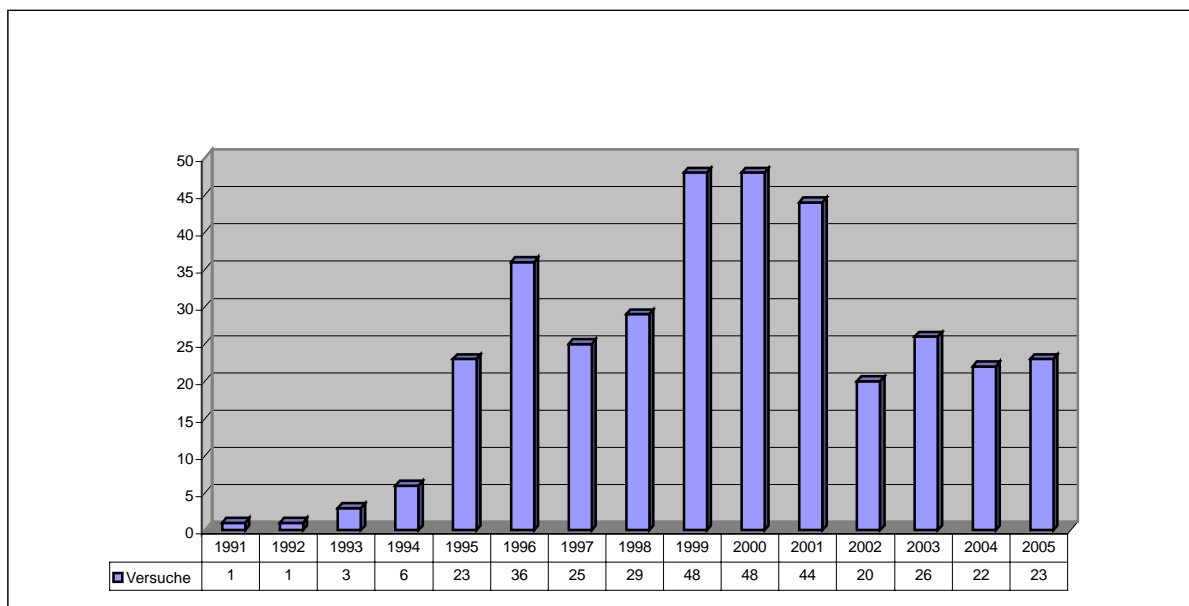


Abbildung 2: Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA, Kanada und Europa, 1991 – 2005 (Quellen: ISB 2005, CFIA 2005a, BVL 2005, JRC 2005)

9.1 Freisetzungen in den USA

Auf US-Äckern fanden bis zum Jahr 2004 über 10.000 Freisetzungsexperimente mit transgenen Organismen im Freiland statt. Über 200 Anträge wurden dabei für Versuche mit Pflanzen erteilt, die Pharmastoffe oder industrielle Enzyme produzieren. Das Regulationssystem macht einen detaillierten Einblick außerordentlich schwierig. In den meisten Fällen wurden in der Vergangenheit sowohl die in die Pflanzen eingebrachten Gene als auch die Organismen, aus denen die Gene stammen, als „Firmengeheimnis“ deklariert. Auch den Umfang der bisherigen Versuche gaben viele Unternehmen nicht an. Erst seit den Kontaminationsfällen des Jahres 2002 hat sich die Politik des US-

Landwirtschaftsministeriums geändert. Der komplette Datensatz findet sich in Anhang 1.

9.1.1 Methode

In der Freisetzungsdatenbank des US-Landwirtschaftsministeriums sind bis Ende Mai 2005 260 Freisetzungen für Pharma-Pflanzen in den folgenden Kategorien aufgelistet (ISB 2005):

- pharmazeutisches Protein
- Industrieenzym
- Antikörper
- Antigen
- Neues Protein
- aufgewertetes Protein für die menschliche Ernährung
- Polymer

Von den 260 Versuchen in diesen Kategorien wurden 23 entweder zurückgezogen oder die zuständige APHIS verweigerte die Genehmigung.

9.1.2 Entwicklung

Der weltweit erste Freisetzungsversuch mit einer Pharmazeutika produzierenden Pflanze fand in den USA im Jahre 1991 statt und wurde von der Firma Biosource Genetics (heute Large Scale Biology) durchgeführt. Bis einschließlich 2005 ist die Zahl der durchgeführten Freisetzungen auf 237 angewachsen. Diese fanden auf 410 Standorten statt.

Nach einer Phase ausgedehnter Aktivität Ende der 1990er Jahre bis 2001 ist seit dem Jahr 2002 ein starker Rückgang bei der Zahl der Versuche mit Pharma-Pflanzen festzustellen (Abbildung 2). Dieser steht höchst wahrscheinlich mit den Kontaminationsfällen um das Unternehmen ProdiGene und dem darauf folgenden Medienecho in Zusammenhang. In der Folge dieses Vorfalls kam es zum Ausstieg (Monsanto) bzw. Konkurs (CropTech) einiger Unternehmen des Pharmapflanzen-Sektors. Auch die sich seither beständig verschärfenden Sicherheitsvorgaben könnten für den steilen Rückgang verantwortlich sein. Darüber hinaus gibt es in den USA seit diesen Vorfällen starken öffentlichen Druck auf die freisetzenden Unternehmen bzw. Einrichtungen, vor allem aus der Lebensmittelwirtschaft.

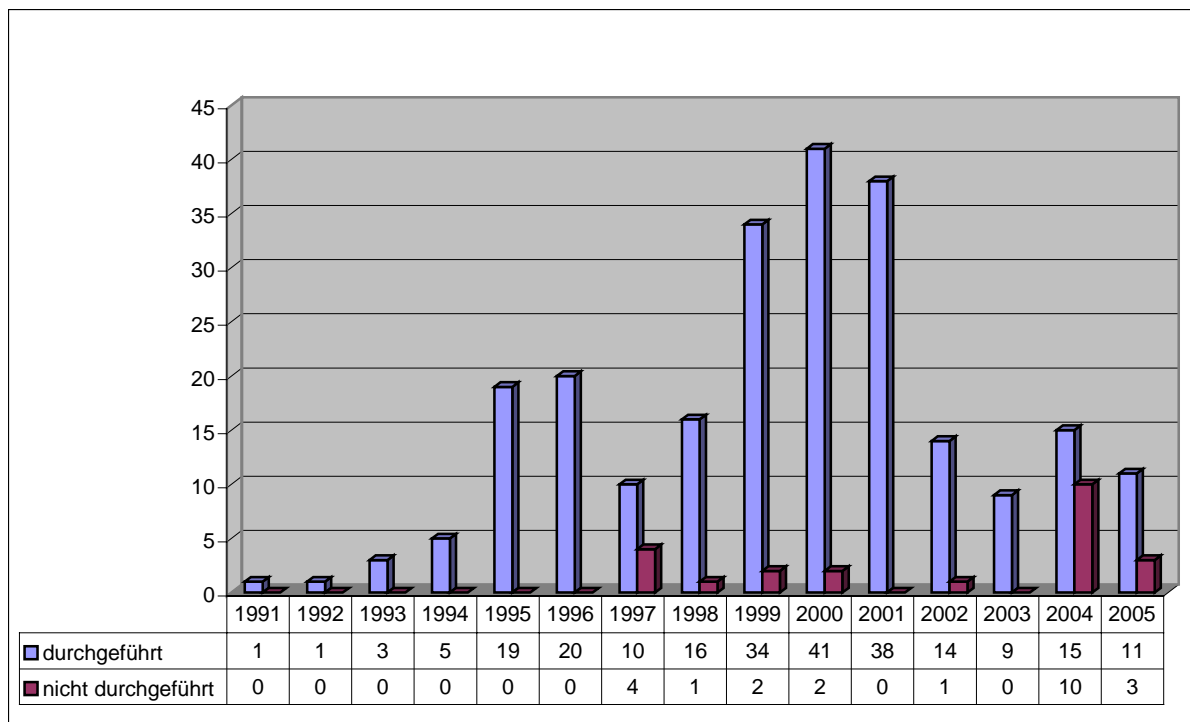


Abbildung 3: Freisetzungsversuche mit Pharmapflanzen in den USA (Quelle: ISB 2005)

9.1.3 Transparenz

Im Jahr 2002 kritisierte die US National Academy of Sciences (NRC 2002) den inflationären Gebrauch der Möglichkeit, wichtige Informationen für Freisetzungsvorhaben als Firmengeheimnis (CBI) zu deklarieren. Denn nicht nur die Öffentlichkeit werde dadurch im Dunklen gelassen, so die Akademie. Auch die zuständigen Behörden seien auf der Basis geheimer Informationen nicht in der Lage, Anträge kritisch zu prüfen oder glaubwürdige Umweltgutachten zu erstellen. Mit der Änderung der Richtlinien 2003 wurde diese Praxis dann stark beschnitten (USDA 2003a). Bis zu dieser Zeit war die Geheimhaltung von Genen und sogar der Herkunftsorganismen der Gene weit verbreitet. Von 237 bewilligten oder durchgeführten Versuchen tragen 170 Versuchen (72%) den Vermerk CBI bereits beim Herkunftsorganismus der Gene. Die eingefügten Gene sind bei 191 von 237 Versuchen (81%) als vertraulich deklariert (Anhang1).

Selbst die Information, ob es sich bei dem in den Pflanzen erzeugten Stoff um ein pharmazeutisches oder für die industrielle Anwendung bestimmtes Protein oder Enzym handelt, ist der Datenbank nur mit Schwierigkeiten zu entnehmen. Neben klaren Stoffkategorien für pharmazeutische Proteine und Industrieenzyme meldeten bisher zahlreiche Firmen Versuche unter der Kategorie „Neues Protein“ („novel

protein“) an, die keinerlei Rückschluss auf die Verwendung des rekombinanten Stoffes gibt (Abbildung 4). Auch hier spielen vermutlich Wettbewerbsgründe eine Rolle. Dass die Einordnung zudem willkürlich ist, zeigt die Datenbank der USDA (Anhang 1). 2004 wurde Ventria Bioscience (03-365-01r) die Freisetzung von transgenem Reis gestattet, der menschliches Lysozym exprimiert. Das Protein wird als pharmazeutisches Protein vermerkt. Im gleichen Jahr fand ein Versuch statt (04-083-08n), bei dem die Washington State Universität transgene Gerste anbaute, die denselben Stoff produzierte. Dieser Versuch wird jedoch in der Kategorie „Neues Protein“ geführt. Ebenfalls in der Kategorie „Neues Protein“ wurden die pharmazeutischen Proteine Lysozym und Lactoferrin von Ventria übernommen, die das Unternehmen von der ursprünglichen Kategorie „Pharmazeutisches Protein“ in ein „aufgewertetes Protein für die menschliche Ernährung“ (value added protein for human consumption) umdefiniert hat.

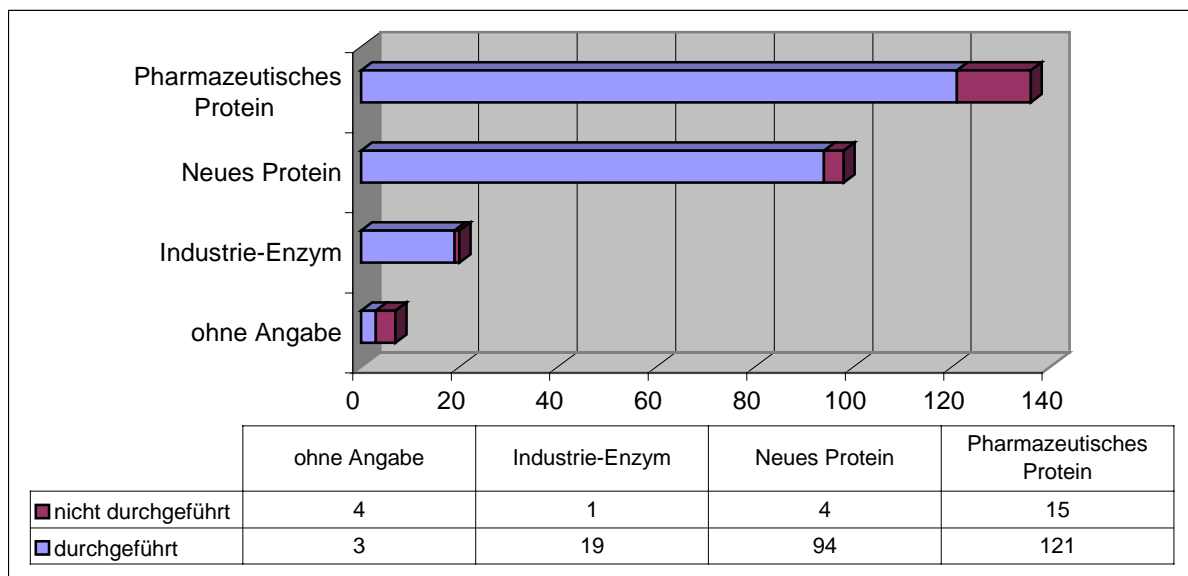


Abbildung 4: Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA nach Kategorien (Quelle: ISB 2005)

9.1.4 Freigesetzte Pflanzen

Freisetzungsversuche fanden in den USA bislang fast ausschließlich unter Verwendung von Nahrungs- oder Futterpflanzen statt. Neben Mais, der auf insgesamt 154 durchgeführte Versuche kommt, wurden Soja, Raps, Reis, Öldistel, Gerste oder Alfalfa (Luzerne) verwendet (Abbildung 5). Allein transgener Tabak und mit TMV und TEV infizierte Tabakpflanzen sind Pflanzenplattformen, die nicht als Nahrungs- oder Futterpflanzen genutzt werden.

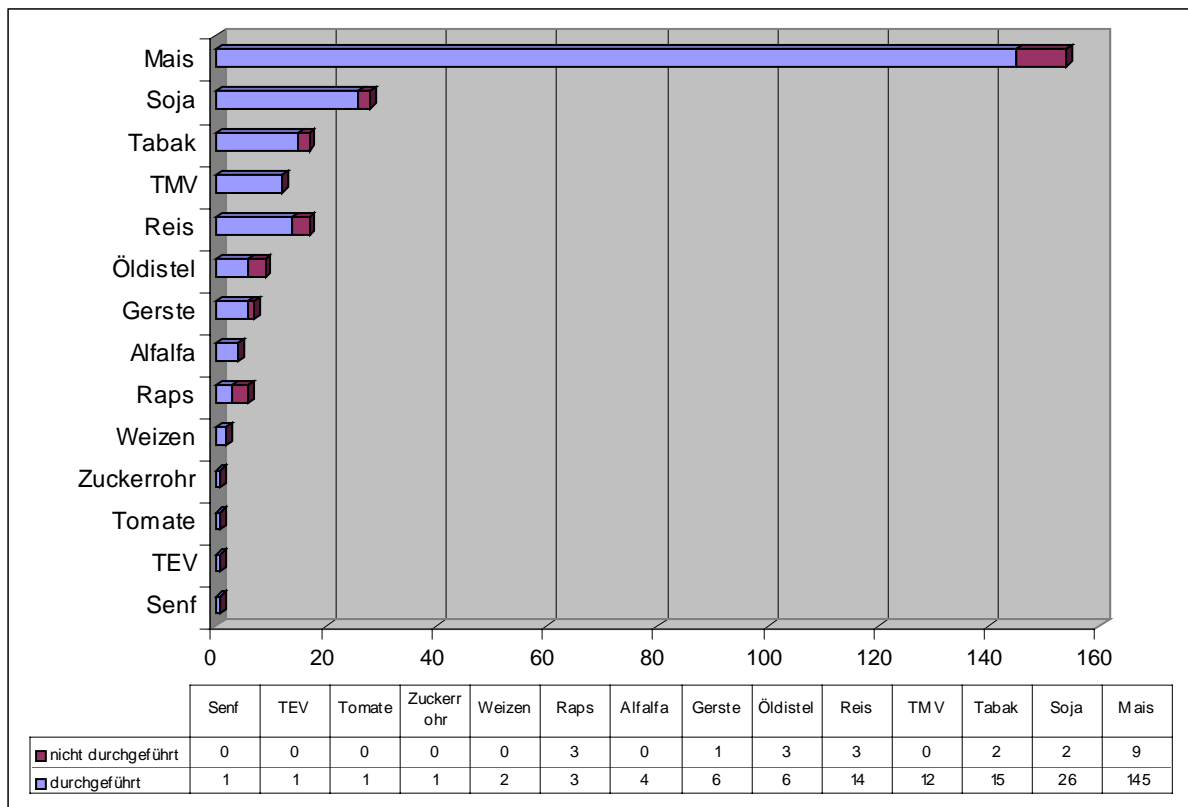


Abbildung 5: Freisetzung mit Pharma-Pflanzen in den USA, verwendete Pflanzen (Quelle: ISB 2005)

9.1.5 Benachrichtigung und Zulassung

Bis ins Jahr 2003 konnten Antragsteller für Freisetzungsvorhaben mit Pharma-Pflanzen von einer Regelung („notification“) Gebrauch machen, die eine Zulassung des Versuchs per Mitteilung an die zuständige Behörde APHIS möglich machte. Dabei mussten keine behördlichen Prüfungen wie im normalen Zulassungsverfahren durchlaufen werden (Freese 2002). Die Durchführung der Versuche blieb daher ebenso den Unternehmen überlassen wie Maßnahmen zur Verhinderung von Auskreuzung oder Monitoring. Freisetzende Firmen mussten sich lediglich verpflichten, die behördlichen Vorgaben und Regeln der guten fachlichen Praxis zu befolgen. 111 Versuche mit Pharma-Pflanzen wurden unter dem Notifikations-Verfahren zugelassen. Laut Vertretern des US-Landwirtschaftsministeriums wurde es lediglich bei Stoffen angewendet, bei denen APHIS keine Gefahr für Umwelt und menschliche Gesundheit sah, vor allem bei Industrieenzymen. Doch noch im Jahr 2000 führte die Firma ProdiGene auf 10 Hektar einen Versuch mit transgenem Mais durch (00-109-07n), der eindeutig Pharmazeutika produzierte. APHIS wurde auch von diesem Versuch lediglich in Kenntnis gesetzt. Mit Änderung der Richtlinien im März 2003 wurde diese Ausnahmeregelung für den Pharmapflanzen-Bereich

abgeschafft. Seitdem müssen alle Versuche mit Pharma-Pflanzen ein ordnungsgemäßes Zulassungsverfahren durchlaufen.

9.1.6 Flächengröße

Ein Überblick über die Fläche, auf der bislang rekombinante Proteine in Pflanzen erzeugt wurden, ist auf der Grundlage der Freisetzungsdatenbank des US-Landwirtschaftsministeriums nur schwer möglich. In 60 von 237 durchgeführten Versuchen verweigerten es die Unternehmen, die Größe der Freisetzungsfächen bekannt zu geben. Freese (2002) geht davon aus, dass die Unternehmen befürchten, Konkurrenten könnten durch die Bekanntgabe der Flächengröße Einblick bekommen, wie nahe die Firma an der Kommerzialisierung eines Produktes steht. Die Summe der restlichen 177 Freisetzungsfächen beträgt laut Datenbank etwa 6230 Hektar (13850 acre) (Siehe Anhang 1).

Entgegen dem Trend zu einem Rückgang der Zahl der Freilandversuche stieg deren Fläche bis zum Jahr 2004 an. Der enorme Zuwachs in den Jahren 2002 bis 2004 ist jedoch im wesentlichen auf einige sehr großflächige Versuche der Firma Pioneer Hi-Breed zurückzuführen. Erst 2005 ist ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen (Abbildung 6).

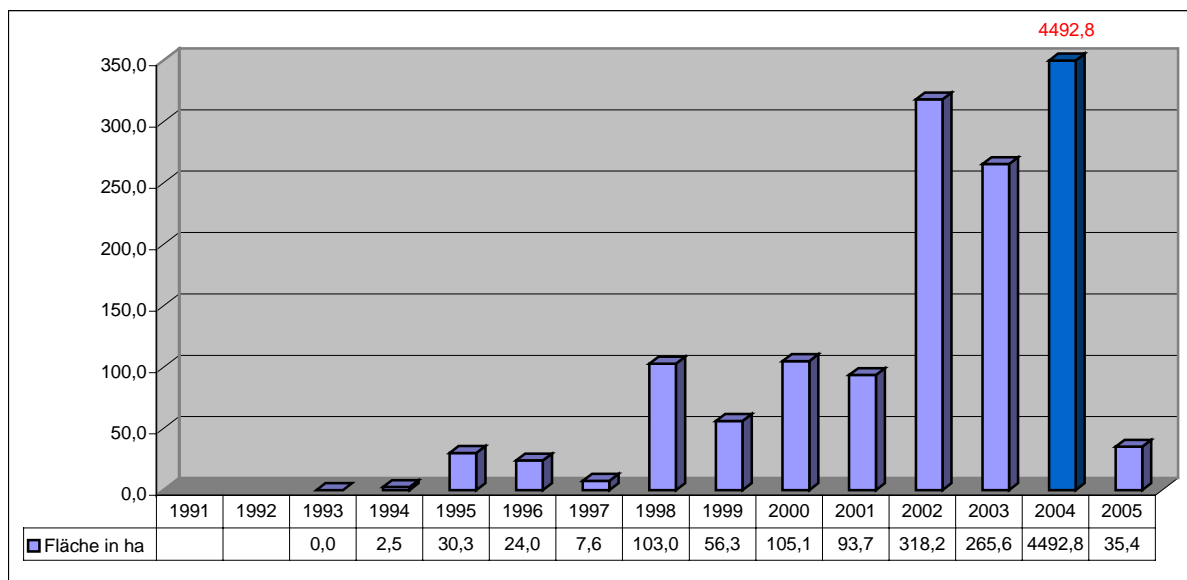


Abbildung 6: Fläche für Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA, 1991 – 2005, z.T. keine Angaben vorhanden (Quelle: ISB 2005)

9.1.7 Firmen und andere Freisetzer

In den USA gibt es, im Unterschied zur Freisetzungssituation in Kanada, einen starken Überhang privatwirtschaftlicher Unternehmen, die in der Pharmapflanzen-Entwicklung aktiv sind. 95% aller durchgeführten Freisetzungsversuche wurden von Privatfirmen angemeldet, allein 87 Anträge stammen von der Firma ProdiGene aus Texas (Abbildung 7).

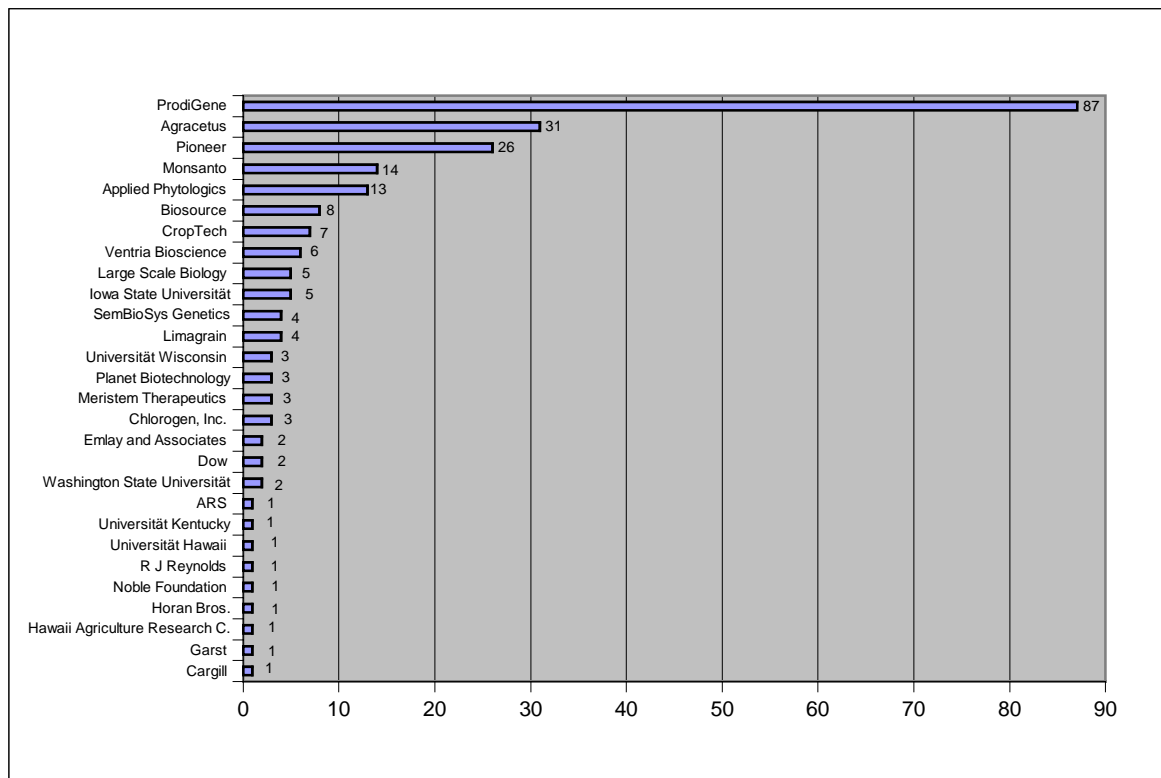


Abbildung 7: Anmelder von durchgeführten Freisetzungsversuchen mit Pharmapflanzen in den USA (Quelle: ISB 2005)

9.2 Freisetzungen in Kanada

9.2.1 Allgemeines

In Kanada werden seit 1994 Freisetzungsversuche mit Pflanzen durchgeführt, die pharmazeutische Proteine oder Industriewerkstoffe produzieren. Die öffentlich zugänglichen Informationen geben für den Zeitraum zwischen 1994 (erste Freisetzung) bis 1998 jedoch nur Auskunft über die Zahl der durchgeführten Versuche. Weder Pflanzenart noch Hinweise auf den Verwendungszweck sind der Datenbank zu entnehmen.

Seit 1998 werden zusätzlich folgende Informationen veröffentlicht:

- Freisetzendes Unternehmen bzw. Einrichtung
- Pflanzenart
- Provinz, in der ein Versuch stattfindet
- Information, ob es sich um ein pharmazeutisches oder industrielles Protein handelt.

Über die in den freigesetzten Pflanzen produzierten Stoffen sowie den Umfang der Versuche gibt die kanadische Regierung keine Auskunft.

Die der Öffentlichkeit zugänglichen Daten sind in Anhang 3 zusammenfasst. Bis einschließlich 2005 fanden demzufolge 88 Versuche mit Pharma-Pflanzen statt (Abbildung 8). Das Regulationsverfahren in Kanada sieht vor, dass Freisetzungen nur für ein Jahr bewilligt werden. Darüber hinaus werden, im Gegensatz z.B. zu den USA, identische Versuche auf verschiedenen Standorten jeweils als eigenständige Versuche gezählt.

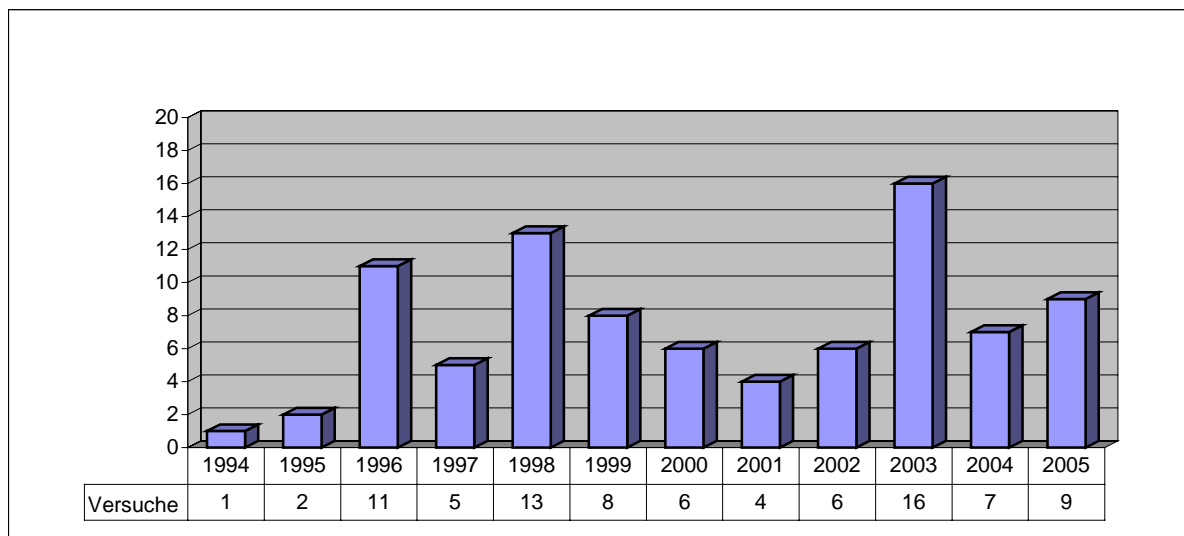


Abbildung 8: Freisetzungsversuche mit Pharmapflanzen in Kanada, 1994-2005
(Quelle: CFIA 2005a)

9.2.2 Pflanzen

Im Gegensatz zu den USA und Europa kommen in Kanada zentrale Nahrungspflanzen wie Mais oder Reis im Rahmen von Freisetzungsversuchen in geringerem Umfang zum Einsatz (Abbildung 9). Allerdings ist auch die hauptsächlich verwendete Öldistel eine Nahrungspflanze. Auffallend ist jedoch die Zahl von Freilandversuchen mit Pharmazeutika produzierendem Raps. 14 Versuche mit dieser Pflanze finden sich in der Datenbank der kanadischen Lebensmittelsicherheitsbehörde CFIA, allesamt angemeldet von der Universität Calgary. In den Jahren 1994-97, die nicht aus diesen Dokumenten hervorgehen, fanden nach Angabe von Cummins (2002) weitere Freilandversuche mit transgenem

Raps statt, die von dem Unternehmen SemBioSys durchgeführt wurden. Dieser transgene Raps produzierte den blutverdünnenden Stoff Hirudin.

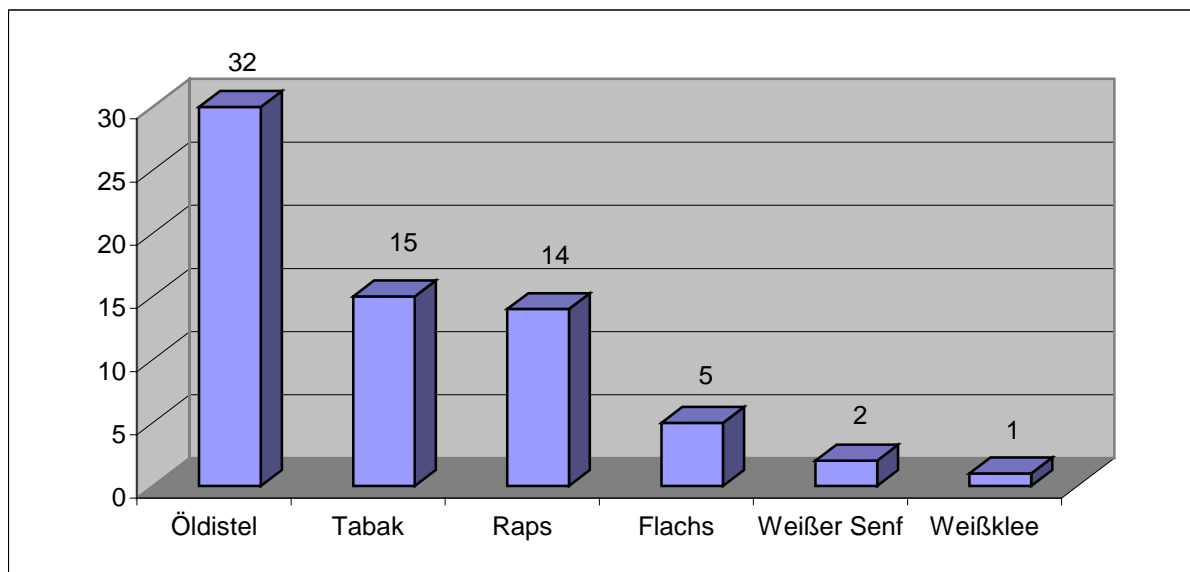


Abbildung 9: Freisetzungsversuche im Bereich Molekulares Farming in Kanada 1998 – 2005; verwendete Pflanzen (Quelle: CFIA 2005a)

9.3.3 Stoffe

In the last few years, there seems to be a shift towards plants expressing industrial enzymes rather than potentially dangerous pharmaceutical proteins (see Annex 3). Während der letzten Jahre zeichnet sich in Kanada eine Veränderung bezüglich der Anwendungsgebiete von Pharma-Pflanzen ab. Während zu Beginn der Entwicklung, ähnlich wie in den USA und Europa, Freisetzungen mit Stoffen für die pharmazeutische Produktion einen höheren Anteil an der Zahl der Versuche (Abbildung 10) hatten, ist seit geraumer Zeit ein Trend zu vermeintlich weniger riskanten Stoffen für die industrielle Anwendung zu erkennen. Genauere Angaben, z.B. über die Art der Gene, lässt die Datenbank der kanadischen Lebensmittelbehörde nicht zu.

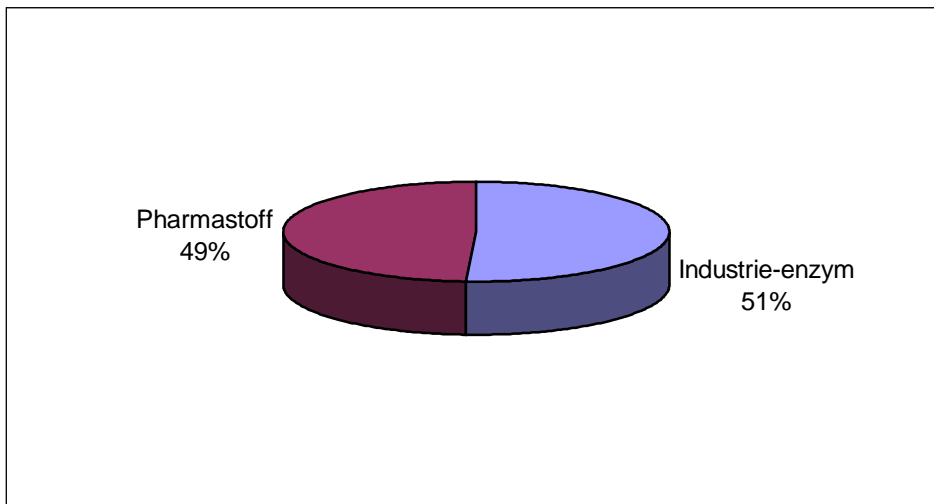


Abbildung 10: Kanada: Freisetzungen von Pharma-Pflanzen, nach Anwendungsgebiet (Quelle: CFIA: 2005a)

9.3 Freisetzungen in Europa

9.3.1 Allgemeines

In Europa finden seit 1995 Freisetzungsversuche mit transgenen Pflanzen statt, die Pharma- oder Industriestoffe produzieren. Über die Durchführung und Details von Freisetzungen informieren sowohl das Joint Research Center (im Auftrag der EU-Kommission) als auch die Behörden der einzelnen Mitgliedsstaaten. Die Daten, auf denen dieses Kapitel beruht, stammen aus der Datenbank des Joint Research Center (JRC 2005) und der des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL 2005). Die zentralen Daten über europäische Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen sind in Anhang 4 zusammengefasst.

9.3.2 Freisetzungen in europäischen Staaten

In Europa wurden, einschließlich des Jahres 2005, 30 Versuche mit Pharma-Pflanzen genehmigt (Abbildung 11). Nach einem sprunghaften Anstieg der Versuchszahl zwischen 1995 und 1997 gibt es seit dem Jahr 1998 nur mehr vereinzelte Anträge.

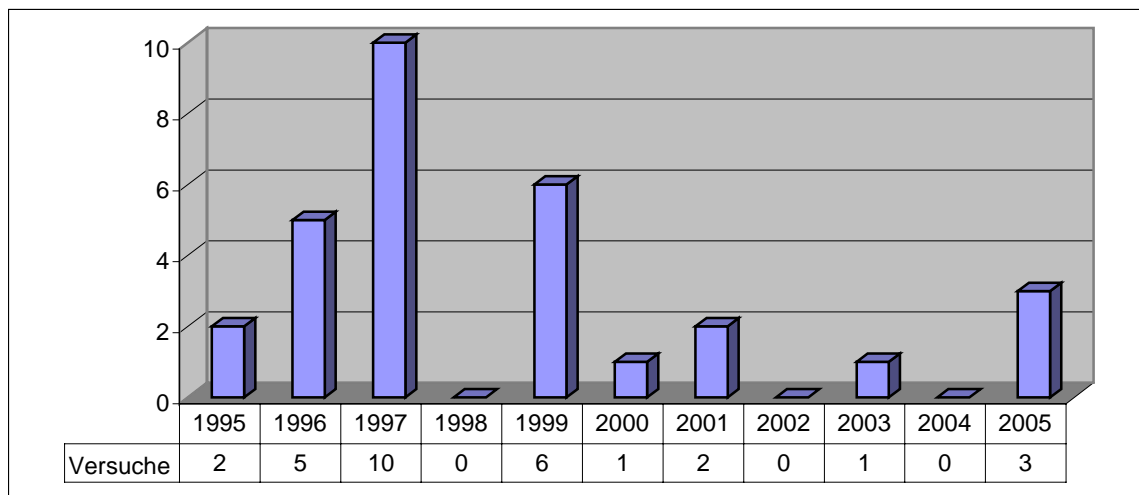


Abbildung 11: Versuche mit Pharma-Pflanzen in Europa (Quelle: BVL 2005, JRC 2005)

Diese Entwicklung ist synchron zum Einbruch der Freisetzungsanträge für andere gv-Pflanzen in diesem Zeitraum und wird allgemein dem EU-Moratorium und der Ablehnung der Agrar-Gentechnik in Europa zugeschrieben. Doch auch in Kanada und den USA, so zeigen die dortigen Entwicklungen, konzentriert sich der überwiegende Anteil der Versuche auf den Zeitraum von Mitte bis Ende der 1990er Jahre. Seitdem ist die Zahl der Anträge deutlich rückläufig. Das Ende des Zulassungsmoratoriums in der EU könnte jedoch einen erneuten Anstieg der Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen zur Folge haben. Seit 2005 ist eine erneute Zunahme von Zulassungen für diese Versuche festzustellen.

Eine ähnliche Entwicklung zeigt sich auch in der für Freisetzungen verwendeten Fläche (Abbildung 12). Seit 2001 entwickelte sich die Fläche zunächst gegen Null. Doch seit dem Moratoriumsende im April 2004 kommt es zu einem erneuten Anwachsen der Versuchsflächen. 2005 wuchsen Pharma-Pflanzen EU-weit bereits wieder auf 23,6 ha.

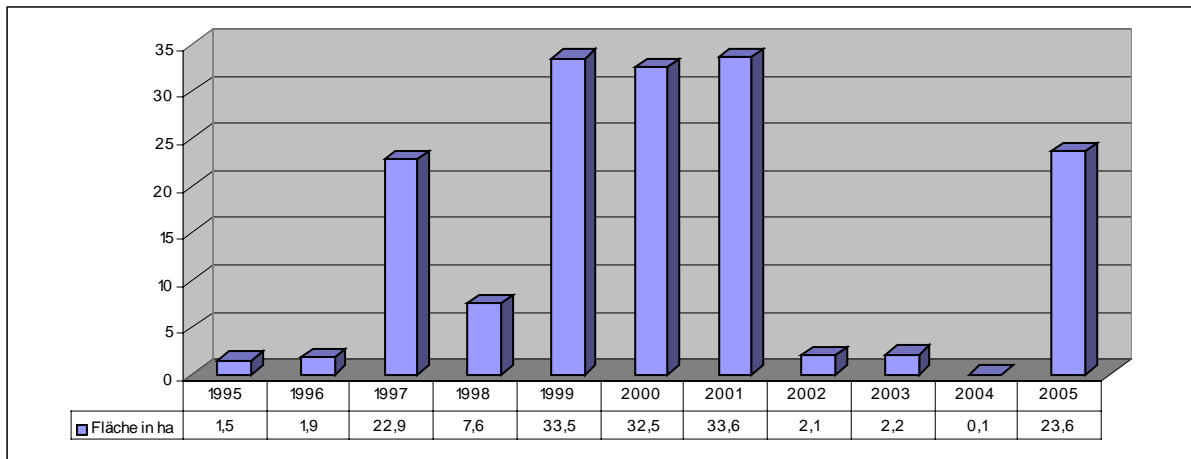


Abbildung 12: Fläche für Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in der EU, 1995 – 2005 (Quelle: BVL 2005, JRC 2005)

Der Großteil der Freisetzungen fand bislang in Frankreich statt. Dort ist mit dem Unternehmen Meristem Therapeutics einer der größten Akteure des Sektors beheimatet. Auch der Saatgutkonzern Biochem/Limagrain führte in den 1990er Jahren zahlreiche Versuche durch. Weitere Versuche wurden oder werden in Spanien, Deutschland und Italien durchgeführt (Abbildung 13).

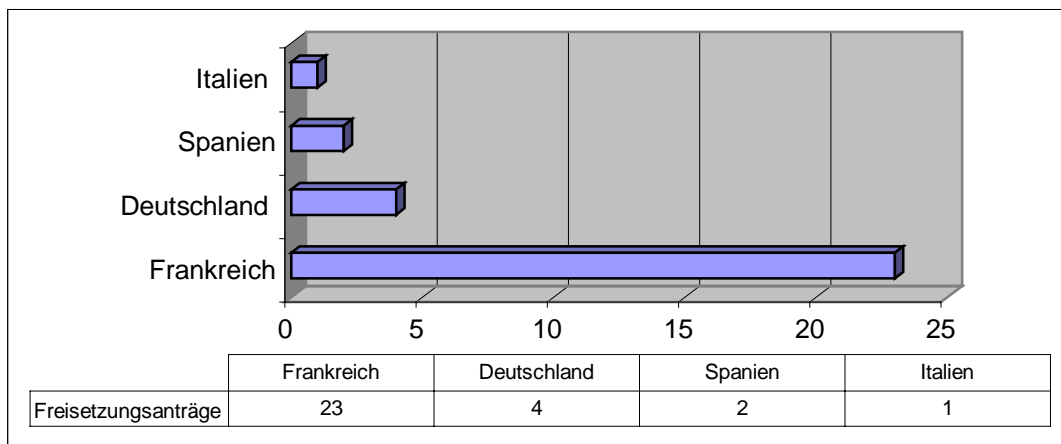


Abbildung 13: Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in Europa, nach Ländern (Quelle: BVL 2005, JRC 2005)

9.3.3 Fläche

Trotz der relativ großen Zahl von 30 Versuchen ist die Gesamtfläche, auf der bislang in Europa 'Gen-Farming'-Versuche durchgeführt wurden, gering. Rechnet man ein, dass einige Versuche über mehrere Jahre hinweg durchgeführt wurden, beläuft sich die Gesamtfläche auf etwas mehr als 200 Hektar. Da sich einige Stoffe jedoch bereits im Stadium klinischer Versuche befinden und daher in größeren Mengen benötigt werden, ist in den nächsten Jahren mit einer starken Zunahme der

Flächengröße rechnen. So wurde 2005 ein Antrag von Meristem Therapeutics für den Anbau von transgenem Mais bewilligt. Dieser enthält ein Hunde-Gen, das für die Produktion von Magenlipase (DGL) codiert (Abbildung 14). DGL befindet sich in der Endphase von klinischen Versuchen zu Phase II zur Behandlung von Mukoviszidose. Daher wird transgener Mais mit diesem Stoff auf einer Fläche von 21,1 Hektar, auf sechs Flächen verteilt, angebaut (OGM 2005a). Das daraus gewonnene Protein soll für die Durchführung der dritten klinischen Phase genutzt werden. Der Mindestabstand zum nächsten Maisfeld beträgt laut Zulassungsunterlagen lediglich 200 Meter (OGM 2005 a). Ebenfalls 2005 fand der erste europäische Versuch mit Pharma-Pflanzen statt, die monoklonale Antikörper (MAK) erzeugen. Meristem Therapeutics baut in Frankreich in transgenem Mais die Antikörper RM 2 und 3 an. Ziel des Versuchs ist die Gewinnung einer ausreichenden Menge Antikörper, um in klinische Versuche der Phase I und II zu gehen (OGM 2005b). Die Unterlagen der französischen Zulassungsbehörde gehen davon aus, dass keine Gesundheitseffekte und Umwelteffekte auftreten.



Abbildung 14: Versuchsfeld mit Pharma-Mais, Meristem Therapeutics (Quelle: Martynoff 2005)

9.3.4 Stoffe

Während in Frankreich und Spanien fast ausschließlich medizinische Wirkstoffe aus den transgenen Pflanzen gewonnen werden, konzentrieren sich die wenigen Versuche, die bislang in Deutschland durchgeführt bzw. begonnen wurden, auf Stoffe für die industrielle Verarbeitung. Die jeweils von der IPK Gatersleben durchgeführten Freisetzungsversuche dienen der Produktion von Spinnenseide in transgenen Kartoffeln (B/DE/02/146, B/DE/04/160) bzw. von α -Amylase in transgenen Erbsen (B/DE/99/114).

Noch deutlicher als in den USA und Kanada konzentriert sich das Interesse der europäischen Entwickler auf Stoffe für die medizinische Anwendung. Von 30 Versuchen haben nur 4 das Ziel, industrielle Werkstoffe zu erzeugen.

9.3.5 Pflanzen

Bei den meisten der bisher durchgeführten oder aktuell laufenden Versuche in Europa wurden als Plattformen Mais oder Tabak gewählt. Alle Versuche mit Pharmazeutika produzierendem Tabak wurden jedoch von Biochem/Limagrain in den 1990er Jahren beantragt, so dass im Moment alle Pharmapflanzen-Versuche mit Nahrungs- und Futterpflanzen stattfinden (Abbildung 15).

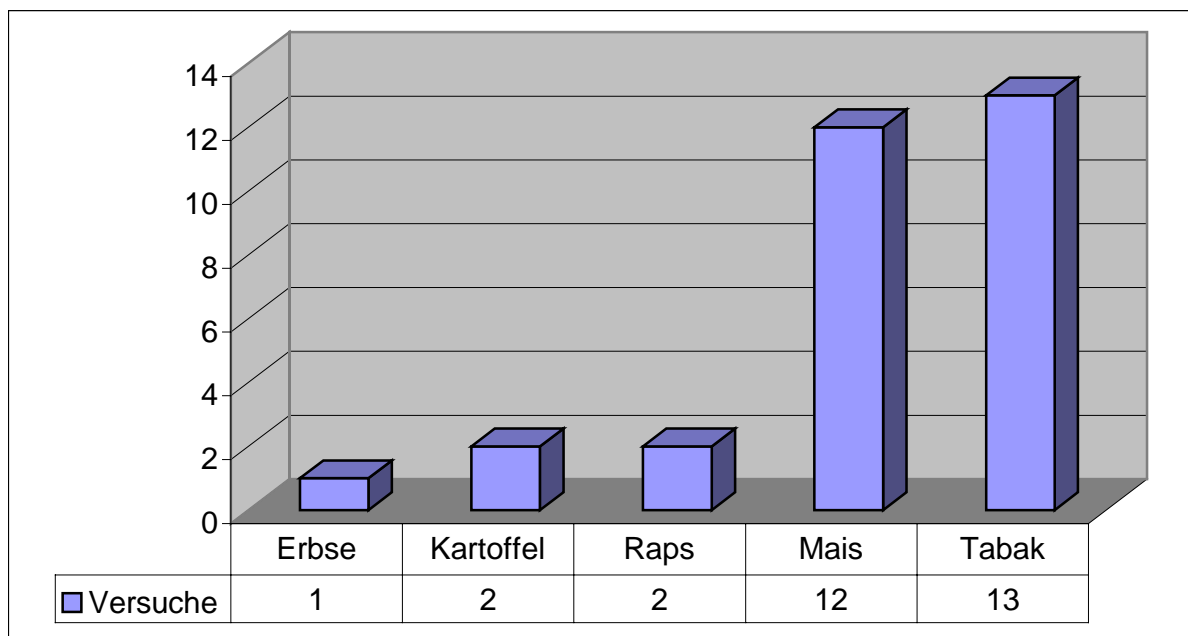


Abbildung 15: Freisetzungen von Pharma-Pflanzen in Europa; nach Pflanzenart (Quelle: BVL 2005, JRC 2005)

9.4 Versuche in anderen Ländern

9.4.1 Weitere, nicht dokumentierte Versuche

Außer den dokumentierten Versuchen in Nordamerika und Europa ist die Existenz von Freisetzungsversuchen schwer nachvollziehbar, da es an Dokumenten mangelt. Laut Kristinsson (2005) wurden Freisetzungsversuche mit Pharmazeutika produzierender Gerste in Island vorgenommen. Unklar ist allerdings, ob es sich dabei bereits um Versuche mit transgenen Pflanzen oder um vorbereitende Versuche mit konventionellen Pflanzen handelt. Die Firma Meristem hat nach eigenen Angaben

Freisetzungsversuche mit transgenem Mais in Chile simultan zu ihren Versuchen in Frankreich durchgeführt (Martynoff 2005). Laut Angabe von Cummins (2005) haben auch in China Freilandversuche mit Pharma-Pflanzen stattgefunden. In transgenem Reis bauten Wissenschaftler demnach den Stoff Trichosanthin an, der als Insektizid eingesetzt werden soll. Tokar (2001) zitiert Aussagen der Firma Stauffer Seeds, dem Saatgutunternehmen des Unternehmens ProdiGene, nach denen Stauffer Versuche in Südamerika, im Südpazifik und der Karibik durchgeführt hat.

9.4.2 Zukünftige Freisetzungsversuche in den Ländern des Südens

Die Zahl der Länder, die Pharma-Pflanzen freisetzen, wird sich in den nächsten Jahren vermutlich erweitern. Freilandversuche angekündigt sind z.B. im Rahmen des europäischen „Pharma-Planta“-Projektes. Aufgrund der Ablehnung der Agrargentechnik in Europa und der hohen Kosten für die Sicherung von Freisetzungsvorhaben sollen die Versuche, vermutlich mit transgenen Tomaten, Mais oder Tabak, in Südafrika stattfinden (Lindow 2004).

Aufgrund der schwachen Gesetze und Auflagen für die biologische Sicherheit in den Ländern des Südens ist die Durchführung von Freisetzungsversuchen dort weniger kostenaufwendig. Bereits seit 2002 bietet eine Lobbygruppe (Molecularfarming 2005) im Internet eine Datenbank für Landwirte an, die sich für zukünftige Freisetzungsversuche oder kommerziellen Anbau von Pharma-Pflanzen vormerken lassen wollen. Die Seite wirbt dabei mit hohen Gewinnen für die Bauern. Landwirte aus Ländern wie Brasilien, Simbabwe, Indien, Pakistan, Panama, Nigeria, Tunesien, Malawi, Philippinen, Libanon und Guinea haben sich bereits als zukünftige Produzenten vormerken lassen. Viele dieser Länder sind Zentren der biologischen Vielfalt.

10 Regulation von Pharma-Pflanzen in den USA

Der Anbau von Pharma-Pflanzen in freier Natur kann ein erhebliches Risiko für Umwelt und Gesundheit darstellen. Strenge gesetzliche Vorschriften wären daher unerlässlich. In Europa existieren bislang nur wenige spezifische Regelungen für Freisetzungen von Pharma-Pflanzen. Einzig die europäische Behörde für die Bewertung von Pharmazeutika hat ein Dokument erarbeitet, das sich speziell mit den Bedingungen der Medikamentenerzeugung auf freiem Feld beschäftigt (EAMA 2002). Daher wurde in diesem Kapitel auf den Regelungsmechanismus in den USA zurückgegriffen. Dort finden bereits seit knapp 15 Jahren Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen statt. Anhand der Schwächen des dortigen Systems lassen sich zentrale und grundsätzliche Schwierigkeiten einer Regulation des „molekularen Farming“ darstellen.

10.1 Behörden

In den USA werden transgene Pharma-Pflanzen in der Hauptsache von drei Behörden überwacht. Die Gesundheitsbehörde FDA, die Umweltschutzbehörde EPA und die Abteilung für Pflanzen- und Tiergesundheit (APHIS) des US-Landwirtschaftsministeriums (USDA) nehmen dabei verschiedene Aufgaben wahr. APHIS, die zentrale Genehmigungsbehörde, ist dabei für die korrekte Durchführung von Freisetzungsversuchen mit GV-Pflanzen zuständig. Aufgabe der Gesundheitsbehörde FDA in Bezug auf transgene Pflanzen der ersten Generation ist es, deren Unbedenklichkeit für den menschlichen (oder tierischen) Verzehr vor einer Deregulierung sicherzustellen (Biologics meeting II 2000). Im Fall von Pharma-Pflanzen hat die FDA zusätzliche Funktionen. Bei Pflanzen, die einen pharmazeutischen Stoff erzeugen, prüft die Behörde dessen Qualität und Eigenschaften. Die Behörde überwacht auch klinische Versuche mit den erzeugten Stoffen. Die US-Umweltschutzbehörde EPA wird in den Prozess eingeschaltet, wenn in GV-Pflanzen eingefügte Gene, bzw. die von diesen gebildeten Proteine, insektizide Eigenschaften besitzen. Seit kurzem wird sie auch bei Umweltgutachten konsultiert.

Pharma-Pflanzen erhalten in den USA keine deregulierte Anbauerlaubnis. Auch ein möglicher kommerzieller Anbau wird unter den Bedingungen und Auflagen durchgeführt, die für Freisetzungsversuche gelten.

10.2 Regulation

In den letzten Jahren gab es von Seiten der US-Behörden zahlreiche Verschärfungen der Leitlinien für Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen. Zusätzlich zu den behördlichen Auflagen existiert inzwischen ein separates System zur Verhinderung von Kontamination, das von der Biotechnologie-Industrie erarbeitet wurde. Dieses geht in vielen Punkten über die Sicherheitsstandards hinaus, die das Landwirtschaftsministerium vorgibt.

Im Schatten des StarLink-Vorfalles, bei dem eine nicht für den menschlichen Verzehr zugelassene Maislinie weite Teile der US-Maisernte verunreinigt hatte (Freese 2001) erarbeiteten die US-Behörden strengere Richtlinien für Freisetzungsversuche mit transgenen Organismen. Im Jahr 2002, nach dem Kontaminationsskandal um die Firma ProdiGene, wurden die Richtlinien noch einmal deutlich verschärft. Bis dahin waren die Regeln für Freisetzer außerordentlich flexibel handhabbar gewesen (Freese 2002). Unter anderem wurden die meisten Versuche aufgrund einer nicht weiter geprüften „Mitteilung“ („notification“) an die zuständige Behörde APHIS zugelassen. Diese sieht z.B. kein Umweltgutachten vor. Versuche, die nach Meinung von USDA/APHIS keine Gefahr für die Umwelt und den Menschen darstellten, konnten damit annähernd ohne Aufsicht der Behörden durchgeführt werden. Weitere Schwächen des Regulationsprogrammes waren folgende Punkte:

- Die Aufsicht von Seiten der Behörden beschränkte sich auf einen Feldbesuch pro Versuch
- Keine Sicherheitsmaßnahmen zur Verhinderung von Pollenflug und anderen Formen transgener Verunreinigung
- Keine Informationspflicht für benachbarte Landwirte und Anwohner
- Pharma-Mais durfte auch in Mais-Hauptanbaugebieten freigesetzt werden
- Kaum Umweltgutachten: nur sieben Gutachten bis 2002 (Freese 2002)
- Alle relevanten Informationen konnten als Firmengeheimnis (CBI) deklariert werden

Beispielhaft für die regulatorische Atmosphäre können Aussagen auf einer vom US-Landwirtschaftsministerium veranstalteten Konferenz gelten. Joe Jilka von ProdiGene sprach sich dort für die Geheimhaltung von Freisetzungsflächen ohne jegliche sichtbare Sicherheitsmaßnahmen aus. Das Fehlen von auffälligen Maßnahmen sei die beste Lösung für den Anbau. Dieses Argument wurde vom Repräsentanten des Ministeriums bekräftigt: ein Baum im Wald würde am wenigsten Aufmerksamkeit auf sich ziehen (Biologics meeting II 2000).

Seit den Pannen mit StarLink 2001 und den Vorfällen um die Firma ProdiGene 2002 wurden die Regeln für Freisetzungen mit Pharma-Pflanzen allerdings schrittweise verschärft (Tabelle 12).

Tabelle 12: Neue Regelungen für Pharma-Pflanzen in den USA seit 2001 (Quellen: (USDA/APHIS 2002, FDA 2002, USDA/APHIS 2003, USDA/APHIS 2004c)

Verhinderung von Kontamination durch Pollenflug und technische Verunreinigung	Management, behördliche Überwachung und erweiterte Angaben in den Zulassungsanträgen
Erweiterung der Sicherheitsabstände	mehr Transparenz gegenüber der Öffentlichkeit
Verdoppelung der Brachzone rund um die Versuchsfläche auf 15 Meter (50 Fuß)	Trainingsprogramme
Im Jahr nach einem Freisetzungsvorhaben kein Anbau von Nahrungspflanzen	Erhöhung der Kontrollfrequenz von einem auf sieben Besuche vor, während und nach einem Versuch
Reinigung oder separate Maschinen und Geräte für Anbau und Ernte	Dokumentation
Separate Lagerungs-, Transport- und Verladeeinrichtungen	Ergebnisse von Allergietests
Genetische Maßnahmen: männliche Sterilität	Angabe der Menge des in der Pflanze exprimierten Genproduktes in jedem Pflanzenteil
	Gutachten zu möglicher Toxizität für Nichtzielorganismen

Einige Mängel der Richtlinien wurden im Rahmen der Änderungen der letzten Jahre deutlich verbessert. Dazu zählt die Abschaffung der Möglichkeit, Versuche mit Pharma-Pflanzen aufgrund einer reinen Mitteilung an die Behörde durchzuführen. Daneben werden seither vermehrt Umweltgutachten erstellt. Demgegenüber hatte es bis ins Jahr 2002 zwar 200 Freisetzungsvorhaben, aber lediglich 7 Umweltgutachten gegeben. Nach Angaben von Freese (2002) wurde in den Jahren 1998 – 2002, in denen der überwiegende Teil der Versuche stattfand, von APHIS kein einziges Umweltgutachten erstellt. Zudem wurden die Isolationsdistanzen zu Kulturen, die der Nahrungs- oder Futtermittelproduktion dienen, erhöht (Tabelle 13).

Tabelle 13: Mindestabstände für Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA (Quelle: USDA/APHIS 2004c und Angaben in Freisetzungsbeschreibungen)

Pflanze	Mindestabstand	Zusätze
Mais	1,6 km (1 Meile)	800 m mit Pollenbeutel + 28 Tagen zeitlich versetzter Aussaat
		1,6 km zu Saatgutproduktion
Gerste	165 m (500 Fuß)	Bis 330 m (1000 Fuß) zusätzlich ein Monat zeitliche Isolation
	2004: 400 m	
Reis	440 m (1320 Fuß)	
Tabak	440 m (1320 Fuß)	880 m, wenn Blüten nicht entfernt werden
		1,6 km (1 Meile) Saatgutproduktion
TMV	30 m (100 Fuß)	
Öldistel	3,2 km (2 Meilen)	

10.3 Kritik am US-Regulationssystem

Gerade weil sich die staatliche Aufsicht über Pharmapflanzen-Versuche schrittweise verbessert hat, sprechen Kritiker wie die Union of Concerned Scientists (UCS 2004) angesichts der häufigen Änderungen von einer „häppchenweisen“ Verschärfung der Regeln, von denen nicht klar ist, ob sie freiwillig oder verpflichtend sind. Die Wissenschaftlervereinigung wirft dem Landwirtschaftsministerium ferner vor, sich ambivalent in der Frage zu verhalten, ob es Kontamination vollständig verhindern will oder lediglich reduzieren. Nicht korrigiert wurden bis heute auch die gravierenden Lücken der staatlichen Überwachung, die sich aus unklaren Kompetenzen und Aufgaben der für Pharma-Pflanzen zuständigen Behörden ergibt.

Unklare gesetzliche Regelungen und die Aufteilung der Kompetenzen für die Bewertung von Pharma-Pflanzen auf drei Behörden führt in den USA zu Lücken, die zum einen wichtige Fragen der Risikobewertung betreffen, zum anderen die Vermarktung von extrahierten Stoffen aus den transgenen Pflanzen ermöglichen.

So verbieten die Gesetze zwar die Kommerzialisierung von Pharma-Pflanzen aus Freisetzungsversuchen, da Freisetzungsversuche einem kommerziellen Anbau stets vorangehen. Dagegen sind die in den Pflanzen produzierten Pharma- oder Industrie proteine nicht von dieser Regelung betroffen. Kurz gesagt: Pflanzen dürfen nicht kommerzialisieren werden, aber ihre Produkte. Auf der Basis dieser rechtlichen Lücke werden seit Jahren Stoffe aus Pharma-Pflanzen durch den Konzern Sigma Aldrich auf dem Markt angeboten (siehe Kapitel 7.2).

Freese (2004) beschreibt eine weitere zentrale Schwäche des Regulationsverfahrens in den USA damit, dass die Pharma-Pflanzen nach ihrem angestrebten Verwendungszweck und nicht nach ihren Eigenschaften reguliert werden. So gab z.B. das Unternehmen ProdiGene in seinen Antragsunterlagen an, Avidin-Mais und Aprotinin-Mais lediglich als Laborchemikalie zu verwenden (Freese 2002). Aus diesem Grund fühlte sich die Gesundheitsbehörde FDA für dieses Produkt nicht zuständig. Da der Stoff weder für den menschlichen Verzehr noch für die Anwendung im pharmazeutischen Bereich produziert wurde, sah die Behörde keinen Regulierungsbedarf. Durch einfache Änderung des Verwendungszwecks war es auch Ventria BioScience möglich, die Prüfverfahren für Lactoferrin und Lysozym, die von der Firma in transgenem Reis erzeugt werden, zu umgehen. Während Ventria (bzw. die Vorgängerfirma Applied Phytologics) bei Freisetzungsversuchen im Jahr 2001 (Versuch 01-029-02r) diese Stoffe noch als pharmazeutische Proteine deklariert hatte, wurde der Verwendungszweck von Ventria in den folgenden Jahren schlicht geändert. Erzeugt wird nun ein „aufgewertetes Protein für die menschliche Ernährung“, das kein FDA-Prüfverfahren als Medikament durchlaufen muss. Reguliert wird also der Verwendungszweck und nicht die Eigenschaft des Produktes. Dadurch entstehen erhebliche Mängel in der Risikobewertung. Daneben bewertet die Behörde auch nicht mögliche Gesundheitsgefahren während der Kultivierung. Die FDA bewertet lediglich, ob die Stoffe *nach* der Ernte eine Gesundheitsgefahr darstellen.

Ein weiterer Schwachstelle der Regulierung von Pharma-Pflanzen in den USA betrifft die Umweltbewertung. In die Umweltgutachten fließt die Meinung der Umweltschutzbehörde EPA nur zu einem geringen Teil ein. Die Rolle der Behörde im GVO-Zulassungsverfahren beschränkt sich auf die Bewertung der Effekte von Fremdproteinen, die insektizide Eigenschaften besitzen. Der zentrale Teil der Umweltgutachten wird damit vom Landwirtschaftsministerium übernommen, das nach Angabe von Freese (2002, 2004) aber keine Kompetenz in diesem Bereich besitzt.

Neben diesen strukturellen Schwächen erachtet es z.B. die Union of Concerned Scientists (UCS 2004) als gravierendes Problem, dass die Flächen, auf denen Freisetzungen oder in Zukunft kommerzieller Anbau stattfinden, geheim bleiben. Die Lage der Standorte werden vom US-Landwirtschaftsministerium wegen der Gefahr von Sabotage oder Diebstahl nicht bekannt gegeben. Nach Meinung der Wissenschaftler entsteht aufgrund des anonymen Anbaus eine erhöhte Kontaminationsgefahr. Daneben wird von staatlicher Seite lediglich versucht, die Gefahr von Kontaminationen zu minimieren und nicht, sie zu verhindern (Jaffe 2004). Ein letzter Kritikpunkt wird von Prof. Dirk Meier vorgebracht. Sie betrifft die Entwicklung eines parallelen Überwachungssystems für Pharma-Pflanzen durch die

Biotechnologie-Industrie (BIO 2005). Freiwillige Selbstverpflichtungen der Industrie sind laut Meier bei dieser potentiell hochgefährlichen technologischen Anwendung ein grundfalscher Ansatz (Meier 2002).



Abbildung 16: Freisetzungsversuch mit Pharma-Pflanzen in den USA 2003, Antragsteller Monsanto (Quelle: Philipps 2004)

11 Ökologische Risiken

Während es unter Wissenschaftlern Differenzen über das Ausmaß der Risiken von transgenen Pflanzen der ersten Generation gibt, liegen diese beim Anbau von Pharma-Pflanzen auf der Hand. Dies gilt sowohl in Bezug auf die menschliche Gesundheit, als auch auf Wild- und Nutztiere und das restliche Ökosystem. Gesundheitsrisiken für den Menschen werden durch die fast ausschließliche Verwendung von Nahrungspflanzen noch erhöht. Aus diesem Grund gilt in allen Ländern, in denen Freisetzungen mit diesen Pflanzen durchgeführt werden, eine Nulltoleranz für die Pharma-Stoffe in Nahrungs- und Futtermitteln. Während die Lebensmittelindustrie gesundheitliche Gefahren für den Menschen fürchtet, ist die Diskussion über die Konsequenzen der Präsenz von pharmazeutischen Proteinen im Ökosystem praktisch nicht vorhanden. Über mögliche ökosystemare Folgen von Pharma-Pflanzen wird weit weniger in wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht als über die wirtschaftlichen Perspektiven. Wie Kirk (2001) zusammenfasst, ist der Wissensstand über die Umweltrisiken daher sehr gering. Nach seinen Aussagen sind bislang nicht einmal die ökologischen Wirkungen der transgenen Pflanzen der ersten Generation erfasst. Weitreichende Studien und Langzeitversuche wie die 'Farm Scale Evaluations' in Großbritannien wären seiner Meinung nach notwendig, um Daten über mögliche Umwelteffekte von Pharma-Pflanzen zu bekommen. In deren Zentrum müssten seiner Ansicht nach Testreihen zum Pollenflug über weite Entfernungen und Langzeiteffekte auf Bodenorganismen stehen.

11.1 Faktoren für den Umfang von Umwelteffekten

Die Frage nach den Umweltfolgen des Anbaus von Pharma-Pflanzen hängt von einer Reihe von Faktoren ab. Unter anderem zählen dazu:

- Umfang des Anbaus
- Art des Stoffes
- Expressionshöhe des Stoffes in der Pflanze
- Verwendete Pflanzenart

11.1.1 Landverbrauch

Ein wesentlicher Aspekt bei der Risikoabschätzung von Pharma-Pflanzen ist die Frage nach dem Umfang eines möglichen kommerziellen Anbaus. Denn die Frage nach der Eingrenzbarkeit von transgenen Organismen ist für eine Freisetzungsfläche von einigen hundert Quadratmetern eine andere als ein Anbau von Medikamenten

auf mehreren tausend Hektar. Die Schätzungen des möglichen Umfangs von kommerziellem Pharmapflanzen-Anbau gehen allerdings weit auseinander.

Arcand und Arnisson (2004) berechnen den möglichen Landverbrauch für ein erfolgreiches Biopharmazeutikum mit ca. 400 Hektar Anbaufläche. Andrew Hiatt von Epicyte schätzt, dass die Antikörper gegen Genitalherpes, die das Unternehmen in Mais erzeugt, auf weniger als 450 Hektar Fläche angebaut werden könnten. (Olson 1999). Auf einer Konferenz der Pew Initiative wird die Anbaufläche für ein einzelnes Medikament für 10.000 Patienten auf einen 1,5 Hektar (Pew 2003) geschätzt.

Dagegen wird William White von Monsanto von Freese (2002) mit der Aussage zitiert, dass ein Medikament, welches in großen Mengen benötigt wird, eine Fläche von einigen Tausend Hektar in Anspruch nehmen könnte. Der Rektor der Universität von Northwest Missouri, zugleich Vorstandsmitglied im Pharmapflanzen-Unternehmen Ventria Bioscience, spricht davon, dass allein der von Ventria entwickelte transgene Reis, der die Pharmastoffe Lysozym und Lactoferrin produziert, ca. 12.000 Hektar Fläche in Anspruch nehmen wird (AP 2004). Laut Fischer (2001) können 0,1% der Ackerfläche der USA die Nachfrage nach menschlichem Serum Albumin befriedigen: Das entspricht einem Anbauvolumen von 100.000 Hektar. Zitner (2001) dagegen sieht das Potential für den Anbau dieser Pflanzen bei 10% der gesamten Maisanbaufläche der USA, also ca. drei Millionen Hektar. Auch Anthony Laos von ProdiGene geht laut Freese (2002) von einer Fläche von 3-4 Mio. ha allein für den Anbau von Pharma-Mais aus, etwa 10% der US-Maisanbauflächen.

11.1.2 Stoffart

Die Vielzahl der Konstrukte, die in transgenen Pflanzen im Freiland erzeugt werden sollen, ist mittlerweile fast unüberschaubar. Diese Tatsache macht eine pauschale Bewertung der möglichen Auswirkungen auf das Ökosystem schwierig. Während die Forschung sich seit Jahren mit der Erforschung von insektenresistenten und herbizidresistenten Pflanzen beschäftigt und auch dort erst langsam in komplexe ökosystemare Zusammenhänge vordringt, sind die meisten Proteine, die in Pharmapflanzen erzeugt werden, noch nie im Ökosystem aufgetreten und auf mögliche Ökotoxizität untersucht worden. Darüber hinaus gibt es klare Unterschiede im Ausmaß der Toxizität einzelner Stoffgruppen. Die größte Gefahr geht nach Aussagen von Cummins (2003c) von Hormonen und Zytokinen aus, die bereits in minimalsten Dosen Immuneffekte auslösen. Ebenfalls als hoch gefährlich wurden von Freese (2002) Freisetzungsversuche mit Trichosanthin bezeichnet, einem Stoff aus dem chinesischen Baum *Trichosanthes kirilowi*, der als extrem potentes Abtreibungsmittel verwendet wird. Dieses Protein aus der Familie der Ribosomal-Inhibitoren (RIPs) ist

ein Verwandter von Rizin. Trichosanthin ist einer der giftigsten Stoffe überhaupt und kann die Proteinsynthese in Zellen bereits bei einer Konzentration von 0,1 Nanogramm/ml verhindern. Der Stoff ist ein starkes Mutagen und wird in der chinesischen Medizin höchstens einmal während des menschlichen Lebens angewendet. 1993 und 1994 wurde der Stoff im Freisetzungsversuch in transgenem Tabak angebaut.

11.1.3 Pflanzenart und Expressionshöhe

Wie in vorangegangenen Kapiteln dargestellt wurde, konzentrieren sich Freisetzungen mit Pharma-Pflanzen fast ausschließlich auf zentrale Nahrungspflanzen, vor allem auf Mais. Für einen der führenden Experten auf dem Gebiet des Pollenfluges, Norman Ellstrand, ist Mais allerdings unter dem Gesichtspunkt Kontrollierbarkeit die „schlimmstmögliche Pflanzenart“ für die Produktion von Pharma-Stoffen in Pflanzen, da Mais leicht mit anderen Sorten hybridisiert, große Mengen an Pollen und Samen bildet und eine wichtige Futter- und Nahrungspflanze ist, die überall auf der Welt angebaut wird (Pew 2003).

Für eine mögliche kommerzielle Nutzung von Pharma-Pflanzen ist es für die Hersteller zudem wichtig, hohe Expressionslevel des gewünschten Proteins in der Pflanze zu erreichen. Damit steigt jedoch gleichzeitig die Höhe der Umweltexposition und das Risiko von toxischen Wirkungen auf Nichtzielorganismen.

11.2 Ökologische Risiken

11.2.1 Auskreuzung und Verbreitung über Samen

Transgene Pharma-Pflanzen können in Pflanzen der gleichen Art, wilde oder kultivierte Verwandte per Pollen auskreuzen (vertikaler Gentransfer). 12 der 13 wichtigsten Nahrungspflanzen der Welt können mit verwandten Wildarten hybridisieren. Diese Hybriden sind meist fertil. In Bezug auf Pharma-Pflanzen betont Commandeur (2003) in einem der wenigen Artikel, die sich mit den Auswirkungen des „Gen-farming“ auf das Ökosystem befassen, dass die Effekte dieser speziellen Gene auf Überleben und Überlebensfähigkeit von Hybriden als auch die Effekte auf den gesamten Naturhaushalt schwer vorauszusagen sind.

Zusätzlich können die Samen von transgenen Pflanzen über eine Vielzahl von Wegen in der Natur verbreiten. Durch Wind, Tiere, Mensch oder Verschleppung der Samen bei der Ernte, bei Saatgutproduktion, Transport und Lagerung können Pflanzensamen der Kontrolle verteilt werden. Bei Mais und Soja gibt es allein in der Saatgutproduktion mindestens 100 Punkte, an denen es zu unbeabsichtigten

Vermischungen von transgenem und nicht transgenem Material kommen kann (UCS 2004). Ferner verbleiben fast immer Samen nach der Ernte auf dem Feld. Diese Samenbank kann in Folgekulturen erneut keimen.

Ein Kontaminationsweg, der bei den transgenen Pflanzen der ersten Generation in dieser Form nicht auftaucht, betrifft Diebstahl oder mögliche Sabotageakte. In den USA ist dies ein Hauptgrund, die Anbauflächen von Pharma-Pflanzen geheim zu halten.

Werden Pharmapflanzen unter freiem Himmel angebaut, können sich Samen oder Pollen im umgebenden Ökosystem verbreiten. Nach einer umfangreichen Prüfung von traditionellem Saatgut kam die Union of Concerned Scientists zu dem Ergebnis, dass nach weniger als zehn Jahren kommerziellen Anbaus gentechnisch veränderter Pflanzen in den USA bereits 50% aller Mais- und Sojasorten und 83% aller Rapsproben mit transgenem Material kontaminiert sind (UCS 2003).

11.2.2 Horizontaler Gentransfer

Unter horizontalem Gentransfer versteht man die artübergreifende Verbringung von genetischem Material, etwa die Aufnahme pflanzlicher DNA in das Genom von Mikroorganismen, Menschen oder Tieren. Horizontaler Gentransfer kommt in der Natur nur in seltenen Fällen vor (Smalla et al 2000). Durch den Einsatz rekombinanter Techniken in der Pflanzenzucht wird die Möglichkeit von horizontalem Gentransfer jedoch nach Meinung einiger Wissenschaftler erhöht. Ein möglicher Grund könnte z.B. nach Ho (2001b) die Übertragung von Virenpromotoren sein, die einen Teil der eingefügten Gen-Kassette ausmachen. Promotoren, speziell diejenigen aus CaMV, forcieren diesen Vorgang. Andere Forscher wie Gebhard und Smalla (1998) gehen davon aus, dass das Ausmaß des horizontalen Gentransfers abhängig ist von homologen DNA-Strukturen von Organismen. Bei Mikroorganismen, so die These, nimmt die Wahrscheinlichkeit von horizontalem Gentransfer zu, wenn andere Organismen homologe DNA-Sequenzen besitzen. Die Konstrukte in transgenen Pflanzen enthalten meist bakterielle Gensegmente (Antibiotika- oder Herbizidresistenzgene, Gene aus *Bacillus thuringiensis*, Promotoren, Terminatoren u.a.), die einen Transfer der Pflanzen-DNA in andere Organismen, z.B. bodenbewohnende Bakterien oder menschliche oder tierische Darmbakterien erhöhen. Im Zusammenhang mit transgenen Pflanzen konnte bislang in Laborversuchen nachgewiesen werden, dass horizontaler Gentransfer auf Bodenpilze und auf Zellen des Verdauungstrakts der Honigbiene stattfindet.

Freese (2002) weist zudem darauf hin, dass Untersuchungen zum horizontalen Gentransfer nur mit einem Bruchteil der real vorkommenden Bakterienarten durchgeführt werden und der Forschungsbedarf noch sehr hoch ist.

Horizontaler Gentransfer könnte im Fall transgener Pharma-Pflanzen zu einer Anreicherung von pharmazeutischen Proteinen im Boden führen. Weitergehende Forschungen hierzu haben bislang nicht stattgefunden.

11.2.3 Invasivität

Die Hybridisierung von Pharma-Pflanzen mit nicht kultivierten Verwandten, speziell Ackerbeikräutern, könnte für die daraus entstehenden Hybriden einen Fitnessvorteil bedeuten. Kultivierter Reis (*Oryza sativa*) z.B. kann in den USA in zwei Arten von wilden Verwandten auskreuzen, in Wildreis (*Oryza rufipogon*) und roten Reis (*Oryza sativa*). Beides sind Ackerbeikräuter (Gealy 2004). Hybridisierungen zwischen den Arten sind weit verbreitet. Wenn die in den transgenen Pflanzen enthaltene Eigenschaft einen Fitnessvorteil für die Hybriden darstellt, können sich diese in einem Ökosystem etablieren (Ellstrand 2001). Nicht alle Pflanzenarten besitzen gleichermaßen Fähigkeiten, invasiv zu werden, da Kulturpflanzen oft eine im Vergleich mit ihren wilden Verwandten verringerte Durchsetzungsfähigkeit besitzen. Ein hohes Risiko besteht jedoch, wenn transgene Pflanzen in ihren Herkunftsgebieten angebaut werden. Kirk (2001) geht davon aus, dass die Eigenschaften transgener Pharma-Pflanzen im Gegensatz zu Eigenschaften wie Herbizidresistenz keine Fitnessvorteile darstellen. Als Ausnahmen nennt er antibakterielle oder fungizide Eigenschaften. Freese (2004) weist jedoch darauf hin, dass eine Pharmazeutika produzierende Reislinie von Ventria BioScience exakt diese Eigenschaften besitzt. Das in den transgenen Pflanzen erzeugte menschliche Lysozym verleiht der Pflanze antibakterielle und fungizide Eigenschaften. Bei anderen Pharma-Pflanzen, die diese rekombinanten Stoffe herstellen, konnte eine erhöhte Resistenz gegenüber Schaderregern bereits nachgewiesen werden. Laut Freese (2004) wurde in transgenem Tabak, der ebenfalls menschliches Lysozym produzierte, eine erhöhte Resistenz gegen *Erysiphe cichoracearum* sowie *Pseudomonas syringae* festgestellt. Karotten, die menschliches Lysozym produzierten, waren nach der Gentransformation resistent gegen das Pathogen *Erysiphe heraclei*, und *Alternaria dauci*.

11.2.4 Effekte auf Boden und Bodenmikroorganismen

Der Frage nach den Effekten von Pharma-Pflanzen auf das Bodenleben wurde bislang noch so gut wie keine Aufmerksamkeit geschenkt (Cummins 2002c). Bei den meisten transgenen Pharma-Pflanzen sind konstitutive Promotoren wie 35s aus CaMV oder Ubiquitin aus Mais aktiv. Daher werden die pharmazeutischen Stoffe, die diese Pflanzen produzieren, in allen Organen und Gewebeteilen exprimiert. Unter

anderem werden sie auch in den Wurzeln gebildet und über Rhizosekretion an den Boden abgegeben. Erst im Jahr 2000 wurde bekannt, dass Bt-Toxine, die in transgenem Bt-Mais gebildet werden, über die Wurzeln an den Boden abgegeben werden. Das Insektengift wurde noch nach 180 Tagen in biologisch aktiver Form nachgewiesen, da eine Bindung an Bodenpartikel erfolgt war (Saxena und Stotzky 2000). Die meisten Stoffe aus Pharma-Pflanzen sind Proteine. Diese sind positiv geladen und können bei der Abgabe durch Wurzelexudate an Bodenpartikel wie Humusstoffe oder Tonpartikel gebunden werden. Diese Bindung könnte sie vom Abbau durch Mikroorganismen schützen und zu einer erhöhten Persistenz und Akkumulationseffekten beitragen, wie sie bereits beim Bt-Toxin nachgewiesen wurden. Auch im Fall eines Proteinase-Inhibitors aus transgenem Tabak wurde eine Persistenz von 57 Tagen nachgewiesen (Donegan et al 1997). Dies könnte Folgen für Bodenmikroorganismen und bodenbewohnende Tierarten haben. Eine Studie über transgene Kartoffeln, die den Stoff Lysozym exprimierten, kam zu dem Ergebnis, dass durch die Wurzelexudate 1,5 – 3,5 mal mehr Bakterien (*B. subtilis*) in unmittelbarer Wurzelnähe abstarben als in der Kontrolle (Ahrenholtz et al 2000). Ob auch andere Bodenorganismen geschädigt werden, wurde nicht untersucht. Auch zu dieser Thematik sind so gut wie keine Publikationen verfügbar.

Zusätzlichen Einfluss auf das Bodenleben könnte der Abbau von Ernterückständen der Pharma-Pflanzen (Wurzeln, Blätter, nichtgeerntete Körner) haben. Beim Abbau von Wurzelmasse und anderen auf dem Feld verbliebenen Rückständen von Pharma-Pflanzen werden die rekombinanten Stoffe an die Umgebung abgegeben und für Bodenlebewesen verfügbar. Neben dem Risiko horizontalen Gentransfers ist in diesem Zusammenhang ungeklärt, in welchem Umfang Ernterückstände der transgenen Pflanzen in den Wasserkreislauf gelangen können.

Durch ein verändertes Abbauverhalten transgener Pflanzen kann es, wie am Beispiel von transgenem Mais gezeigt wurde, zu einem verlängerten Verbleiben der Stoffe im Boden kommen. Damit erhöht sich das Risiko einer Auswaschung der Stoffe ins Grundwasser. So untersuchten Saxena und Stotzky (2000) das Abbauverhalten von Bt-Mais und kamen zu dem Ergebnis, dass dieser aufgrund eines erhöhten Ligningehaltes verlängerte Abbauraten aufweist. Dies erhöht gleichzeitig die Verweildauer der rekombinanten Stoffe im Boden (Saxena und Stotzky 2001). Diese Effekte könnten auch bei Pharma-Pflanzen auftreten. Zu dieser Thematik finden sich in der Literatur bislang keine Angaben.

Kirk (2001) weist im Zusammenhang mit einer möglichen Verunreinigung von Gewässern auf Ausscheidungen von Tieren hin, die mit Stoffen in den transgenen Pflanzen in Berührung gekommen sind. Diese könnten zu einer Kontamination von Oberflächengewässern führen.

11.2.5 Effekte auf Tiere

Die potentiellen Effekte von Pharma-Pflanzen auf wildlebende Tiere sind ein weiteres Feld, auf dem es bislang kaum wissenschaftliche Erkenntnisse gibt. Der Forschungsbedarf ist groß, speziell über die Effekte chronischer oder minimaler Exposition verschiedener Tierarten und Gattungen sind so gut wie keine Studien verfügbar.

Effekte sind zusätzlich stark von der Stoffgruppe oder vom einzelnen Stoff abhängig. Einige Autoren gehen davon aus, dass in transgenen Pflanzen produzierte Stoffe wie Gelatine nur geringe ökotoxische Auswirkungen besitzen. Dies gilt nach Kirk (2001) auch für Säugetiere, die in transgenen Pflanzen hergestelltes menschliches Serum Albumin zu sich nehmen, da Albumin zu einem hohen Anteil im Blut von Säugetieren vorhanden ist. Andere Stoffe, die in Pharma-Pflanzen erzeugt werden, besitzen dagegen starke toxische Wirkungen vor allem auf Insekten. Eine zusätzliches Risiko für Nutztiere könnte entstehen, wenn sich eine Idee der kanadischen Lebensmittelsicherheitsbehörde CFIA durchsetzt. Diese plädiert dafür, die Pflanzenreste, die bei der Extraktion der Stoffe aus Pharma-Pflanzen entstehen, in der Tierfütterung einzusetzen. Da die Entsorgung der mitgeernteten Biomasse nicht gelöst und kostenintensiv ist, könnte nach Ansicht der CFIA das Entsorgungsproblem durch die Verfütterung gelöst werden (CFIA 2001a). Um zu zeigen, wie komplex, aber auch tiefgreifend die Auswirkungen von in Pharma-Pflanzen gebildeten Stoffen sein können, soll die Problematik kurz anhand der Stoffe Avidin und Aprotinin dargestellt werden.

11.2.5.1 Avidin

Avidin aus transgenem Pharma-Mais ist einer der wenigen kommerziell vertriebenen Stoffe aus Pharma-Pflanzen (Hood et al 1999). Avidin wird in den USA als Laborchemikalie gehandelt. Der Stoff ist jedoch gleichermaßen ein Wachstumsinhibitor für eine große Anzahl an Insekten und für mindestens 26 verschiedene Insektenarten lethal (NRC 2002). Daher wird das Protein auch als Insektizid verwendet, vor allem gegen Schadinsekten bei der Lagerung. Avidin ist wesentlich effektiver und weniger selektiv als Bt-Toxine und wird in dem von ProdiGene produzierten Mais in einer Konzentration exprimiert, die 100-1000 mal über der von kommerzialisierten Bt-Pflanzen von MON 810 und Bt11 liegt (Freese 2002).

Avidin soll nach Meinung einiger Wissenschaftler nicht nur im Pharmapflanzen-Anbau eingesetzt werden, sondern auch als „Hintergrundkeimplasma“ in kommerziell vertriebenen transgenen Linien für die Nahrungs- oder Futtermittel (USDA 2000). Der transgene Mais hätte damit zugleich einen Stoff in sich, der Lagerinsekten abtötet.

Avidin ist jedoch nicht nur für Insekten, sondern auch für Säugetiere bedenklich. Der Stoff deaktiviert die Funktion von Biotin, einem Vitamin B, und könnte damit die Gesundheit von landwirtschaftlichen Nutztieren oder Wildtieren beeinträchtigen. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass eine Langzeitexposition von Avidin Wachstum und Fruchtbarkeit von Mäusen beeinträchtigt (Hood et al, 1997). Um Schädigungen von Mensch und Tier aufgrund von Biotinmangel im Fall eines großflächigen Anbaus zu verhindern, schlagen Kramer et al (2000) vor, Nahrungs- und Futtermittel künstlich mit Biotin zu versetzen.

Da Mais lediglich von wenigen Insektenarten verzehrt wird, werden laut Aussage der Entwickler dieser Maislinie Nützlinge nicht geschädigt. Allerdings sind Nahrungsketteneffekte, z.B. Effekte auf Prädatoren der Lagerinsekten nicht untersucht worden. Nahrungsketteneffekte bei der Verfütterung von Bt-Mais konnten allerdings von Hilbeck (1998a, 1998b, 1999) nachgewiesen werden. Bei Versuchen mit Blattläusen und dem Prädatator Florfliege wiesen Blattläuse, die mit Bt-Mais gefüttert wurden, erwartungsgemäß keine Schädigungen auf, da das Bt-Toxin spezifisch gegen *Lepidoptera* - Arten wirkt. Dagegen zeigten Florfliegenlarven, die mit den Blattläusen gefüttert wurden, Entwicklungsstörungen und eine erhöhte Mortalität. Untersuchungen dieser Art, die trophische Ebenen der Nahrungskette mit einbeziehen, sind in Bezug auf Pharma-Pflanzen nicht unternommen worden. Über Effekte kann daher nur spekuliert werden.

11.2.5.2 Aprotinin

Auch Aprotinin-Mais wird von der Firma ProdiGene seit vielen Jahren in Freiland-Versuchen angebaut und als Laborchemikalie kommerziell vertrieben. Aprotinin ist ein Stoff aus der Familie der Protease-Inhibitoren. Diese sind toxisch für eine Reihe von Insekten, Pilzen und Säugern. Im Tierversuch konnte laut Freese (2002) festgestellt werden, dass Aprotinin die Aktivität von Verdauungsenzymen wie Trypsin unterbindet. Aufgrund der Blockade wird der Stoffwechsel in der Folge zur Übersekretion dieser Enzyme angeregt. Bei Säugern führt dies zu Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, bei Insekten wirkt Aprotinin toxisch. Fütterungsstudien mit Honigbienen haben nach Angabe von Freese (2002) gezeigt, dass eine signifikant hohe Mortalität bei Fütterung mit feldüblichen Dosen auftrat. Da ProdiGene den konstitutiven Promotor Ubiquitin verwendet, wird Aprotinin auch im Pollen exprimiert. Die Firma schlägt zusätzlich vor, Aprotinin-Mais mit dem Lectin Agglutinin zu versehen, das die insektizide Wirkung weiter verstärkt. Freese (2002) befürchtet in diesem Fall eine stark toxische Wirkung auch auf Nichtziel-Organismen wie Bienen. Laut dem Institute of Science in Society (ISIS 2004) hat auch GUS, ein Stoff, der überwiegend als alternatives Markergen in der Pflanzengentechnik genutzt wird, Effekte auf das Nahrungsverhalten von Blattläusen.

11.3 Indirekte Effekte des Anbaus von Pharma-Pflanzen

Bei Freisetzungsversuchen mit Pharma-Pflanzen gelten Vorschriften, diese transgenen Pflanzen besonders vor Herbivoren zu schützen und die Flächen frei von Beikräutern zu halten. Dies führt auf den betreffenden Flächen zu einer Intensivierung der Bewirtschaftung, die zu einer Erhöhung der Schadstoffeinträge führen kann (Freese 2002; Kirk 2001). Zusätzlich sollen nach den Anbauregeln für Pharma-Pflanzen (USDA/APHIS 2003a) Durchwuchspflanzen rigoros bekämpft werden. Maßnahmen zur Durchwuchsbekämpfung werden gleichfalls mit Herbiziden durchgeführt und erhöhen die auf den Flächen applizierten Pestizidmengen. Alle genannten Maßnahmen führen daher zu einer massiven Schädigung des betreffenden Ökosystems inklusive der Böden. Schließlich wird von Kirk (2001) eine Inkulturnahme bisher nicht landwirtschaftlich genutzter Gebiete befürchtet, die eigentlich keine ackerbauliche Nutzung zulassen. Diese Regionen weisen oft eine hohe biologische Vielfalt auf, die besonders anfällig für gentechnisch veränderte Pharma-Pflanzen sein könnte.

Einige Pflanzen, die für die Produktion pharmazeutischer Proteine im Freiland gemeinhin als günstig erachtet werden, verlangen eine pflanzenbauliche Praxis, die das Ökosystem stark beeinträchtigen. Vor allem Tabak, die am zweithäufigsten für Freilandversuche genutzte Pflanze, fördert Humusabbau und Bodenverarmung. Tabak ist zudem anfällig für eine Reihe von Pflanzenpathogenen, die eine intensive Pestizidanwendung nach sich ziehen. Tabak ist unter dem Gesichtspunkt assoziierter Tierarten eine außerordentlich arme Pflanze, die nur wenigen Tieren Habitat oder Nahrung liefert. Großflächiger Anbau von Tabak mit pharmazeutischen Inhaltsstoffen in einem eingegrenzten Gebiet könnte daher zu einer Reduzierung der Artenvielfalt führen (Kirk 2001).

12 Strategien zur Kontrolle von Pharma-Pflanzen

„Unter den derzeitigen Bedingungen von Anbau, Lagerung und Transport können Mais und Soja in den USA nicht als Pharma-Pflanzen verwendet werden, wenn man gleichzeitig eine Null-Kontamination von Nahrungs- und Futterpflanzen sichern will.“

Mit dieser Schlussfolgerung eröffnete die Union of Concerned Scientists Ende 2004 in den USA eine breite Debatte über den derzeitigen Stand der Möglichkeiten, zu verhindern, dass Pharma-Pflanzen Lebens- und Futtermittel kontaminieren. Denn der Anbau von Pharma-Pflanzen im Freiland steht vor einem Dilemma. Einerseits muss auch die Industrie zugeben, dass es nicht möglich ist, pharmazeutische Stoffe auf dem Acker ähnlich sicher zu erzeugen wie in geschlossenen Systemen. Angesichts der mannigfaltigen Einflüsse, denen Pflanzen unter Freilandbedingungen ausgesetzt sind kann es keine vollkommene Kontrolle von Pollen oder Samen von Pharma-Pflanzen geben. Gleichzeitig jedoch muss die Nahrungskette zu 100% frei von unerwünschtem Eintrag der Pharma-Pflanzen bleiben.

Unabhängig von der Forderung nach „vernünftigen“ Toleranzgrenzen für die Anwesenheit der Stoffe in der Nahrungskette, die zuweilen in Industriekreisen laut wird, (z.B. Misson 2005), werden verschiedene Wege diskutiert, um Verunreinigungen durch Pharma-Pflanzen in Zukunft verhindern zu können. In Bezug auf eine wirksame Eingrenzung von Pharma-Pflanzen werden grundsätzlich zwei verschiedene Ziele unterschieden. Als *Containment* werden dabei Mechanismen bezeichnet, die eine physische Isolation dieser Konstrukte verlangen, also den Anbau in geschlossenen Räumen, etwa in Sicherheitsgewächshäusern. Die Anwendung von *Containment*-Praktiken soll zumindest während des Anbaus ausschließen, dass transgene Konstrukte mit der Umwelt in Berührung kommen. Dieses System impliziert, dass GV-Pflanzen nicht unter Freilandbedingungen angebaut werden.

Confinement bezieht sich dagegen auf Kontrollmechanismen, die beim Anbau auf freiem Feld eingesetzt werden können, um eine Ausbreitung von Pollen oder Samen zu verhindern. Dazu zählen biologische und genetische Mechanismen und technische oder agronomische Ansätze. Nicht eindeutig geklärt scheint, ob die Anwendung dieser Methoden eine vollständige und 100%ige Eingrenzung von Pharma-Pflanzen erreichen soll oder ob diesem Konzept inhärent ist, dass eine gewisse Fehlerhäufigkeit auftreten kann. Die meisten Wissenschaftler gehen davon aus, dass keine der diskutierten Methoden zu einer absoluten Sicherheit führt. Die derzeit diskutierten Strategien zur räumlichen Kontrolle von Pharma-Pflanzen lassen sich in drei Hauptpunkte untergliedern:

- Biologisch (Maßnahmen an der Pflanze)
- Physikalisch (Zonierung, große Entfernungen)
- Technisch (andere Pflanzenarten, separate Erzeugung mit separaten landwirtschaftlichen Geräten)

Darüber hinaus gibt es mittlerweile Ansätze zu einer Integration verschiedener Maßnahmen zu umfassenderen Management-Systemen.

12.1 Biologische Methoden

Biologische Methoden zur Kontrolle von Pharma-Pflanzen umfassen Veränderungen an der Pflanze selbst. Im wesentlichen handelt es sich dabei um Versuche, Auskreuzung oder Vermischung des Saatguts mittels unfruchtbarer Pollen oder Samen zu verhindern oder eine Umweltexposition der in der Pflanze gebildeten Proteine zu verhindern. In diesem Bereich konzentriert sich derzeit die wissenschaftliche Forschung. Die meisten diskutierten Methoden beinhalten weitere gentechnische Modifikationen an den Pflanzen.

12.1.1 Männliche Sterilität

Beim Anbau von Pharmazeutika produzierendem Mais gibt es Bestrebungen, den Einsatz von männlich sterilen Pflanzen zur Pflicht zu machen. Pharma-Pflanzen, die ausschließlich sterile Pollen produzieren, könnten die Wahrscheinlichkeit einer Auskreuzung reduzieren. Steriler Pollen ist laut Daniell (2004) nicht fähig, gleiche oder verwandte Arten zu bestäuben. Männliche Sterilität tritt natürlicherweise z.B. bei Mais auf und wird dort in der Hybridzucht genutzt. Da männliche Sterilität nur bei wenigen Pflanzen auftritt, sollen diese Eigenschaft bei Arten, die als Pharma-Pflanzen genutzt werden, auf gentechnischem Wege induziert werden. Laut Commandeur (2002) hat z.B. die Firma Plant Genetic Systems (jetzt Bayer Crop Science) bereits vor einigen Jahren ein System entwickelt, um Pollensterilität bei Raps gentechnisch zu erzeugen. Transgene Rapslinien mit dieser Eigenschaft werden derzeit in Kanada angebaut.

Eine Ausdehnung dieser Technologie auf andere Pflanzenarten würde laut UCS (2004) jedoch eine komplette Neuausrichtung der Forschung erfordern, da die Methode bislang nur bei wenigen Pflanzenarten erfolgreich war.

Dazu kommt, dass sowohl die natürlich vorkommende als auch die gentechnisch erzeugte männliche Sterilität keine verlässlichen Systeme darstellen. Männliche Sterilität kann, wie die US-Akademie der Wissenschaften konstatiert, zum Beispiel

durch Stilllegen der Gene, die diese Eigenschaft vermitteln, außer Kraft gesetzt werden (NRC 2004). Freese (2002) weist auf bereits vorhandene Erfahrungen beim Anbau von Pharma-Pflanzen hin. Bei Freisetzungen mit transgenem Mais, der das Protein Avidin produziert, sollte laut Angabe der freisetzenden Firma ProdiGene ausschließlich männlich steriler Pollen entstehen. Auch laut Angabe der National Academy of Sciences (NRC 2002) ist der Avidin produzierende Mais männlich steril. Diese Eigenschaft war allerdings kein Bestandteil, sondern ein unbeabsichtigter Effekt der Gentransformation. Wahrscheinlich entsteht der Effekt aufgrund der Toxizität von Avidin für die pollenproduzierenden Teile des Pflanzengewebes (NRC 2002). Entgegen diesen Angaben macht die Veröffentlichung von Hood et al (1997) deutlich, dass von 39 untersuchten Pflanzen nur 32 (82%) männlich steril waren. Sechs Pflanzen waren eingeschränkt (15%) und eine Pflanze vollständig fertil. Ein weiterer Schwachpunkt ist, dass diese Pflanzen zwar sterile Pollen besitzen, aber ihrerseits von nicht transgenen Pflanzen bestäubt werden können. Aus solchen Kreuzungen kann wiederum fertiler Samen entstehen. In der nächsten Generation kann Pollen aus solchen Pflanzen dann erneut transgenes Material in benachbarte Felder eintragen (Daniell 2002).

12.1.2 Entfernung der männlichen Blütenstände

Die Methode, Pollenflug durch Entfernung der männlichen Blütenstände zu unterbinden, wird seit langem in der Pflanzenzucht, z.B. bei Mais, verwendet. Auch viele Unternehmen des Pharmapflanzen-Sektors, die Mais als Plattform nutzen, entfernen die männlichen Blütenstände, um die Auskreuzung der transgenen Pflanzen zu verhindern. Diese Maßnahme ist allerdings nur bei Pflanzen mit offenen Blütenständen praktikabel. Bei Selbstbefruchtern, z.B. Soja oder Weizen, kann die Methode der Entfernung der männlichen Blütenstände nicht angewendet werden. Bei kleinen Flächen im Versuchsanbau kann mit dieser Methode Pollenflug weitgehend verhindert werden. Da jedoch manuell oder maschinell gearbeitet wird, sind menschliche Fehler, besonders für den Fall eines großflächigen Anbaus, wahrscheinlich. Bei größeren Anbauflächen, z.B. bei einer möglichen kommerziellen Nutzung, ist diese Methode sehr unsicher. Durch die Entfernung der männlichen Blütenstände wird allerdings nicht die zweite Hauptroute von Kontamination, die technische Vermischung von Saatgut, unterbunden. Daniell (UCS 2004) sieht in dieser Maßnahme daher nur dann einen Nutzen, wenn sie mit anderen kombiniert wird.

12.1.3 Chloroplastentransformation

Wie in Kapitel 4.4.3. dargelegt, besteht bei einigen Pflanzen die Möglichkeit, nicht das Genom, sondern die Chloroplasten einer Pflanze gentechnisch zu verändern. Baut man die Fremdgene ins Erbgut der Chloroplasten ein, wird die Wahrscheinlichkeit einer Auskreuzung stark reduziert, da Pollen normalerweise nur wenige oder gar keine Chloroplasten enthält. In den meisten Blütenpflanzen werden die Chloroplasten maternal vererbt. Die fremden Gene bleiben in diesem Fall in den Chloroplasten und können sich nicht über den Pollen ausbreiten. Die gentechnische Veränderung von Chloroplasten trägt zudem einigen Bedenken von Gentechnikkritikern Rechnung, vor allem bezüglich unerwarteter Effekte, die stets mit der gentechnischen Veränderung des Genoms einhergehen können. Bei transplastomischen Pflanzen treten u.a. keine Positionseffekte und keine epigenetischen Effekte wie das 'gene-silencing' auf.

Chloroplastentransformation bietet gleichwohl keine völlige Sicherheit vor der Auskreuzung von Pharma-Pflanzen, da die Abwesenheit von Chloroplasten im Pollen nicht verlässlich ist. Bislang wurde diese Methode zudem nur bei wenigen Pflanzen erfolgreich durchgeführt. Dazu gehören nach Angabe von Daniell (UCS 2004) Tabak, Tomaten, Baumwolle und Soja. Mehr als 40 Genkonstrukte für pharmazeutische Proteine oder Industrieenzyme wurden mittlerweile stabil in die Chloroplasten-DNA integriert. Bei Mais ist das Verfahren bis jetzt nicht erfolgreich.

Wie Freese (2002) betont, erhöht Chloroplastentransformation jedoch aufgrund der großen Menge von Fremd-DNA in der Zelle (5000 – 10000 Chloroplasten pro Zelle in Tabakblättern) das Risiko von horizontalem Gentransfer um ein Vielfaches. Chloroplasten-DNA könnte daher mit einer höheren Häufigkeit in das Genom von Bodenmikroorganismen integriert werden und dadurch im Boden akkumulieren. Kay et al (2002) konnten unter Laborbedingungen bereits horizontalen Gentransfer zwischen transplastomischem Tabak und dem Bakterium *Acinetobacter spp.* nachweisen. Laut Daniell (UCS 2004) verringert die Chloroplastentransformation zudem lediglich die ungewollte Verbreitung transgener Pflanzen über den Pollen. Eine Vermischung des Saatgutes wird durch den Einsatz von Chloroplastentransformation nicht verhindert.

12.1.4 Steriles Saatgut (Terminator-Technologie)

Pollensterilität ist, wie gezeigt, ein Mittel gegen die Verbreitung von Pollen transgener Pharma-Pflanzen über Pollenflug oder Insekten. Sie ist jedoch kein Mittel gegen irrtümlich ausgebrachtes Saatgut oder andere technische Vermischungen. Dagegen existieren gentechnische Methoden, die den Embryo transgener Pflanzen durch den

Einbau sogenannter 'Suizid-Gene' abtöten oder so schädigen, dass das Saatgut dieser Pflanzen nicht mehr keimfähig ist (Daniell 2002). Die zahlreichen Ansätze, dieses Ziel zu erreichen, werden unter dem Namen GURTs (Genetic use restriction technologies) zusammengefasst.

Das bekannteste Beispiel von GURTs ist die sogenannte 'Terminator-Technologie'. Das System des Terminators ist ein komplexes Set von gentechnischen Veränderungen an Pflanzen, die den Samen während der Embryogenese durch die Produktion eines Toxins steril machen, indem sie den Keimling vergiften. Das Genkonstrukt besteht meist aus drei Genen. Die Terminator-Technologie wurde Ende der 1990er Jahre gemeinsam von dem Unternehmen Delta & Pine Land und dem Landwirtschaftsministerium der USA entwickelt und patentiert, um den unautorisierten Anbau von gentechnisch veränderten und damit patentgeschützten Pflanzen durch Landwirte zu verhindern. Ziel war es nach Angabe eines Sprechers des US-Landwirtschaftsministeriums, den Wert geschützter Sorten von US-Konzernen zu steigern und neue Märkte in Ländern der Zweiten und Dritten Welt zu öffnen (ETC 1998).

Terminator-Technologie hat jedoch keinen Effekt auf die Fertilität von Pollen. Pollen von Pharma-Pflanzen wäre nach wie vor auskreuzungsfähig, könnte andere Pflanzen bestäuben und zur Expression der Pharma-Proteine in den kontaminierten Beständen führen. Allein die Weiterverbreitung wäre unterbunden, da die kontaminierten Bestände ebenfalls steril wären (UCS 2003). Daneben würde auch die Keimung auf dem Feld verbliebener Körner unterbunden. Der Haupteffekt eines möglichen Einsatzes von Terminator-Pflanzen beim 'Molekularen Farming' läge daher in der Bekämpfung von Durchwuchspflanzen.

Es ist allerdings nach Angabe von Daniell (UCS 2004) bis heute nicht gelungen, verlässlich funktionierende Systeme zu schaffen. Denn das komplexe System, das schließlich zum Abtöten des Embryos führt, ist fehleranfällig:

- Um die Gensequenz des Terminators zu aktivieren, muss das entsprechende Saatgut chemisch behandelt werden. Eine Induzierungssubstanz gibt den Programmbefehl, der schließlich zur Bildung des Toxins Barnase führt. Einige Körner könnten jedoch der Chemikalie entkommen (Daniell 2004).
- Daneben können die (drei) Terminator-Gene voneinander getrennt (Freese 2002) und dadurch die Befehlskette zur Barnaseproduktion unterbrochen werden. Barnase ist das Toxin, das schließlich zur Vergiftung des Keimlings führt.
- Ein Promotor könnte durch gene-silencing deaktiviert werden. Das Sterilisierungs-Gen würde dann nicht exprimiert.

In allen Fällen käme es zur Bildung von vermehrungsfähigem Samen (Crouch 1998).

Die Entwicklung von GURTs ist folglich nach wie vor in einem sehr frühen Entwicklungsstadium, nicht zuletzt aufgrund eines weltweiten Moratoriums auf Freisetzungen und Kommerzialisierung der umstrittenen Terminator-Pflanzen. Bislang ist das System lediglich bei Tabak erfolgreich (Daniell 2004). Freese (2002) weist zudem darauf hin, dass die Terminator-Enzyme in sich eine Gefahr für Organismen darstellen, die mit Terminator-Pflanzen in Berührung kommen. Ein Bestandteil des Terminator-Komplexes ist dabei das Enzym Rekombinase. In Tierversuchen wurde gezeigt, dass Rekombinase Mäusesperma sterilisiert (Schmidt et al 2000). Das zweite Terminator-Enzym ist das Zellgift Barnase, das die RNA zerstört. Barnase schädigt jedoch nicht spezifisch Pflanzenzellen, sondern Zellen im Allgemeinen. Im Tierversuch wurde gezeigt, dass Barnase die Nieren von Ratten schädigt (Ilinskaya & Vamvakas 1997). Laut Mooney (2005) ist das Drängen auf die Einführung der Terminator-Technologie für Pharma-Pflanzen nur ein Vorwand der Biotechnologie-Industrie. Letztlich solle dadurch die Terminator-Technologie für den kommerziellen Saatgutmarkt hoffähig gemacht werden.

12.1.6 Gewebespezifische Promotoren

Ein weiterer Ansatz zur Reduzierung des Auskreuzungsrisikos besteht in der Verwendung gewebespezifischer Promotoren. In den Genpflanzen der ersten Generation sind die Promotoren, die eine Annahme der Fremd-DNA durch die Pflanzenzelle erzwingen, konstitutiv, d.h. sie zwingen die Pflanze dazu, das Fremdprotein in allen Pflanzenteilen und in allen Zellen zu bilden. Dazu gehören der Promotor 35S aus dem Blumenkohlmosaikvirus (CaMV), und der Promotor Ubiquitin, der aus Mais gewonnenen wird. Auch in Pharma-Pflanzen werden bisher hauptsächlich konstitutive Promotoren verwendet. So findet sich Ubiquitin in Avidin- und Aprotinin-Mais der Firma ProdiGene (Hood et al 1997; Zhong et al 1999). Alternativ wird inzwischen auch bei Pharma-Pflanzen auf gewebe- oder organspezifische Promotoren zurückgegriffen, die das gewünschte Protein nur in bestimmten Teilen der Pflanze exprimieren. Mit dieser Maßnahme soll verhindert werden, dass es zu einem ungewolltem Austritt der Stoffe z.B. in Form von Wurzelexudaten kommt.

Auch gewebespezifische Promotoren arbeiten jedoch nicht verlässlich. Laut Freese (2002) sollte daher statt von Gewebespezifität besser von Bevorzugung bestimmter Gewebe gesprochen werden. Denn die Expression ist u.a. von Umweltfaktoren abhängig, die dazu führen können, dass das Pharma-Protein auch in anderen Gewebeteilen gebildet wird.

12.1.7 Apomixis

Apomixis ist der Ersatz einer geschlechtlichen Vermehrung durch eine ungeschlechtliche, die bei einigen Pflanzen natürlich vorkommt. Die Nachkommen sind mit ihren Eltern genetisch identisch. Könnte man Apomixis gentechnisch induzieren, so die Annahme einiger Wissenschaftler, wäre eine Auskreuzung der Pflanzen unterbunden. In der Natur kommt jedoch obligate Apomixis praktisch nicht vor, die meisten Apomikten, können sich auch sexuell fortpflanzen. Sie sind in der Natur sehr durchsetzungsstark und können andere Arten verdrängen. Nach Daniell (2004) besteht daher ein sehr hohes Risiko, dass durch den Einsatz von Gentechnik erzeugte obligate Apomixis invasive Populationen erzeugt.

12.1.8 Kleistogamie

Bei kleistogamen Pflanzen erfolgt Selbstbestäubung bei geschlossener Blüte. Bei geöffneter Blüte ist der Pollen nicht mehr befruchtungsfähig. Kleistogamie kommt natürlicherweise bei einigen Pflanzenarten vor. Gentechnische Ansätze, Kleistogamie in transgenen Pflanzen zu erzeugen, könnten nach Daniell (2005) die Kontamination über den Pollen stark reduzieren. Klare Nachteile sind jedoch, dass sich die Forschung dazu noch in den Anfängen befindet und die Verbreitung von Pharma-Pflanzen über das Saatgut nicht verhindert werden kann. Zudem würde obligate Kleistogamie zu einer ausschließlichen Selbstbefruchtung führen und schließlich zu Inzuchtdepressionen mit Ertragseinbußen der transgenen Pflanzen.

12.1.9 Weitere biologische Systeme

Neben den bisher genannten existieren zahlreiche weitere biologische Systeme, die ein Entweichen transgener Konstrukte in die Umwelt verhindern sollen. Dazu wurde jedoch nur wenig geforscht (UCS 2004).

Durch das Cre/lox-System soll beispielsweise eine Expression des Fremdgens auf die Zeit vor der Blüte beschränkt werden. Ein spezieller Promotor bewirkt dabei die Bildung des Enzyms Rekombinase. Dieses schaltet die Funktion des transgenen Konstrukts vor der Blüte ab. Bislang ist allerdings noch nicht erwiesen, ob dieses System funktioniert (Daniell 2004).

Es gibt zudem Überlegungen, vertikalen Gentransfer auf verwandte Wildarten durch die Lokalisierung des Transgens auf bestimmten Genomteilen zu verhindern (Allopolyploidie). Daniell (2004) beschreibt dies anhand einer Fixierung auf Raps. Raps (AACC) hat mit der Wildart *Brassica campestris* das Chromosom A

gemeinsam. Wenn das Genkonstrukt lediglich auf dem Chromosomensatz C lokalisiert ist, kann es nicht auf Wildarten auskreuzen.

Auch eine gentechnisch erzeugte Verringerung der Fitness der Kreuzungen von Kulturpflanzen mit Wildarten wird als Möglichkeit zur Kontrolle von Pharma-Pflanzen diskutiert. Durch Einfügung von Genabschnitten, die bei Auskreuzungen in die gleiche Art unschädlich sind, jedoch die Überlebensfähigkeit von Wildpflanzen verringern, könnten möglicherweise invasive Hybride verhindert werden. Demonstriert wurde diese Methode bereits bei den Eigenschaften Anfälligkeit für Herbizide und Zwergwuchs. Nach Daniell (2004) bestehen jedoch ernsthafte Bedenken für bedrohte Pflanzenarten und damit für die biologische Vielfalt. Zudem könnte das Konstrukt auf nah verwandte Nahrungs- und Futterpflanzenarten auskreuzen (beispielsweise von Raps auf Senf), die dann ebenfalls geschwächte Samen hervorbrächten.

12.2 Physische Maßnahmen

12.2.1 Zonierung

Um zu verhindern, dass Pharma-Pflanzen in die Nahrungskette gelangen, wird in den USA erwogen, den Anbau nur in bestimmten Gebieten zuzulassen. Vorzugsweise sollen dies Gegenden sein, in denen keine Nahrungspflanzen angebaut werden. Dadurch könnte die Wahrscheinlichkeit einer Auskreuzung durch Pollenflug stark reduziert werden. Problematisch ist jedoch die Festlegung von Mindestabständen. Die zentrale wissenschaftliche Lücke ist, dass über die Langstreckenverfrachtung von Pollen bisher nur wenig geforscht wurde (Ellstrand 2003b). Auch durch Naturereignisse wie Wirbelstürme oder Überflutungen können Samen oder Pollen von Pharmapflanzen große Entfernungen überwinden. In Pharmapflanzen-Regionen, in denen sich der Anbau dieser Organismen konzentrieren würde, wäre zudem mit einer verstärkten Belastung des Grundwassers und des Bodens durch die jeweiligen Stoffe zu rechnen, die durch Rhizosekretion abgegeben werden können. Zudem ist die Frage ungelöst, wie verhindert werden kann, dass in ganzen Regionen keine sexuell kompatiblen Kreuzungspartner angebaut werden. Durch den Anbau von Mais in Hausgärten könnten die Eigenschaften von Pharmapflanzen sowohl in die Nahrungskette gelangen als auch sich räumlich ausbreiten. Diese Möglichkeit wird zumindest in den USA dadurch gefördert, dass die Flächen, auf denen Pharma-Pflanzen wachsen, geheim gehalten werden. Das Monitoring ganzer Regionen wäre ein gewaltiger logistischer Aufwand, der mögliche ökonomische Vorteile erneut in Frage stellt. Experten äußerten zudem Zweifel, ob sich solche Gebiete, die weit genug von Anbauflächen für Nahrungs- und Futtermittel entfernt sind, in den USA finden lassen (UCS 2004). Im Hinblick auf eine mögliche Kommerzialisierung in

dichtbesiedelten europäischen Ländern ist bei diesem Konzept fraglich, ob sich solche Gebiete überhaupt finden lassen. Von Seiten der Industrie wird diese Maßnahme überwiegend kritisch gesehen. Denn ein wichtiges Kriterium für die ökonomische Kalkulation ist die Ertragshöhe der Pflanzen, die als Plattform für die Gewinnung der Pharma- oder Industriestoffe dienen. Topographisch abgelegene Gebiete, in denen kein Anbau von sexuell kompatiblen Pflanzen stattfindet, haben meist klimatische oder bodenbedingte Nachteile, die zu Minderertrag und daher zu schlechten Proteinausbeuten führen.

12.2.2 Räumliche Trennung

Als Alternative zu Pharmapflanzen-Zonen wird in den USA auch über eine Erweiterung der Isolationsabstände diskutiert. Durch eine erhebliche Ausweitung der Abstände soll der Anbau von Pharma-Pflanzen auch in Gebieten möglich gemacht werden, in denen auskreuzungsfähige Pflanzen der gleichen oder verwandter Arten angebaut werden. Der logistische Aufwand dafür wird von Experten jedoch als außerordentlich hoch eingeschätzt, da jede einzelne Fläche mit allen Nachbarn in einem sehr weiten Umkreis abgestimmt werden müsste. Zudem ist der Forschungsstand über die nötige Ausweitung von Abständen in Abhängigkeit von der Größe der Felder mit transgenen Pflanzen noch sehr gering. Unklarheit herrscht zudem über die Distanzen, die bestäubende Insekten wie Bienen zurücklegen. Diese könnten den Pollen von Pharmapflanzen sowohl verbreiten als auch über den Honig in die Nahrungskette eintragen. Untersuchungen zur Flugdistanz von Honigbienen kommen dabei zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. In der Literatur gibt es nach UCS (2004) zum Beispiel stark differierende Aussagen über die maximale Flugdistanz, die von Bienen zurückgelegt werden kann. Diese reichen von 4 bis 13 km. Für eine Bewertung des Kontaminationsrisikos müssten Forschungen dieser Art völlig neu und in großem Maßstab vorgenommen werden.

Gleiches gilt nach Treu und Emberlin (2000) für den Bereich des Pollentransports. Auskreuzungsdistanzen sind in diesem Fall entscheidend, da es nicht wie bei insektenresistenter oder herbizidtoleranter transgenen Pflanzen um Grenzwerte für die Höhe von genetischer Kontamination geht, sondern eine Nulltoleranzen. Treu und Emberlin (2000) fanden z.B. Maispollen in drei Kilometer Höhe in der Atmosphäre. Bei den Windgeschwindigkeiten in diesen Höhen könnten Pollen von Pharma-Pflanzen über extrem weite Entfernungen verbreitet werden.

12.2.3 Geschlossene Produktion

Durch den Anbau von Pharma-Pflanzen in geschlossenen Räumlichkeiten könnte die Wahrscheinlichkeit von biologischer Auskreuzung stark verringert werden, wenn die Räumlichkeiten ausschließlich für die Produktion dieser Pflanzen genutzt würde. Die technische Vermischung könnte so ebenfalls weitgehend vermieden werden. Daher wird eine Verlegung des Anbaus von Pharma-Pflanzen in Sicherheitsgewächshäuser, Höhlen oder stillgelegte Minen diskutiert (UCS 2002). Allerdings ist auch der Anbau „unter Tage“ nicht ohne Nachteile, denn die Kosten für einen Anbau würden sich nach ersten Berechnungen auf etwa 20 Millionen US-\$ pro Hektar belaufen (Bouchie 2001). Gleichzeitig würde sich das Risiko von Sabotage erhöhen, da die Anbauflächen von Pharma-Pflanzen leichter lokalisierbar und nicht mehr, wie bisher, geheim wären. Laut UCS (2004) ist zudem auch dieses scheinende Konzept aufgrund möglicher menschlicher Fehler fehleranfällig. Im Hinblick auf die Risiken für das Ökosystem kann jedoch festgehalten werden, dass ein Anbau in Bergwerken den Kontakt der Pflanzen mit Nichtzielorganismen, Boden und Wasser, die unter Freilandbedingungen unvermeidbar sind, einschränkt. Insekten, Bodenorganismen, Wild- oder Nutztiere könnten durch diese Maßnahme vom Zugang zu den transgenen Pflanzen abgehalten werden. Auch die Gefahr der Kontamination des Grundwassers durch Wurzelexudate, die rekombinante Proteine enthalten, könnte dadurch stark reduziert werden. Trotz allem erachtet die Union of Concerned Scientists den Anbau von Pharma-Pflanzen in Höhlen oder Bergwerken als nicht sicher (UCS 2004).

12.2.4 Zeitliche Trennung

Der zeitversetzte Anbau von verschiedenen Sorten einer Pflanzenart ist ein Konzept, das in der Saatgutproduktion für die Sicherung der Sortenreinheit auf räumlich nah gelegenen Flächen eingesetzt wird. Durch die zeitliche Versetzung der Aussaat kommt es zu verschiedenen Blühzeitpunkten, die eine Bestäubung durch den Pollen anderer Sorten verringern. Da in der Saatgutproduktion keine vollständige Sortenreinheit erreicht werden muss, ist das Konzept in der Saatgutproduktion ein wirksames Mittel. Da die jeweiligen Wetterbedingungen jedoch eine große Rolle beim Blühzeitpunkt spielen, ist die Wirksamkeit dieser Maßnahme umstritten. Die Unwägbarkeiten können am Beispiel von Mais dargestellt werden. Durch einen warmen Frühling in Verbindung mit einem kalten Sommer kommt es nur zu minimalen Überschneidungen der Blühzeitpunkte von Maispflanzen, die einen Monat voneinander gepflanzt wurden. Bei kühlem Frühling und heißem Sommer kann die

Überschneidung der Blühzeitpunkte dagegen sehr hoch sein (UCS 2004). Diese Maßnahme müsste daher intensivem Monitoring unterliegen.

12.3 Technische Methoden

12.3.1 Verbot von Nahrungs- und Futterpflanzen

Als ein wirksames Mittel, mit der zumindest eine Kontamination der Nahrungskette besser verhindert werden könnte, wird das Verbot von Nahrungs- und Futterpflanzen für die Verwendung als Pharma-Pflanzen erwogen. Sowohl direkte Auskreuzung als auch die Vermischung von Saatgut könnten durch ein Verbot stark verringert werden. Dieser Schritt wird allerdings von Seiten des Pharmapflanzen-Sektors abgelehnt. Eine Neuentwicklung von Plattformen für die Produktion wäre nach ihren Aussagen mit hohen Kosten verbunden. Da die genetischen Eigenschaften der meisten Pflanzen, die als Alternative zu Nahrungs- und Futterpflanze gehandelt werden, oft nur unzureichend erforscht sind, müssten auch Sicherheitsfragen, Pollenflug und andere Fragen wissenschaftlich erforscht werden. Laut UCS (2004) würde ein Verbot des Einsatzes von Nahrungs- und Futterpflanzen im Molekularen Farming den Sektor um 5 – 10 Jahre zurückwerfen. Obwohl eine Kontamination durch Saatgutvermischung und Auskreuzung durch die Implementierung dieser Maßnahme stark eingeschränkt werden könnte, kann die Problematik von Durchwuchspflanzen nicht gelöst werden. Wie im ProdiGene-Fall, bei dem Durchwuchs von Mais in Soja zur Verunreinigung des Bestandes führte, könnten auch andere Pflanzen die Folgekulturen kontaminieren.

An zahlreichen Stellen in der Literatur wird zudem dringend davor gewarnt, Nichtnahrungspflanzen oder andere züchterisch nicht oder nur wenig bearbeitete Pflanzenarten zur Produktion pharmazeutischer Stoffe zu verwenden. Gezüchtete Pflanzen besitzen oft eine im Vergleich mit ihren wilden Verwandten reduzierte Fitness, die eine Etablierung in natürlichen Ökosystemen einschränkt. Wildarten wie *Arabidopsis thaliana* oder Löwenzahn (*Taraxacum officinale*), die von einigen Wissenschaftler als alternative Pharma-Pflanzen vorgeschlagen werden, können dagegen leicht in der Natur überleben und dort invasive Eigenschaften entwickeln.

12.3.2 Maschinen und Infrastruktur

Technische Verunreinigungen durch genetisches Material von Pharma-Pflanzen können leicht durch nicht ausreichend gereinigte landwirtschaftliche Maschinen und Geräte zustande kommen. In den USA werden Firmen und Vertragslandwirte, die Pharma-Pflanzen freisetzen, daher aufgefordert, ihre landwirtschaftliche Maschinen

zu keinem anderen Zweck als zum Anbau von Pharma-Pflanzen einzusetzen. Durch die Trennung der zum Anbau, Lagerung und Transport verwendeten Maschinen, Geräte und Lagerstätten von der konventionellen Pflanzenproduktion kann die Wahrscheinlichkeit von Vermischungen reduziert werden.

Auch müsste nach Auslegung von UCS (2004) ein eigenes System für die Erzeugung von Saatgut eingeführt werden, um eine Kontamination am Anfang der Produktionskette zu verhindern. Eigens zum Zweck des Pharmapflanzen-Anbaus genutzte Geräte können nach Angabe von UCS (2004) jedoch nur ein Punkt unter vielen sein, um eine Vermischung mit konventionellem Pflanzenmaterial auszuschließen. Durch die Verhinderung einer technischen Verunreinigung kann zudem die biologische Verunreinigung über Pollen oder Samen nicht ausgeschlossen werden.

Seit einiger Zeit gibt es Bestrebungen der Gentechnikindustrie, über das staatliche verordnete Maß hinaus eine Integration von Elementen aus allen drei Bereichen vorzunehmen. Da diese industrieeinternen Regelungen jedoch nicht öffentlich zugänglich sind, kann aus Gründen mangelnder Transparenz keine Beurteilung stattfinden.

13 Diskussion

Ziel der Arbeit war es, eine Statusbeschreibung über den Stand der Entwicklung transgener Pharma-Pflanzen zu geben. Die Arbeit teilt sich in drei Abschnitte.

Im ersten Teil werden technologische Hintergründe der Herstellung von Pharma-Proteinen in transgenen Pflanzen erläutert sowie eine Analyse der verschiedenen Stoffgruppen vorgenommen. Daneben werden ökonomische Hintergründe, vor allem solche zu einer potentiellen Kostensenkung in der Pharmazeutikaherstellung durch den Einsatz transgener Pharma-Pflanzen, dargestellt.

Im zweiten Abschnitt wird erstmals der Versuch unternommen, einen Überblick über bisherige Freisetzungen von Pharma-Pflanzen weltweit zu geben. Die besonderen Schwierigkeiten, die durch die Produktion pharmazeutischer Stoffe auf freiem Feld in Bezug auf notwendige Sicherheitsmaßnahmen entstehen, werden am Beispiel des Regulationssystems für Pharma-Pflanzen in den USA erläutert.

Der dritte Teil der Arbeit befasst sich mit den ökologischen Risiken des Anbaus von Pharma-Pflanzen im Freiland und den von Industrie und Wissenschaft derzeit angewandten oder anvisierten Optionen, transgene Pharma-Pflanzen an der Ausbreitung in Nahrungskette und Umwelt zu hindern.

13.1 Pharma-Pflanzen: Ökonomie der Zukunft?

Grundsätzlich wird in den nächsten Jahren ein starkes Wachstum im Bereich der Biopharmazeutika erwartet, also bei rekombinanten Proteinen. Ob und welchen Anteil Pharma-Proteine aus transgenen Pflanzen an diesem Wachstum haben werden, ist dagegen völlig offen. Bis heute gibt es keinen offiziellen kommerziellen Anbau im großen Maßstab. Aufgrund des anhaltend starken Widerstands eines Großteils der Weltbevölkerung gegen gentechnisch veränderte Pflanzen und den unerwarteten Schwierigkeiten bei der Markteinführung von Pharma-Pflanzen in den USA, der vor allem auf die Intervention der Lebensmittelindustrie zurückzuführen ist, ist nach wie vor fraglich, ob und in welchem Umfang und unter welchen Auflagen ein Anbau dieser Pflanzen im Freiland stattfinden kann. Die Unsicherheit bei weiteren Schritten zur Kommerzialisierung ist noch auf weitere Punkten zurückzuführen. Seit den Kontaminationsskandalen ist weiten Teilen der Bevölkerung die Existenz von Pharma-Pflanzen bekannt.

Trotz dieser Bedingungen schätzt Arcand (2005), dass 2011 allein in den USA 2,2 Mrd. US-\$ Umsatz mit Pharmapflanzen erzielt werden könnten. Weltweit erwartet er

für das Jahr 2013 einen Umsatz von 40 Mrd. US-\$ für Proteine aus Pharmazeutika produzierenden Pflanzen. Dazu kommen potentiell noch Proteine aus Pharma-Pflanzen, die industrielle und labortechnische Stoffe erzeugen sollen.

Unternehmen versprechen sich von einem Anbau von Pharma-Pflanzen insbesondere im Freiland eine Senkung Ihrer Kosten, u.a. durch geringere Lagerkosten, Investitions- und variable Kosten und die Möglichkeit einer raschen Prouktionserhöhung durch eine Vergrößerung der Anbauflächen. Wie am Beispiel der USA gezeigt wurde, gibt es jedoch inzwischen starke Proteste gegen die Nutzung von Nahrungspflanzen, strengere Regelungen für Freisetzungsversuche.

Strenge, verbindliche Regeln würden vermutlich dazu führen, dass sich die von den Unternehmen anvisierten Einsparungen bei den Produktionskosten nicht realisieren lassen. Daher sollte nach Alternativen zum Freilandanbau gesucht werden. Diese könnten z.B. in der Verbesserung bisheriger Fermentationsanlagen bestehen. Alternativen zu einem Anbau unter Freilandbedingungen könnte ebenfalls in der neu entwickelten Methode der Nutzung von Pflanzenzellkulturen liegen. Diese können unter sicheren Bedingungen im Labor genutzt werden. Von einem Freilandanbau von Pharma-Pflanzen sollte aufgrund der großen Unklarheiten über die Wirkungen auf das Ökosystem Abstand genommen werden.

13.2 Regulation von Pharma-Pflanzen

In den USA wurden, wie im Verlauf der Arbeit gezeigt, mit Abstand die meisten Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen durchgeführt. Der Anbau wird von mehreren Behörden überwacht. Doch bereits der rechtliche Status von Pharma-Pflanzen scheint problematisch zu sein, wie das Beispie der USA zeigt. Für die Union of Concerned Scientists (2004) bedürfte es einen gewaltigen Kraftaktes aller beteiligten Behörden du staatlichen Institutionen, um einen gesetzlichen Rahmen für einen Anbau von Pharma-Pflanzen zu schaffen.

13.3 Ökologische Risiken

Die Organisation, sich in den letzten Jahren intensiv mit der Verbraucherseite des Pharmapflanzen-Anbaus beschäftigt hat, vergisst jedoch über dem Schutz der Nahrungskette die zahlreichen offenen Fragen, die Pharma-Pflanzen in Bezug auf das Ökosystem hinterlassen. Bezüglich der ökosystemaren Auswirkungen von Pharma-Pflanzen gibt es eine Fülle von Fragen, die nicht einmal ansatzweise erforscht sind. Es gibt derzeit keinen kohärenten Fragenkatalog, wie die aus dem

Pharmapflanzen-Anbau speziell resultierenden Gefahren eingeordnet und systematisch erforschen werden könnten. Offene Fragen sind unter anderem:

- Auskreuzungsdistanzen
- Auswirkungen auf das Ökosystem Boden
- Auswirkungen einzelner Stoffe auf Nichtzielorganismen
- Unvorhergesehene Effekte der gentechnisch veränderten Pflanzen

Abgesehen von einer Handvoll kleiner Untersuchungen mit stark fokussierten Fragestellungen gibt es derzeit keine Studie über die Auswirkungen von Pharmapflanzen auf das Ökosystem und die Gesundheit von Mensch und Tier.

13.4 Kontrolle

In Kapitel 15 wurden verschiedene Methoden vorgestellt, die nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft die Kontamination der Nahrungskette durch Pollen oder Samen von Pharma-Pflanzen verhindern oder verringern können. Die meisten der vorgestellten Maßnahmen führen zu einer Reduzierung der Wahrscheinlichkeit, dass Pharmazeutika aus transgenen Pflanzen in der Nahrungskette erscheinen. Allerdings stammen viele der biologischen Methoden aus dem Bereich der Saatguterzeugung, die eine bestimmte Höhe des Eintrags an fremdem Erbmateriale duldet. Daher ist es in der Saatgutindustrie nicht zwingend notwendig, im Besitz biologischer Systeme zu sein, die eine vollständige Reinheit der Produktion sichert. Männliche Sterilität in der Erzeugung von Maissaatgut und die Entfernung der männlichen Blütenstände können hierfür als Beispiele gelten. Auch die meisten anderen biologischen Systeme zur Vermeidung von Kontamination durch Pollen oder Samen von Pharma-Pflanzen funktionieren nicht mit Verlässlichkeit oder bergen trotz einer erhöhten Sicherheit andere Risiken. Der Einsatz der Terminator-Technologie etwa könnte zu gravierenden sozialen Problemen führen, zusätzlich birgt diese Maßnahme eigene gesundheitliche Risiken. Chloroplastentransformation auf der anderen Seite verringert die Auskreuzung über Pollen, erhöht jedoch gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit von horizontalem Gentransfer um ein Vielfaches.

Die meisten Modelle befinden sich in den ersten Entwicklungsschritten und sind nur bei einer sehr geringen Zahl von Pflanzenarten durchführbar. Die Auswertung der wissenschaftlichen Literatur zu diesem Thema deutet überdies darauf hin, dass ein Gros der Forscher mit gentechnisch induzierte Maßnahmen eine Verringerung der Auskreuzungswahrscheinlichkeit erreichen will.

Zonierung und ein Ausweichen auf große Distanzen, die als Möglichkeiten einer physischen Isolation im Freiland gelten können, sind in ihren wissenschaftlichen Grundlagen nicht gesichert. Auch hier fehlen grundlegende Erkenntnisse, vor allem zum Thema Pollenflug über lange Distanzen oder die Flugdistanzen bestäubender Insekten, Bienen etc. Aus einer Zonierung ergeben sich möglicherweise wiederum negative Effekte wie hoher Pestizideinsatz und eine konzentriert hohe Exposition des Ökosystems in Gebieten, in denen Pharmapflanzenanbau stattfindet.

13.5 Schlussfolgerungen

Vor allem aufgrund der nicht zu gewährleistenden Kontrolle von Pharma-Pflanzen ist ein Anbau dieser transgenen Organismen nicht erwägbar. Darüber hinaus muss schon deshalb dringend von einem Anbau dieser Pflanzen im Freiland, ob in Freisetzungsversuchen oder durch kommerziellen Anbau abgeraten werden, da es bislang keinerlei wissenschaftliche Studien über die Umwelteffekte von Pharma-Pflanzen existieren. Unter diesen Ausgangsbedingungen Freisetzungen durchzuführen, stellt ein nicht zu rechtfertigendes Risiko für das Ökosystem dar. Es wäre daher sinnvoll, sichere Produktionsmöglichkeiten für die Erzeugung von Pharmazeutika und Industrieenzymen zu wählen. Folgende Maßnahmen sollten auf möglichst breiter Internationaler Ebene ergriffen werden:

- Verbot von Freisetzungsversuchen von Pharma-Pflanzen
- Verbot des kommerziellen Anbaus von Pharma-Pflanzen im Freiland
- Ausbau der Forschung und Entwicklung sicherer Methoden zur Medikamentenerzeugung im Labor (contained use)
- Verbot der Verwendung von Nahrungspflanzen zur Pharmazeutika-Produktion

14 Zusammenfassung

Pharma-Pflanzen sind gentechnisch veränderte Pflanzen, die der Produktion von Pharmazeutika oder industriellen Stoffen statt der Nahrungs- und Futtermittelproduktion dienen.

Auf der Basis dieser Definition versucht die Arbeit, den Entwicklungsstand dieser speziellen Anwendung der Pflanzengentechnik darzustellen.

Die Möglichkeit, rekombinante Pharmazeutika oder Industriewerkstoffe in Pflanzen wie Reis oder Mais zu erzeugen, basiert auf den gleichen technologischen Prinzipien und Transformationsmethoden wie bisherig kommerzialisierte transgene Pflanzen. Speziell in Zusammenhang mit der Erzeugung pharmazeutischer Proteine in Pharma-Pflanzen wurden einige neue Transformationsmethoden für die Übertragung der gewünschten Gene entwickelt, Chloroplastentransformation und gentechnisch veränderte Viren, mit denen nicht transgene Pflanzen infiziert werden.

Die Verwendung von Pharma-Pflanzen im Bereich der Arzneimittelerzeugung verspricht nach Angaben der beteiligten Firmen und Wissenschaftler ökonomische Vorteile, darunter geringere Herstellungskosten und geringere Pathogenbelastung im Vergleich mit herkömmlichen Verfahren und Produkten. Dagegen gibt es auch Nachteile im Bereich von Antikörpern. In Pflanzen erzeugt, besitzen diese eine andere Form des Glykans, einem Molekül, das bei Menschen und Pflanzen unterschiedlich aufgebaut ist. Mögliche gesundheitliche Auswirkungen dieses unterschiedlichen Aufbaus können nicht ausgeschlossen werden.

Heute kann bereits eine Vielzahl verschiedener medizinischer und industrieller Enzyme in transgenen Pflanzen erzeugt werden. Zum einen sind dies Antikörper, Hormone und andere Pharmazeutika, die aus den Pflanzen extrahiert werden müssen, zum anderen wird an Impfstoffen geforscht, die in direkt konsumierbaren Pflanzenorganen produziert werden sollen. Die Forschung an diesen sogenannten essbaren Impfstoffen ist jedoch aufgrund technischer Schwierigkeiten rücklaufend.

Neben explizit für den medizinisch verwendeten Bereich in Pflanzen erzeugten Proteinen sollen in Zukunft auch Stoffe in Pflanzen produziert werden, die in verschiedenen Industriezweigen oder in der Labortechnik genutzt werden.

Die Anzahl der auf dem Markt für Pharma-Pflanzen agierenden Unehrenten und Einrichtungen ist bislang nicht bedeutend. Nach verschiedenen Schätzungen umfasst der Sektor weltweit etwa 300 kleinere bis mittlere Akteure. In jüngster Zeit haben Großkonzerne wie Bayer, Syngenta und Dow Aktivitäten in Bezug auf Pharma-Pflanzen entwickelt. Da der weltweite Bedarf an Medikamenten in den nächsten Jahrzehnten stark wachsen wird, betrachten Unternehmen die Entwicklung von Medikamenten in transgenen Pflanzen als lukrativen Zukunftsmarkt, da mit einer

Senkung der Herstellungskosten durch den Einsatz von Pharma-Pflanzen gerechnet wird. Schätzungen der Branche zufolge könnte der Anteil der in Pflanzen erzeugten Pharmastoffe im Jahr 2013 etwa 40 Mrd. US-\$ betragen. Die Schätzungen bezüglich der Senkung der Produktionskosten gehen dabei weit auseinander. Während optimistische Schätzungen von einer 100 – 1000 Mal günstigeren Produktion bei der Verwendung von „Pflanzenfabriken“ sprechen, sehen andere Akteure des Sektors lediglich 50 % Einsparungspotential.

Zur Zeit sind noch keine Medikamente aus transgenen Pflanzen auf dem Markt. Auch kommerzieller Anbau von Pharma-Pflanzen hat bisher nicht stattgefunden. Bereits seit Jahren werden jedoch in den USA rekombinante Stoffe aus Freisetzungsexperimenten als Laborchemikalien verkauft. Der rechtliche Status dieser Produkte ist nicht eindeutig. Zur Zeit befinden sich etwa 10 – 15 Stoffe aus Pharma-Pflanzen befinden sich in klinischen Versuchen, so dass von einer baldigen Marktzulassung des ersten Medikaments ausgegangen werden muss.

Fast alle der Stoffe, die sich in der Entwicklung befinden, vor der Zulassung stehen oder bereits kommerzialisiert sind, werden dabei in Nahrungspflanzen produziert. Die weltweit wichtigste verwendete Pflanze für das „Molekulare Farming“ ist Mais, der in der Hälfte aller bekannten Freisetzungsversuche verwendet wurde. Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit einer Vermischung oder Auskreuzung und damit einer Kontamination von Nahrungs- oder Futtermitteln wird die Verwendung von Nahrungspflanzen von Umwelt- Lebensmittel und Verbraucherorganisationen abgelehnt.

Die Zentren des bisherigen Versuchsanbaus von Pharma-Pflanzen liegen in den USA, Kanada und Europa. In den USA fanden bislang über 230 Freisetzungsexperimente statt. Kanada kann auf knapp 90 Freisetzungen zurückblicken, und auch in Europa fanden, unbeachtet von der Öffentlichkeit, 30 Freisetzungsversuche statt. Die Zahl der Versuche nimmt seit einigen Jahren in allen genannten Regionen ab.

Nach zahlreichen Verunreinigungsskandalen, dem EU-Moratorium und einer fundamentalen Kritik der US-Lebensmittelindustrie an der Verwendung von Nahrungspflanzen gibt es starken Druck auf die Akteure des Sektors. Wie eine staatliche Regulierung des Anbaus von Pharma-Pflanzen aussehen kann, zeigt das Beispiel USA. Nach einer Reihe von Unfällen mit GVO wurden die Regelungen für den Freilandanbau von Pharma-Pflanzen einige Male verschärft. Es bleiben jedoch Schwächen in der behördlichen Struktur, und es gibt keinen systematischen Ansatz, Kontaminationen der Nahrungskette oder negative Umweltauswirkungen zu verhindern.

Der Bereich der Umweltrisiken ist in Bezug auf Pharma-Pflanzen wissenschaftlich nicht erforscht. Untersuchungen zum Umweltverhalten einzelner Stoffe fehlen fast vollständig, ebenso wie Studien zur Auswirkung eines möglichen großflächigen Anbaus auf einzelne Tierarten. Erfahrungen mit bereits in Pharma-Pflanzen angebauten Stoffen wie Hühner-Avidin zeigen jedoch, dass negative Effekte speziell bei Insekten auftreten können.

Um zu verhindern, dass Bestände von Nahrungs- und Futterpflanzen durch Pharma-Pflanzen kontaminiert werden, werden eine Reihe von Maßnahmen diskutiert. Dabei zeigt sich, dass keine der derzeit diskutierten und verfügbaren Techniken verlässlich genug ist, um eine Verunreinigung der Nahrungskette auszuschließen.

Daher wäre es sinnvoll, sichere Produktionsmethoden für die Erzeugung von Pharmazeutika und Industrieenzymen zu wählen, wie sie bereits in heutigen Fermentationsanlagen verfügbar sind. Von einem Anbau dieser Stoffe in Pharma-Pflanzen sollte – schon aufgrund der nicht zu gewährenden Kontrolle über Pflanzen unter Anbaubedingungen - unter allen Umständen abgesehen werden.

15 Literatur- und Quellenverzeichnis

[Internetquellen: Stand 1.6. 2005]

Ahrenholtz, I., Harms, K., de Vries, J. and Wackernagel, W. (2000): Increased Killing of *Bacillus subtilis* on the Hair Roots of Transgenic T4 Lysozyme-Producing Potatoes. *Applied and Environmental Microbiology* 66 (5), 1862-65.

Anonymous (2002): Going with the flow. Editorial, *Nature Biotechnology*, 20 (6).

Anonymous (2004): Drugs in crops - the unpalatable truth. Editorial, *Nature Biotechnology* 22 (2), 133. www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.taf?file=/nbt/journal/v22/n2/full/nbt0204-133.html

AP (2004a): Californian biotech firm moving to Missouri. *The Associated Press, SouthEast Missourian*, 20.11. 2004. [http://semissourian.com/print.html\\$rec=150662](http://semissourian.com/print.html$rec=150662)

AP (2004b): Wyoming team leads in research of spider silk. *Associated Press*, 5.1. 2004. www.montanaforum.com/rednews/2004/01/05/build/ag/silk.php?

Arcand François, Arnisson Paul G. (2004): Development of Novel Protein-Production Systems And Economic Opportunities & Regulatory Challenges for Canada. www.cpm2005.org/Plant-factories.aspx

Baez-Saldana, G Diaz, B Espinoza and E Ortega (1998): Biotin deficiency induces changes in subpopulations of spleen lymphocytes in mice. *American Journal of Clinical Nutrition* 67, 431-437.

Barta, A., Sommergruber, K., Thompson, D., Hartmuth, K., Matzke, M., & Matzke, A. (1986): The expression of a nopaline synthase human growth hormone chimaeric gene in transformed tobacco and sunflower callus tissue. *Plant Molecular Biology* 6, 347–357.

Benbrook, C. (2001): Troubled Times Amid Commercial Success for Roundup Ready Soybeans. *AgBioTech Infonet Technical Paper No. 4*.

Biesgen, C., Hillebrand, H. & Herbers, K. (2002): Technical enzymes produced in transgenic plants. *Phytochemistry Reviews* 1, 79 – 85.

BIO (2005): Plant-made Pharmaceuticals. Biotechnology Industry Organisation. www.bio.org/healthcare/pmp/

Biologics Meeting I (2000). Transcript of the “Plant-Derived Biologics Meeting” held on April 5 & 6, 2000 in Ames, Iowa: I: April 5th, 2000. www.fda.gov/cber/minutes/plnt1040500.pdf

Biologics Meeting II (2000). Transcript of the “Plant-Derived Biologics” Meeting held on April 5 & 6, 2000 in Ames, Iowa: II: April 6th, 2000. www.fda.gov/cber/minutes/plnt2040600.pdf

Blanc, A. (2005): Vortrag auf der Conference on Plant-made Pharmaceuticals. Montréal, Québec, Canada, 30.1. - 1.2. 2005. <http://cpmp2005.org/>

Borisjuk, N. V., Borisjuk, L. G., Logendra, S., Petersen, F., Gleba, Y. & Raskin, I. (1999): Production of recombinant proteins in plant root exudates. *Nature Biotechnology* 17, 466–469.

Bouchie, A. (2001): Pharming plants underground. *Nature Biotechnology* 19, 802.

Burgess, E. P. J., Malone, L. A. & Christeller, J. T. (1996): Effects of two proteinase inhibitors on the digestive enzymes and survival of honey bees (*Apis mellifera*). *Journal of Insect Physiology* 42, 823-828.

Burrill, S. (2005): Vortrag, Conference on Plant-made Pharmaceuticals. Montréal, Québec, Canada, 30.1. - 1.2. 2005. <http://cpmp2005.org/>

BVL (2005): Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Freisetzungsdatenbank EU. www.bvl-berlin.de/GENTEC/FREISETZUNGEN/FREISETZ.HTM

Caplan, R. (2001): Raising Risk: Field Testing of Genetically Engineered Crops in the U.S. U.S. Public Interest Research Group, Juni 2001.

CFIA (2001a): CFIA multi-stakeholder consultation on plant molecular farming, 31.10. – 2.11. 2001. Report of proceedings. www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/mf/reportprocede.shtml

CFIA (2001b): Plant molecular farming discussion document. Canadian Food Inspection Service. www.inspection.gc.ca/english/plaveg/pbo/mf/mf_disde.shtml

CFIA (2001c): Public Forum on Plant Molecular Farming. Canadian Food Inspection Agency, 30.10.2001. www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/mf/mf_fore.shtml

CFIA (2003): Interim amendment to dir 2000-07 for confined research field trials of plants for plant molecular farming. www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/dir/dir0007e.shtml

CFIA (2005a): Summary of Confined Research Field Trials Canadian Food Inspection Agency. Plant Products Directorate. Plant Biosafety Office. <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/triesse.shtml>

CFIA (2005b): Technical workshop on the segregation and handling of potential commercial plant molecular farming products and by-products. Canadian Food Inspection Agency, 2. - 4.3. 2004. www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/mf/segrege.shtml

Chen L. et al (2004): Gene Flow from Cultivated Rice to its Weedy and Wild Relatives. *Annals of Botany* 93(1), 67-73.

Cole, N. (2005): Competition grows in the biopharming market. *Arkansas Democrat-Gazette*, 5.5 2005. www.ellinghuysen.com/news/articles/16224.shtml

Commandeur, U., Twyman, R. M. & Fischer, R. (2003): The biosafety of molecular farming in plants. *AgBiotechNet* 5, 110.

Commoner, B. (2002): Unraveling the DNA Myth. *Harper's Magazine*, Feb. 2002, 39-47.

Crouch, M.L. (1998): How the Terminator Terminates. *Edmonds-Institut*, 01.06.05. www.biotech-info.net/howto.html

CSPI (2002): The Future of Pharming: Can It Be Done Safely? Center for Science in the Public Interest. 17.12. 2002. www.cspinet.org/new/200212301.html

Cummins, J. (2002a): Poison pharm crops near you: ISIS report 7 March 2002. www.i-sis.org.uk/DeadlyPharm.php

Cummins, J. (2002b): Promoting unsafe biopharming in Canada both at home and in the third world. Independent Science Panel. www.indsp.org/members/JoeCummins.php

Cummins, J. (2002c): Release of pharmaceutical proteins from modified plants to hydroponic solutions and to groundwater. Independent Science Panel. www.indsp.org/members/JoeCummins.php

Cummins, J. (2003a): An overlooked French terminator. Independent Science Panel. www.indsp.org/members/JoeCummins.php

Cummins, J. (2003b): Rice with human genes: pharming in California. Independent Science Panel. www.indsp.org/members/JoeCummins.php

Cummins, J. (2003c): Pharming Cytokines in Transgenic Crops. ISIS Newsletter 18. www.i-sis.org.uk/Pharmingcytokines.php

Cummins, J. (2004): Pharm Crops for Vaccines and Therapeutic Antibodies. Institute of Science in Society. www.i-sis.org.uk/pbvata.php

Cummins, J. (2005a): Lurking terminators. Unveröffentlichtes Manuskript.

Cummins, J. (2005b): Persönliche Mitteilung am 8.6.05.

Daniell, H. (2002): Molecular strategies for gene containment in transgenic crops. *Nature Biotechnology* 20, 581-86.

Daniell, H. (2004): Workshop on Confinement of Genetically Engineered Crops During Field Testing. USDA/APHIS, 13 – 15 Sep 2004. www.aphis.usda.gov/brs/confine_workshop_2004.html

Daniell, H., Khan, M.S. & Allison, L. (2002): Milestones in chloroplast genetic engineering: an environmentally friendly era in biotechnology. *Trends in Plant Science* 7, 84-91.

Daniell, H., Streatfield, S.J. & Wycoff, K. (2001): Medical molecular farming: production of antibodies, biopharmaceuticals and edible vaccines in plants. *Trends in Plant Science* 6(5), 219 – 227.

Davenport, K. (2005): Vortrag auf der Conference on Plant-made Pharmaceuticals. Montréal, Québec, Canada, 30.1. - 1.2. 2005. <http://cpmp2005.org/>

De Vries, J., Meier, P. & Wackernagel, W. (2001): The natural transformation of the soil bacteria *Pseudomonas stutzeri* and *Acinetobacter* sp. by transgenic plant DNA strictly depends on homologous sequences in the recipient cells. *FEMS Microbiology Letters* 195(2), 211-15.

Donegan, K.K., Seidler, R.J., Doyle, J.D., Porteous, L.A., Digiovanni, G., Widmer, F. and Watrud, L.S. (1999): A field study with genetically engineered alfalfa inoculated with recombinant *Sinorhizobium meliloti*: effects on the soil ecosystem. *Journal of Applied Ecology* 36, 920- 936.

Donegan, K.K., Seidler, R.J., Fieland, V.J., Schaller, D.L., Palm, C.J., Ganio, L.M., Cardwell, D.M. and Steinberger, Y. (1997): Decomposition of genetically engineered tobacco under field conditions: persistence of the proteinase inhibitor I product and effects on soil microbial respiration and protozoa, nematode and microarthropod populations. *Journal of Applied Ecology* 34, 767-777.

Dorf Müller, Simone (2005): Molekulares Farming – Transgene Pflanzen als Arzneimittelproduzenten. In: GSF – Mensch und Umwelt Nr. 17: Grüne Gentechnik in Forschung und Anwendung.

DowPharma (2005): <http://pharma.dow.com/pharma/plantbio/index.htm>

Drake, P.M.W., Chargeleuge, D.M., Vine, N.D., van Dolleweerd, C.J., Obregon, P., Ma, J.K.C. (2003): Rhizosecretion of a monoclonal antibody protein complex from transgenic tobacco roots. *Plant Molecular Biology* 52, 233-241.

Eastham, K., Sweet, J. (2002): Genetically modified organisms (GMOs): The significance of gene flow through pollen transfer. European Environment Agency, Environment Issue Report No: 28.

Ellstrand, N. (2001): When Transgenes Wander, Should We Worry? *Plant Physiology*, Vol. 125, 1543-45.

Ellstrand, N. (2003a): *Dangerous Liaisons: When Crops Mate with their Wild Relatives*. Johns Hopkins University Press, Baltimore.

Ellstrand, N. (2003b): Going to “Great Lengths” to Prevent the Escape of Genes That Produce Specialty Chemicals. *Plant Physiology* 132, 1770–1774.

Ellstrand, N., Prentice, H., and Hancock, J. (1999): Gene flow and introgression from domesticated plants into their wild relatives. *Annual Review of Ecological Systems* 30, 539-563.

Emberlin J., Adams-Groom, B. & Tidmarsh, J. (1999): The dispersal of maize (*Zea mays*) pollen - A report based on evidence available from publications and internet sites. A report commissioned by the UK Soil Association: National Pollen Research Unit, University College Worcester, Worcester, UK. www.soilassociation.org/web/sa/saweb.nsf/b0062cf005bc02c180256a6b003d987f/80256ad8005545498025672800383801!OpenDocument&Highlight=2,emberlin

EMEA (2001): Note for guidance: Environmental Risk Assessment for Veterinary Medical Products other than GMO-containing and Immunological Products. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Veterinary Medicines Evaluation Unit. www.europa.eu/int/comm/food/fr/sc/sct/out111_en.pdf

Ernst & Young (2003): Zeit der Bewährung. Deutscher Biotechnologie-Report 2003. Ernst & Young, Mannheim.

ETC (2002): Terminate Terminator. www.etcgroup.org/documents/terminatorbrochure02.pdf

ETC Group (1998): Terminator Technology Targets Farmers. RAFI Press release, 30.3.1998. www.etcgroup.org/article.asp?newsid=188

FDA (2002): Guidance for Industry: Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals. www.fda.gov/cber/gdlns/bioplant.htm#i

Felsot, Allan (2002): Pharm Farming It's Not Your Father's Agriculture. *Agricultural and Environmental News*. Washington State University, Nr. 195. <http://aenews.wsu.edu>

Fischer, R., Emans, N. (2000): Molecular farming of pharmaceutical proteins. *Transgenic Research* 9, 279-299.

Fischer, R., Emans, N., Schuster, F., Hellwig, S. & Drossard, J. (1999): Towards molecular farming in the future: using plant-cell-suspension cultures as bioreactors. *Biotechnol. Applied Biochemistry* 30, 109–112.

Fischer, R., Stoger, E., Schillberg, S., Christou, P. and Twyman, R.M. (2004): Plant-based production of biopharmaceuticals. *Current Opinion in Plant Biology* 7, 152–158.

Fischer, R., Twyman, R.M., Schillberg, S. (2003): Production of antibodies in plants and their use for global health. *Vaccine* 21, 820–5.

Fischer, R., Vaquero-Martin, C., Sack, M., Drossard, J., Emans, N., Commandeur, U. (1999): Towards molecular farming in the future: transient protein expression in plants. *Biotechnology and Applied Biochemistry* 30, 113–6.

FOE (2002): Another GM crop scare hits USA. GM "pharmaceutical" maize contaminates soya. Friends of the Earth. Press Release, 15.11. 2002. www.foe.co.uk/resource/press_releases/20021115145406.html

Freese, B. (2001): The StarLink Affair: Report submitted to the EPA's Scientific Advisory Panel on behalf of Friends of the Earth. www.foe.org/safefood/starlink.pdf

Freese, B. (2002): Manufacturing drugs and chemicals in crops: Biopharming poses new threats to consumers, farmers, food companies and the environment. www.foe.org/camps/comm/safefood/biopharm/BIOPHARM_REPORT.pdf

Freese, B. (2004): Pharmaceutical Rice in California. Potential Risks to Consumers, the Environment and the California Rice Industry. www.foe.org/camps/comm/safefood

Frost & Sullivan (2004): Strategic analysis of the World Plant Molecular Farming Market. www.frost.com

Gealy, D. (2004): Dynamics of Pollen Dispersal and Confinement in U.S. Rice (*Oryza sativa* L.). Workshop on Confinement of Genetically Engineered Crops During Field Testing. USDA/APHIS, 13 – 15 Sep 2004. www.aphis.usda.gov/brs/confine_workshop_2004.html

Gibbs M., Weiller J. (1999): Evidence that a plant virus switched hosts to infect a vertebrate and then recombined with a vertebrate-infecting virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96, 8022-27.

Giddings, G. (2001): Transgenic plants as protein factories. *Current Opinion in Biotechnology* 12, 450–454.

Giddings, G., Allison, G., Brooks, D. & Carter, A. (2000): Transgenic plants as factories for biopharmaceuticals. *Nature Biotechnology* 18, 1151 – 1155.

Goletz, T. (2005): What Will Plant Glycans Do to Humans? Vortrag auf der Conference on Plant-made Pharmaceuticals. Montréal, Québec, Canada, 30.1. - 1.2. 2005. <http://cpmp2005.org/>

Grocery Manufacturers of America (GMA) (2003): Comments Submitted Re: Docket No. 03-031-1. GMA Comments on USDA Bio-Pharma Permit Regulations 03/10/2003: Field Testing of Plants Engineered to Produce Pharmaceutical and Industrial Compounds. www.gmabrands.com/publicpolicy/docs/comment.cfm?docid=1135

Heifetz, P. (2000): Genetic engineering of the chloroplast, *Biochimie* 82(6-7), 655-66.

Hiatt, A., Cafferkey, R. & Bowdish, K. (1989): Production of antibodies in transgenic plants. *Nature* 342, 76–78.

Hilbeck et al (1998a): Effects of *Bacillus thuringiensis* corn-fed prey on mortality and development time of immature *Chrysoperla carnea*. *Environmental Entomology* 27, 480-487.

Hilbeck et al (1998b): Toxicity of *Bacillus thuringiensis* CryIAb Toxin to the Predator *Chrysoperla carnea*. *Environmental Entomology* 27, 1255-1263.

Hilbeck et al (1999): Prey-mediated effects of Cry1Ab toxin and protoxin and Cry2A protoxin on the predator *Chrysoperla carnea*. *Entomologia Experimentalis et Applicata* 91, 305-316.

Ho, M.-W. (2001a): Genetic Engineering Super Viruses. *Isis news* 9/10. <http://www.i-sis.org.uk/isisnews/i-sisnews9-10.php>

Ho, M.-W. (2001b): More Horizontal Gene Transfer Happens. Newsletter Institute for Science in Society Nr 9/10. www.i-sis.org.uk/isisnews/i-sisnews9-17.php

Ho, M.-W., Cummins, J., Bartlett, J. (2001): The Killing Fields: Terminator Crops at Large. Institute for Science in Society. Report, January 2001. www.i-sis.org.uk/terminatorstory-pr.php

Hoffman, N. (2004): BIGMAP Risk Assessment Symposium. Biosafety Institute for Genetically Modified Agricultural Products. Iowa State University, 22.4. 2004. www.bigmap.iastate.edu/

Hoffmann T., Golz, C., Schieder, G. (1994): Foreign DNA sequences are received by a wild-type strain of *Aspergillus niger* after co-culture with transgenic higher plants, *Current Genetics* 27(1), 70-76.

Hood, E., Kusnadi, A., Nikolov, Z., Howard, J. (1999): Molecular Farming of Industrial Proteins from Transgenic Maize. *Chemicals via Higher Plant Bioengineering*, 127-147.

Hood, E.E. (2002): From green plants to industrial enzymes. *Enzyme and Microbial Technology* 30, 279–283.

Hood, E.E., Witcher, D., Maddock, S., Meyer, T., Baszczyński, C., Bailey, M., Flynn, P., Register, J., Marshall, L., Bond, D., Kulisek, E., Kusnadi, A., Evangelista, R., Nikolov, Z., Wooge, C., Mehig, R., Hernan, R., Kappel, B., Ritland, D., Chung-Ping, L., Howard, J. (1997): Commercial Production of Avidin from Transgenic Maize: Characterization of Transformant, Production, Processing, Extraction and Purification. *Molecular Breeding* 3, 291-306.

Horn, M.E., Woodard, S.L., Howard, J.A. (2004): Plant molecular farming: systems and products. *Plant Cell Report* 22(10), 711-720.
<http://www.aphis.usda.gov/brs/pharmletter.html>

ISB (2005): Field Test Releases in the U.S. Information Systems for Biotechnology. Virginia Polytechnic Institute and State University. www.isb.vt.edu/cfdocs/fieldtests1.cfm.

ISIS (2004a): Ban Plant-based Transgenic Pharmaceuticals. Institute of Science in Society. ISIS Press Release 29/07/04. www.i-sis.org.uk/Banpharmacrops.php

ISIS (2004b): Pharm Crop Products In US Market. Institute of Science in Society. ISIS Press Release 26/05/04. www.i-sis.org.uk/full/GMBIMFull.php

Jaffe, Gregory (2004): Sowing Secrecy: The Biotech Industry, USDA, and America's Secret Pharm Belt. Center for Science in the Public Interest. www.cspinet.org/new/200406021.html

James, Clive (2005): Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2004. International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications. www.isaaa.org

Johnson, B. (2005): Vortrag, European Conference on GMO-free Regions, Biodiversity and Rural Development. Berlin, 22-23.1. 2005. www.zs-l.de/conference/Downloads/WS_A4_johnson.ppt

JRC (2005): Deliberate releases and placing on the EU market of Genetically Modified Organisms (GMOs). Joint Research Center. <http://gmoinfo.jrc.it>

Kay, E., Vogel, T.M., Bertolla, F., Nalin, R. & Simonet, P. (2002): In situ transfer of antibiotic resistance genes from transgenic (transplastomic) tobacco plants to bacteria. *Applied and Environmental Microbiology* 68, 3345–3351.

Kirk, D. (2001): Potential Impacts of Plant Molecular Farming on Biodiversity. http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/pbo/mf/mf_kirke.shtml

Koehler, S (2004): Introduction to and Principles of Confinement. BIGMAP Risk Assessment Symposium. Biosafety Institute for Genetically Modified Agricultural Products. Iowa State University, 22.4. 2004. <http://www.bigmap.iastate.edu/>

Koskella, J. and Stotzky, G. (1997): Microbial utilization of free and clay-bound insecticidal toxins from Bt and their retention of insecticidal activity after incubation with microbes. *Applied and Environmental Microbiology*, 3561-3568.

Kramer, K.J. et al. (2000): Transgenic avidin maize is resistant to storage insect pests. *Nature Biotechnology* 18, 670-74.

Kristinsson, J. (2005): Conference on Plant-made Pharmaceuticals. Montréal, Québec, Canada, 30.1. - 1.2. 2005. <http://cpmp2005.org/>

Lambrecht, B. (2005): Biotech firm puts off rice crop here. *St Louis Post Dispatch*, 28 April 2005. 6256FF

Lappe, M. A., Bailey, E. B., Childress, C., Setchell, K. D. R. (1999): Alterations in Clinically Important Phytoestrogens in Genetically Modified, Herbicide-Tolerant Soybeans. *Journal of Medicinal Food*, 1 (4).

Lindow, M. (2004): Pharms Take Root in South Africa. *Wired News*, 20.10 2004. www.wired.com/news/medtech/0,1286,65401,00.html?tw=wn_tophead_3

LSBC (2005a): Therapeutics. Large Scale Biology Corporation. www.lsbc.com/thera.html

LSBC (2005b): Large Scale Biology Corporation and Bayer CropScience Announce Research and Development Agreement. Large Scale Biology Corporation. April 2005. www.lsbc.com/pdfs/bayer_4_29_2005.pdf

Lühns, R. (2002): Depiction of the Potential of Molecular Farming from the Perspective of Bioentrepreneurs. GABI (Genomanalyse im biologischen System Pflanz): Potentieller Beitrag der Pflanzengenomforschung für das "Molecular Farming". Workshop. Golm 03./04. Juni 2002. www.gabi.de/gabineu/neu/workshops/

Ma J. K. C., Drake, P. M. W., Christou, P. (2003): The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants. *Nature Review Genetics* 4, 794-805.

Maier, D. E. (2002): Concerns over Pharmaceutical Traits in Grains and Oilseeds. Grain Quality, Fact Sheet #47, July 2, 2002.

Malone et al (2001): Effects of ingestion of a *Bacillus thuringiensis* toxin and a trypsin inhibitor on honey bee flight activity and longevity. *Apidologie* 32, 57-68.

Marrs, B.L. und Yusibov, V. (2004): A Strategy to Neutralize the Threat of Bioterrorism. Fraunhofer Center for Molecular Biotechnology. www.fraunhofer-cmb.org/index.cfm?act=news_wp_AntiBioterrorism

Martynoff, G. de (2005): Conference on Plant-made Pharmaceuticals. Montréal, Québec, Canada, 30.1. - 1.2. 2005. <http://cpmp2005.org/>

Mason, H.S., Lam, D.M.K. & Arntzen, C.J. (1992): Expression of hepatitis B surface antigen in transgenic plants. *Proceedings National Academy of Sciences, USA*, 89, 11745–11749.

McKie, R. (2001): GM corn set to stop man spreading his seed. The Observer, 9.9. 2001. <http://www.biotech-info.net/conception.html>

Miele, L. (1997): Plants as bioreactors for pharmaceuticals: regulatory considerations. Trends in Biotechnology 15, 45–50.

MolecularFarming (2005): Database. www.molecularfarming.com/database.html

Mooney, P. (2005): persönliche Mitteilung von Pat Mooney, ETC-Group, am 12.3.05.

NRC (2002): Environmental Effects of Transgenic Plants: The Scope and Adequacy of Regulation. National Research Council. Washington D.C., National Academy Press. www.nap.edu/books/

NRC (2004): Biologic Confinement of Genetically Engineered Organisms. National Research Council. Washington, DC, National Academy Press. www.nap.edu/books/

OGM (2005 a): Dossier B/FR/05.02.01, déposé par MERISTEM Therapeutics. Dossier relatif à des essais au champ pluriannuels de maïs génétiquement modifiés exprimant une lipase gastrique pour des applications médicales. Site Interministériel sur les OGM. www.ogm.gouv.fr/experimentations/decisions/decisions_2005/05-006.pdf

OGM (2005b.): Dossier B/FR/05.03.04, déposé par MERISTEM Therapeutics. Dossier relatif à un essai au champ de maïs pluriannuels de maïs génétiquement modifiés exprimant les anticorps monoclonaux RM2 et RM3 pour des applications médicales et cancérologie. Site Interministériel sur les OGM. www.ogm.gouv.fr/experimentations/decisions/decisions_2005/05-011.pdf

Peterson, R.K.D. and Charles J.A. (2004): On risk and plant-based biopharmaceuticals. Trends in Biotechnology 22 (2).

Pew (2003): Pharming the field: a look at the benefits and risks of bioengineering plants to produce pharmaceuticals. Workshop proceedings, July 2002, Washington, DC. Pew Initiative on Food and Biotechnology. <http://pewagbiotech.org/events/0717/ConferenceReport.pdf>

Pharma-Planta Consortium (2005): www.pharma-planta.org/

Philipps, M. (2004): BIGMAP Risk Assessment Symposium. Biosafety Institute for Genetically Modified Agricultural Products. Iowa State University, 22.4. 2004. www.bigmap.iastate.edu/

Planet Biotechnology (2005): Products. CaroRX. www.planetbiotechnology.com/products.html#carorx

Porta, C., Lomonosoff, G.P. (2002): Viruses as vectors for the expression of foreign sequences in plants. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* 19, 245–291.

ProdiGene (2004a): AproliZean™ Backgrounder. [www.prodigene.com/pdf/AproliZean\(tm\)%20Backgrounder.pdf](http://www.prodigene.com/pdf/AproliZean(tm)%20Backgrounder.pdf)

ProdiGene (2004b): TrypZean™ Backgrounder. [www.prodigene.com/pdf/TrypZean\(tm\)%20Backgrounder.pdf](http://www.prodigene.com/pdf/TrypZean(tm)%20Backgrounder.pdf)

ProdiGene Trypsin (2002): ProdiGene Launches First Large Scale- Up Manufacturing of Recombinant Protein From Plant System. PRNewswire, 13.2.02. http://www.biospace.com/news_story.cfm?StoryID=7893115&full=1

Quist, D., Chapela, I. (2001): Transgenic DNA introgressed into traditional maize landraces in Oaxaca, Mexico. *Nature* 414, 541-43.

RS Canada (2001): Elements of Precaution: Recommendations for the Regulation of Food Biotechnology in Canada. An Expert Panel Report on the Future of Food Biotechnology, The Royal Society of Canada. <http://www.rsc.ca/foodbiotechnology/indexEN.html>

Saxena, D., & Stotzky, G. (2001): Bt Corn Has a Higher Lignin Content than Non-Bt Corn. *American Journal of Botany* 88 (9), 1704-06.

Saxena, D., and Stotzky, G. (2000): Insecticidal toxin from *Bacillus thuringiensis* is released from roots of transgenic Bt corn in vitro and in situ. *FEMS Microbiol Ecol* 33(1), pp. 35-39.

Saxena, D., and Stotzky, G. (2001): Bt toxin uptake from soil by plants. *Nature Biotechnology* 19 (3), 199.

Schillberg, S., Emans, N. & Fischer, R. (2002): Antibody molecular farming in plants and plant cells. *Phytochemistry Reviews* 1, 45 – 54.

SeedQuest (1998): Stauffer Biotech announces production of genetically-enhanced corn to grow industrial and pharmaceutical products Press release. www.seedquest.com/news/releases/usa/stauffer/n1660.htm.

Sigma Aldrich (2005): Sigma Aldrich Company. www.sigmaaldrich.com/Area_of_Interest/The_Americas/United_States.html

Smalla, K., Borin, S., Heuer, H., Gebhard, F., van Elsas, J.D. and Nielsen, K. (2000): Horizontal transfer of antibiotic resistance genes from transgenic plants to bacteria. Proceedings of the 6th International Symposium on the biosafety of genetically-modified organisms. C. Fairbairn, G. Scoles and A. McHughen. Agriculture Agri-Foods Canada.

Smyth, S., Khachatourians, G.C. and Phillips, P.W.B. (2002): Liabilities and economics of transgenic crops. *Nature Biotechnology* 20, 537-41.

Sonnewald, U. (2003): Plant biotechnology: From basic science to industrial applications. *Journal of Plant Physiology* 160, 723 – 725.

Staub, J.M., B. Garcia, J. Graves, P. T. J. Hajukiewicz, P. Hunter, N. Nehra, V. Paradkar, M. Schlittler, J. A. Carroll, L. Spatola, D. Ward, G. Ye & D. A. Russell. (2000): High-yield production of a human therapeutic protein in tobacco chloroplasts. *Nature Biotechnology* 18, 333–338.

Steiner, U. (2005): Vortrag, Conference on Plant-made Pharmaceuticals. Montréal, Québec, Canada, 30.1. - 1.2. 2005. <http://cpmp2005.org/>

Syngenta Biopharma (2005): <http://www.syngenta.com/en/biopharma/>

Tokar, B. (2001): Biohazards: The next generation? Genetically engineering crop plants that manufacture industrial and pharmaceutical proteins. www.biotech-info.net/biohazards.html

Treu, R., Emberlin, J. (2000): Pollen dispersal in the crops Maize (*Zea mays*), Oil seed rape (*Brassica napus ssp olerifera*), Potatoes (*Solanum tuberosum*), Sugar beet (*Beta vulgaris ssp vulgaris*) and Wheat (*Triticum aestivum*). Evidence from publications. A report for the UK Soil Association from the National Pollen Research Unit, University College Worcester.

[www.soilassociation.org/web/sa/saweb.nsf/librarytitles/GMO14012000/\\$file/Pollen%20Dispersal%20Report.pdf](http://www.soilassociation.org/web/sa/saweb.nsf/librarytitles/GMO14012000/$file/Pollen%20Dispersal%20Report.pdf)

Twyman, R. M., Stoger, E., Schillberg, S., Christou, P., & Fischer, R. (2003): Molecular farming in plants: host systems and expression technology Trends in Biotechnology 21 (12).

UBA (2001): „Gene-Farming“: Stand der Wissenschaft, mögliche Risiken und Management-Strategien. Umweltbundesamt, TEXTE 15/01.
<http://www.umweltbundesamt.org/fpdf-l/1943.pdf>

UCS (2003): Pharm and Industrial Crops: the Next Wave of Agricultural Biotechnology. Union of Concerned Scientists.
www.ucsusa.org/publication.cfm?publicationID=538

UCS (2004): A Growing Concern: Protecting the Food Supply in an Era of Pharmaceutical and Industrial Crops. Union of Concerned Scientists.
www.ucsusa.org/food_and_environment/biotechnology/page.cfm?pageID=1561

UCS (2004): Gone to seed – Protecting the Food Supply in an Era of Pharmaceutical and Industrial Crops.
www.ucsusa.org/food_and_environment/biotechnology/page.cfm?pageID=1561

USDA (2000): Avidin: An Egg-Citing Insecticidal Protein in Corn. USDA Agricultural Research magazine, August 2000.
www.ars.usda.gov/is/AR/archive/aug00/egg0800.htm

USDA (2003a): Changes in the Permit Conditions for 2003.
www.usda.gov/news/releases/2003/03/aphisfactsheet030603.pdf

USDA (2003b): United States Department of Agriculture Pre-briefing for reporters on USDA's Federal Register Notice on Field Testing of Pharmaceutical-Production Plants (Transcript). USDA news release No. 0084.03.
<http://www.usda.gov/news/releases/2003/03/0084.htm>

USDA/APHIS (2001): Meeting the Performance Standards in 7 CFR 340.3(c).
www.aphis.usda.gov/bbep/bp/perstds.html.

USDA/APHIS (2002a): Information for field testing of pharmaceutical plants. 21.5.2002

USDA/APHIS (2002b): USDA investigates biotech company for possible permit violations. Press Releases. 13.11. 2002.

USDA/APHIS (2003): USDA strengthens 2003 permit conditions for field testing genetically engineered plants. Press release. www.aphis.usda.gov/lpa/news/2003/03/gepermits_brs.html.

USDA/APHIS (2004a): Environmental Assessment: In response to permit application (04-121-01r) received from ProdiGene Inc. for field-testing of genetically engineered Corn. www.aphis.usda.gov/brs/ph_permits.html

USDA/APHIS (2004b): Environmental Assessment: In response to permit application (04-114-02r) received from ProdiGene Inc. for field-testing of genetically engineered Corn. www.aphis.usda.gov/brs/ph_permits.html

USDA/APHIS (2004c): Updated guidance on bioengineered plants for producing pharmaceuticals or industrial products for applicants developing these plants for release. Januar 2004. www.aphis.usda.gov/brs/pdf/011404.pdf

USDA/APHIS (2004d): Environmental Assessment: In response to permit application (04-309-01r) received from Ventria Bioscience for field-testing of rice, *Oryza sativa*, genetically engineered to express human lysozyme. www.aphis.usda.gov/brs/ph_permits.html

USDA/APHIS (2004e): Environmental Assessment: In response to permit application (04-302-01r) received from Ventria Bioscience for field-testing of rice, *Oryza sativa*, genetically engineered to express human lactoferrin. www.aphis.usda.gov/brs/ph_permits.html

USDA/APHIS (2005a): Release Permits for Pharm and Industrial Crops. www.aphis.usda.gov/brs/pharmaceutical.html

USDA/APHIS (2005b): Environmental Assessment. In response to permit applications (04-309-01r and 05-117-02r) received from Ventria Bioscience for field-testing of rice, *Oryza sativa*, genetically engineered to express human lysozyme. www.aphis.usda.gov/brs/ph_permits.html

USDA/APHIS (2005c): Environmental Assessment: In response to permit applications (04-302-01r and 05-117-01r). received from Ventria Bioscience for field-

testing of rice, *Oryza sativa*, genetically engineered to express human lactoferrin. www.aphis.usda.gov/brs/ph_permits.html

Vogel B., Potthof C. (2003): Verschobene Marktreife - Materialien zur zweiten und dritten Generation transgener Pflanzen. Gen-ethisches Netzwerk. www.gen-ethisches-netzwerk.de/gen/html/aktuell/dokus/Verschobene_Marktreife.pdf

Young, V. (2005): Missouri funds for agricultural pharmaceutical center draw fire. St. Louis Post-Dispatch, 4.5.2005. www.stltoday.com

Zeitlin, L., Olmsted, S. S., Moench, T. R., Co, M. S., Martinell, B. J., Paradkar, V. M., Russell, D. R., Queen, C., Cone, R. A. and Whaley, K. J. (1998): A humanized monoclonal antibody produced in transgenic plants for immunoprotection of the vagina against genital herpes. *Nature Biotechnology* 16, 1361–1364.

Zhong, G., Peterson, D., Delaney, D., Bailey, M., Witcher, D., Register, J., Bond, D., Li, C.-P., Marshall, L., Kulisek, E., Ritland, D., Meyer, T., Hood, E., Howard, J. (1999): Commercial Production of Aprotinin in Transgenic Maize Seeds. *Molecular Breeding* 5, 345-356.

Anhang 1 Durchgeführte Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA 1991 – 2005. Kategorie 00, Subkategorien Antibody, Antigene, Industrial enzyme, Novel protein, Pharmaceutical protein, Polymer, Value added protein

Nummer	Institution	Pflanze	Gen(e)	Spender	Stoff	Fläche (acre)	Standorte	Status
91-007-08r	Biosource	TMV	Beta-Hämoglobin / Trichosanthin	Mensch, Trichosanthes kirilowii	PP	-	1	I
92-183-01r	Noble Foundation	Alfalfa	Cholera Toxin B	Vibrio cholera	PP	-	1	I
93-048-02r	Cargill	Raps	CBI	CBI	IE	-	2	I
93-088-02r	Universität Wisconsin	Alfalfa	Alpha-Amylase, Lignin-Peroxidase	Bacillus licheniformis, Phanerochaete chrysosporium	IE	-	1	I
93-321-01n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	IE	0,1	1	A
94-136-01n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	IE	0,5	2	A
94-257-05n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	AK	5	3	A
94-279-05n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	AK	0,5	3	A
94-279-06n	Agracetus	Mais	CBI	CBI	AK	0,3	2	A
94-362-02r	Universität Wisconsin	Alfalfa	Amylase, Lignin-Peroxidase	Bacillus licheniformis, Phanerochaete chrysosporium	IE	-	2	I
95-019-04n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	IE	0,1	1	A
95-026-03n	Pioneer	Mais	CBI	CBI	IE	22,5	1	A
95-026-04n	Pioneer	Mais	CBI	CBI	NP	2	1	A
95-026-05n	Pioneer	Mais	CBI	CBI	NP	2	1	A
95-026-06n	Pioneer	Mais	CBI	CBI	NP	2	1	A
95-026-08n	Pioneer	Mais	CBI	CBI	NP	24	1	A
95-041-01r	R J Reynolds	TMV	CBI	CBI	PP	-	1	I
95-074-05n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	AK	0,1	1	A
95-074-06n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	AK	0,1	1	A
95-093-16n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	AK	1	1	A
95-093-17n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	AK	1	1	A
95-093-18n	Agracetus	Mais	CBI	CBI	AK	1	1	A
95-093-19n	Agracetus	Mais	CBI	CBI	AK	3	3	A
95-101-04n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	AK	1	1	A
95-256-02n	Agracetus	Mais	CBI	CBI	AK	2	1	A
95-268-05n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	AK	1	1	A
95-284-08n	Pioneer	Mais	CBI	CBI	NP	6	1	A

Abkürzungen: PP = Pharmazeutisches Protein; IE = Industrieenzym; VAP = Value added protein (aufgewertetes Protein); NP = Neues Protein; AK = Antikörper; CBI = confidential business information; Quelle: www.isb.vt.edu/cfdocs/fieldtests1.cfm.

Anhang 1 Durchgeführte Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA 1991 – 2005. Kategorie 00, Subkategorien Antibody, Antigene, Industrial enzyme, Novel protein, Pharmaceutical protein, Polymer, Value added protein

Nummer	Institution	Pflanze	Gen(e)	Spender	Stoff	Fläche (acre)	Standorte	Status
95-335-02n	Pioneer	Mais	CBI	CBI	NP	6	1	A
95-340-01n	Agracetus	Mais	CBI	CBI	AK	1	1	A
96-051-04r	Biosource	TMV	Trichosanthin, CBI	Trichosanthes kirilowii, CBI	PP	-	1	I
96-061-02r	Monsanto	Raps	CBI, CBI	CBI, CBI	IE	-	1	I
96-079-08n	Pioneer	Mais	CBI	CBI	NP	3	1	A
96-079-14n	Pioneer	Mais	CBI	CBI	NP	3	1	A
96-079-15n	Pioneer	Mais	CBI	CBI	NP	3	1	A
96-086-04n	Monsanto	Soja	CBI	CBI	PP	2	1	A
96-094-07n	Agracetus	Mais	CBI	CBI	AK	14	3	A
96-094-08n	Agracetus	Mais	CBI	CBI	AK	1	1	A
96-113-02n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	IE	0,3	4	A
96-113-04n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	AK	0,3	3	A
96-113-05n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	AK	0,1	1	A
96-172-02n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	AK	1	1	A
96-184-04n	Biosource	Tabak	CBI	CBI	NP	20	1	A
96-198-01n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	IE	0,1	1	A
96-198-03n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	AK	0,1	1	A
96-215-01r	Pioneer	Raps	CBI	CBI	PP	-	1	I
96-277-06n	Agracetus	Soja	CBI	CBI	IE	0,2	1	A
96-317-02n	Agracetus	Mais	CBI	CBI	AK	3	1	A
96-317-03n	Agracetus	Mais	CBI	CBI	AK	3	1	A
96-355-01r	Applied Phytologics	Reis	Aminoglycoside 3'-Adenylyltransferase, Antithrombin, Serum Albumin	Mensch	PP	-	1	I
97-045-01r	Biosource	TMV	CBI	CBI	PP	6	1	I
97-052-02r	Universität Wisconsin	Alfalfa	Cellulase, Inositol-Hexaphosphate-Phosphohydrolyase	Aspergillus niger, Lignin Peroxidase	IE	-	1	I
97-098-07n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	5	1	A
97-113-03n	Agracetus	Mais	CBI	CBI	AK	5,25	3	A

Abkürzungen: PP = Pharmazeutisches Protein; IE = Industrieenzym; VAP = Value added protein (aufgewertetes Protein); NP = Neues Protein; AK = Antikörper; CBI = confidential business information; Quelle: www.isb.vt.edu/cfdocs/fieldtests1.cfm.

Anhang 1 Durchgeführte Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA 1991 – 2005. Kategorie 00, Subkategorien Antibody, Antigene, Industrial enzyme, Novel protein, Pharmaceutical protein, Polymer, Value added protein

Nummer	Institution	Pflanze	Gen(e)	Spender	Stoff	Fläche (acre)	Standorte	Status
97-148-03n	Agracetus	Mais	CBI	CBI	AK	5	5	A
97-164-02n	Agracetus	Mais	CBI	CBI	AK	1	1	A
97-253-03n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,2	1	A
97-297-01r	Biosource	TMV	CBI	CBI	PP	1,5	1	I
97-301-01r	ProdiGene	Tomate			PP	1	1	I
97-363-01r	Applied Phytologics	Reis	CBI	CBI	PP	-	1	I
98-008-01r	Applied Phytologics	Reis	Antithrombin, Antitrypsin, Serum Albumin	Mensch	PP	-	1	I
98-061-01r	Biosource	TMW	CBI	CBI	PP	30	1	I
98-068-11n	Monsanto	Mais	CBI	CBI	AK	204	7	A
98-068-12n	Monsanto	Mais	CBI	CBI	AK	6	1	A
98-085-42n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	4	1	A
98-117-01r	Limagrain	Mais	Alpha-Hämoglobin, Beta-Hämoglobin	Mensch	PP	0,25	1	I
98-117-02r	Limagrain	Mais	Procollagen	Mensch	PP	0,2	1	I
98-117-03r	Limagrain	Mais	Serum Albumin	Mensch	PP	0,5	2	I
98-117-04r	Limagrain	Mais	G-Glycoprotein		PP	0,5	1	I
98-120-01r	Biosource	TEV	CBI	CBI	PP	0,25	1	I
98-257-01r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	PP	-	1	I
98-273-10n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,35	1	A
98-273-11n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,35	1	A
98-274-01r	Monsanto	Mais	CBI	CBI	PP	1	1	I
98-274-02r	Monsanto	Mais	CBI	CBI	PP	10	1	I
98-356-05n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,1	1	A
99-034-01r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	-	1	I
99-034-02r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	PP	-	1	I
99-034-03r	ProdiGene	Mais	-	-	PP	-	1	I
99-041-01r	CropTech	Tabak	CBI	CBI	PP	0,4	1	I
99-041-02r	CropTech	Tabak	CBI	CBI	PP	0,4	1	I

Abkürzungen: PP = Pharmazeutisches Protein; IE = Industrieenzym; VAP = Value added protein (aufgewertetes Protein); NP = Neues Protein; AK = Antikörper; CBI = confidential business information; Quelle: www.isb.vt.edu/cfdocs/fieldtests1.cfm.

Anhang 1 Durchgeführte Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA 1991 – 2005. Kategorie 00, Subkategorien Antibody, Antigene, Industrial enzyme, Novel protein, Pharmaceutical protein, Polymer, Value added protein

Nummer	Institution	Pflanze	Gen(e)	Spender	Stoff	Fläche (acre)	Standorte	Status
99-048-03r	Biosource	TMV	CBI	CBI	PP	32	1	I
99-050-01r	Agracetus	Mais	CBI	CBI	PP	24	3	I
99-055-09n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,2	1	A
99-055-10n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,2	1	A
99-055-11n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	12	1	A
99-055-12n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	4	2	A
99-055-13n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	2	1	A
99-055-14n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,05	1	A
99-055-15n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,6	1	A
99-074-02n	Monsanto	Soja	CBI	CBI	IE	6	3	A
99-106-11n	Iowa State Universität	Mais	Cecropin	-	NP	-	1	A
99-145-03n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	15	1	A
99-271-02n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,16	1	A
99-271-03n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,013	1	A
99-271-04n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	AK	0,33	1	A
99-271-05n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,28	1	A
99-272-01r	Applied Phytologics	Reis	CBI	CBI	PP	-	1	I
99-272-02r	Applied Phytologics	Reis	CBI	CBI	PP	-	1	I
99-274-01n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,35	1	A
99-278-01n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,25	1	A
99-279-01r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	PP	0,2	1	I
99-279-02r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	PP	-	1	I
99-294-03n	Pioneer	Mais	CBI	CBI	NP	10	1	A
99-294-04n	Pioneer	Mais	CBI	CBI	NP	-	1	A
99-302-13n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	20	1	A
99-307-01r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	PP	-	1	I
99-340-08n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	AK	0,13	1	A
99-340-09n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	12,2	1	A
99-343-01r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	PP	-	1	I

Abkürzungen: PP = Pharmazeutisches Protein; IE = Industrieenzym; VAP = Value added protein (aufgewertetes Protein); NP = Neues Protein; AK = Antikörper; CBI = confidential business information; Quelle: www.isb.vt.edu/cfdocs/fieldtests1.cfm.

Anhang 1 Durchgeführte Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA 1991 – 2005. Kategorie 00, Subkategorien Antibody, Antigene, Industrial enzyme, Novel protein, Pharmaceutical protein, Polymer, Value added protein

Nummer	Institution	Pflanze	Gen(e)	Spender	Stoff	Fläche (acre)	Standorte	Status
00-021-02r	Pioneer	Soja	Aspartokinase, Aspartokinase, II-Homoserine dehydrogenase, CBI, Dihydrodipicolinate synthase, Dihydrodipicolinate synthase	E. coli, E. Coli, Corynebacterium glutamicum, CBI, E. Coli	NP	-	1	I
00-021-03r	Pioneer	Mais	Amino Polyol Amin Oxidase, Aspartokinase, CBI, CBI, DNA Adenin Methylase, Dihydrodipicolinat Synthase, Esterase	Exophiala spinifera, E. coli, CBI, Pentataclethra macrebola, E. coli, Corynebacterium glutamicum, Exophiala spinifera	NP	-	21	I
00-021-04r	Pioneer	Mais	Amino Polyol Amin Oxidase, Aspartokinase, CBI, CBI, DNA Adenin Methylase, Dihydrodipicolinat Synthase	E. Coli, CBI, CBI, E. coli, Corynebacterium glutamicum	NP	-	1	I
00-049-01r	Large Scale Biology	TMV	CBI	CBI	PP	-	1	I
00-049-13n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	2	1	A
00-049-14n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	25	1	A
00-054-01r	Applied Phytologics	Gerste	CBI	CBI	NP	3	1	I
00-059-01r	Applied Phytologics	Weizen	CBI	CBI	NP	3	1	I
00-060-06n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	1,46	1	A
00-067-01r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	PP	40	1	I
00-067-02r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	PP	-	1	I
00-067-09n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	4,12	1	A
00-067-10n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	21,2	1	A
00-067-11n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,1	1	A
00-069-01r	Applied Phytologics	Reis	CBI		PP	7	1	I
00-070-01r	CropTech	Tabak	CBI	Mensch	PP	-	1	I
00-070-02r	CropTech	Tabak	CBI	CBI	PP	-	1	I
00-073-01r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	PP	2	1	I
00-109-07n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	PP	10	1	A

Abkürzungen: PP = Pharmazeutisches Protein; IE = Industrieenzym; VAP = Value added protein (aufgewertetes Protein); NP = Neues Protein; AK = Antikörper; CBI = confidential business information; Quelle: www.isb.vt.edu/cfdocs/fieldtests1.cfm.

Anhang 1 Durchgeführte Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA 1991 – 2005. Kategorie 00, Subkategorien Antibody, Antigene, Industrial enzyme, Novel protein, Pharmaceutical protein, Polymer, Value added protein

Nummer	Institution	Pflanze	Gen(e)	Spender	Stoff	Fläche (acre)	Standorte	Status
00-122-01r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	PP	-	1	I
00-122-05n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,15	1	A
00-192-08n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	13	1	A
00-195-01r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,5	1	I
00-203-01r	Monsanto	Mais	CBI	CBI	PP	15	2	I
00-203-02r	Monsanto	Mais	CBI	CBI	PP	15	2	I
00-203-03r	Monsanto	Mais	CBI	CBI	PP	15	1	I
00-203-04r	ProdiGene	Mais			PP	0,1	1	I
00-207-01r	Monsanto	Mais	CBI, CBI	CBI	PP	15	1	I
00-217-01r	Applied Phytologics	Reis	-		NP	-	1	I
00-221-01r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	PP	-	1	I
00-221-03n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	1	1	A
00-224-03n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,33	1	A
00-228-01r	Applied Phytologics	Weizen	CBI	CBI	NP	-	1	I
00-228-02r	Applied Phytologics	Gerste	CBI	CBI	NP	-	1	I
00-228-03n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,06	1	A
00-228-04n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,25	1	A
00-228-05n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,06	1	A
00-228-06n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,07	1	A
00-334-01r	Washington State Univ.	Gerste	Antithrombin, Antitrypsin, Lactoferrin, Lysozym, Serum Albumin	Mensch	PP	3	1	I
00-363-01r	Monsanto	Mais	Transkriptioneller Aktivator	CBI	PP	32	4	I
00-363-02r	Monsanto	Mais	Transkriptioneller Aktivator	CBI	PP	33,4	4	I
01-012-05n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	1	1	A
01-012-06n	ProdiGene	Mais			NP	1	1	A
01-016-01r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	PP	10	3	I
01-016-02r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	PP	0,7	1	I
01-016-03r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	PP	0,25	1	I

Abkürzungen: PP = Pharmazeutisches Protein; IE = Industrieenzym; VAP = Value added protein (aufgewertetes Protein); NP = Neues Protein; AK = Antikörper; CBI = confidential business information; Quelle: www.isb.vt.edu/cfdocs/fieldtests1.cfm.

Anhang 1 Durchgeführte Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA 1991 – 2005. Kategorie 00, Subkategorien Antibody, Antigene, Industrial enzyme, Novel protein, Pharmaceutical protein, Polymer, Value added protein

Nummer	Institution	Pflanze	Gen(e)	Spender	Stoff	Fläche (acre)	Standorte	Status
01-022-03r	Pioneer	Mais	Adenin Methylase, Amino Polyol Amin Oxidase, CBI, CBI, Dihydrodipicolinat Synthase, Esterase, Esterase, Flavin Amin Oxidase	E. coli, Exophiala spinifera, CBI, Mais, Corynebacterium glutamicum, Exophiala spinifera, Exophila spinifera	NP	-	26	I
01-022-04r	Pioneer	Mais	Adenine Methylase, CBI, CBI, Dihydrodipicolinat Synthase, Esterase, Esterase, Saccharopine Dehydrogenase	E. Coli, E. Coli, Pentaclethra macrobola, Corynebacterium glutamicum, ATTC 55552, Exophila spinifera, Yarrowia lipolytica	NP	-	1	I
01-023-03r	ProdiGene	Mais	Aprotinin, CBI, Enterotoxin subunit B, Oberflächen-Antigen, Oberflächen-Antigen, gp120 (Glycoprotein 120)	Rind, CBI, E. coli, Hepatitis Virus B, TGEV, Simian immunodeficiency virus (SIV)	PP	53,5	1	I
01-023-04r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	PP	0,25	1	I
01-029-02r	Applied Phytologics	Reis	Antitrypsin, CBI, CBI, Lactoferrin, Lysozym	Mensch, CBI, CBI, Mensch, Mensch	PP	100	1	I
01-032-01n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,5	1	A
01-045-06n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,15	1	A
01-045-07n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,75	1	A
01-045-08n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,36	1	A
01-045-09n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,54	1	A
01-045-10n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,06	1	A
01-045-11n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,12	1	A
01-045-12n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	0,12	1	A
01-057-01r	Horan Bros.	Mais	CBI	CBI	PP	33,2	1	I
01-058-01r	Large Scale Biology	TMV	CBI	CBI	PP	-	1	I
01-074-01r	CropTech	Tabak	CBI	CBI	PP	-	1	I
01-074-02r	CropTech	Tabak	CBI	CBI	PP	-	1	I

Abkürzungen: PP = Pharmazeutisches Protein; IE = Industrieenzym; VAP = Value added protein (aufgewertetes Protein); NP = Neues Protein; AK = Antikörper; CBI = confidetal business information; Quelle: www.isb.vt.edu/cfdocs/fieldtests1.cfm.

Anhang 1 Durchgeführte Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA 1991 – 2005. Kategorie 00, Subkategorien Antibody, Antigene, Industrial enzyme, Novel protein, Pharmaceutical protein, Polymer, Value added protein

Nummer	Institution	Pflanze	Gen(e)	Spender	Stoff	Fläche (acre)	Standorte	Status
01-114-01r	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	PP	1	1	I
01-122-01r	Iowa State Universität	Mais	Enterotoxin subunit B	E. coli	PP	0,2	1	I
01-150-01n	Universität Hawaii	Mais	Polyhydroxybutyrat Synthase, Aceto Acetyl-CoA Reductase, 3-ketothiolase	Alcaligenes eutrophus	Polymer	1	1	A
01-187-01r	ProdiGene	Mais	Aprotinin, CBI, Oberflächen-Antigen, Oberflächen-Antigen, gp120 (glycoprotein 120)	Schwein, CBI, Hepatitis Virus B, TGEV, SIV	PP	0,4	1	I
01-190-01r	ProdiGene	Mais	Enterotoxin subunit B	E. Coli	PP	-	1	I
01-190-02n	ProdiGene	Mais	Laccase	Turkey tails (Trametes versicolor)	IE	-	1	A
01-193-05n	ProdiGene	Mais			NP	-	1	A
01-194-01n	ProdiGene	Mais			NP	-	1	A
01-194-02n	ProdiGene	Mais			NP	-	1	A
01-194-03n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	-	1	A
01-206-01r	Applied Phytologics	Reis	Antitrypsin, CBI, Dirgent protein, Laccase, Lactoferrin, Lysozym, Pinoresinol Reductase, Pinoresinol-lariciresinol Reductase, Secoisolariciresinol Dehydrogenase	Mensch, Mensch, Forsythia intermedia, Forsythia intermedia, Mensch, Mensch, Forsythia intermedia, Forsythia intermedia	NP	-	1	I
01-212-01r	Dow	Mais	CBI	Mensch	PP	7,9	1	I
01-229-05n	ProdiGene	Mais			NP	-	1	A
01-257-01r	Monsanto	Mais	CBI	CBI	PP	20,8	1	I
01-306-01r	Hawaii Agriculture Res. Center	Zuckerrohr		Mensch	PP	0,5	1	I
01-324-01n	ProdiGene	Mais			NP	-	1	A
02-023-01r	Pioneer	Mais	Aspartokinase, CBI, Dihydrodipicolinat Synthetase	E. coli, CBI, Corynebacterium glutamicum	IE	508	22	I

Abkürzungen: PP = Pharmazeutisches Protein; IE = Industrieenzym; VAP = Value added protein (aufgewertetes Protein); NP = Neues Protein; AK = Antikörper; CBI = confidential business information; Quelle: www.isb.vt.edu/cfdocs/fieldtests1.cfm.

Anhang 1 Durchgeführte Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA 1991 – 2005. Kategorie 00, Subkategorien Antibody, Antigene, Industrial enzyme, Novel protein, Pharmaceutical protein, Polymer, Value added protein

Nummer	Institution	Pflanze	Gen(e)	Spender	Stoff	Fläche (acre)	Standorte	Status
02-023-05r	Pioneer	Soja	Aspartokinase II-Homoserin Dehydrogenase, CBI, Dihydrodipicolinat Synthetase	E. coli, CBI, Corynebacterium glutamicum	NP	182	8	I
02-071-01r	Dow	Mais	CBI	CBI	PP	-	2	I
02-080-01r	CropTech	Tabak	CBI	Mensch	PP	0,5	2	I
02-081-08n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	-	2	A
02-081-10n	ProdiGene	Mais	CBI	CBI	NP	-	2	A
02-081-11n	ProdiGene	Mais			NP	-	4	A
02-081-12n	ProdiGene	Mais	Laccase	Turkey tails (Trametes versicolor)	IE	-	3	A
02-081-13n	ProdiGene	Mais	Brazzein	Pentadiplandra brazzeana	NP	-	1	A
02-099-13n	Emlay and Associates	Öldistel	CBI	CBI	NP	1	1	A
02-108-01r	Meristem Therapeutics	Mais	Antikörper (Grippe), Antikörper gegen Streptococcus mutans	Maus	PP	5	1	I
02-113-09n	ProdiGene	Mais	Laccase	Turkey tails (Trametes versicolor)	IE	5	1	I
02-141-01r	Meristem Therapeutics	Mais	CBI, CBI	Mensch, CBI	PP	1	1	I
02-361-01r	Ventria Bioscience	Reis	Lactoferrin, Lysozym	Mensch	VAP	93	1	I
03-022-03r	Pioneer	Soja	Aspartokinase II-Homoserine Dehydrogenase, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, Dihydrodipicolinat Synthase, Dihydrodipicolinat Synthase	E. coli, Bacillus amyloliquefaciens, CBI, Mais, Euphorbia lagascae, Isochrysis galabana, Mortierella alpina, Parthenium argentatum, Reis, Saprolegnia diclina, Schizochytrium aggregatum, Thraustochytrium aureum, Vernonia galamensis, Corynebacterium glutamicum, E. coli	NP	520	14	I

Abkürzungen: PP = Pharmazeutisches Protein; IE = Industrieenzym; VAP = Value added protein (aufgewertetes Protein); NP = Neues Protein; AK = Antikörper; CBI = confidential business information; Quelle: www.isb.vt.edu/cfdocs/fieldtests1.cfm.

Anhang 1 Durchgeführte Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA 1991 – 2005. Kategorie 00, Subkategorien Antibody, Antigene, Industrial enzyme, Novel protein, Pharmaceutical protein, Polymer, Value added protein

Nummer	Institution	Pflanze	Gen(e)	Spender	Stoff	Fläche (acre)	Standorte	Status
03-022-04r	Pioneer	Soja	Aspartokinase II-Homoserine Dehydrogenase, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, Dihydrodipicolinat Synthase, Dihydrodipicolinat Synthase	E. coli, Bacillus amyloliquefaciens, CBI, Mais, Euphorbia lagascae, Isochrysis galabana, Mortierella alpina, Parthenium argentatum, Reis, Saprolegnia diclina, Schizochytrium aggregatum, Thraustochytrium aureum, Vernonia galamensis, Corynebacterium glutamicum, E. coli	NP	80	1	
03-063-01r	Chlorogen, Inc.	Tabak	Serum Albumin	Mensch	PP	0,1	1	
03-071-01r	Emlay and Associates	Öldistel	CBI, Wachstumshormon	Rind, Karpfen	PP	11	2	
03-086-01r	Meristem Therapeutics	Mais	CBI	CBI	PP	-	1	
03-143-01r	Garst	Mais	CBI, CBI	Mensch, Maus	PP	36	1	
03-147-01r	Large Scale Biology	TMV	Aprotinin, CBI	Rind, CBI	PP	-	1	
03-266-01r	SemBioSys Genetics	Öldistel	-	-	0	16	1	
03-365-01r	Ventria Bioscience	Reis	Lactoferrin, Lysozym	Mensch	VAP	1	1	
04-009-01r	ARS	Sareptasen	Glutamylcystein Synthetase, SMT Sulfurylase, Selenocystin Lyase	E. coli, Astragalus bisulcatus, Maus	IE	0,3	1	

Abkürzungen: PP = Pharmazeutisches Protein; IE = Industrieenzym; VAP = Value added protein (aufgewertetes Protein); NP = Neues Protein; AK = Antikörper; CBI = confidential business information; Quelle: www.isb.vt.edu/cfdocs/fieldtests1.cfm.

Anhang 1 Durchgeführte Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA 1991 – 2005. Kategorie 00, Subkategorien Antibody, Antigene, Industrial enzyme, Novel protein, Pharmaceutical protein, Polymer, Value added protein

Nummer	Institution	Pflanze	Gen(e)	Spender	Stoff	Fläche (acre)	Standorte	Status
04-020-01r	Pioneer	Soja	Aspartokinase, Aspartokinase II-homoserin Dehydrogenase, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, Dihydrodipicolinat Synthase, Saccharopin Dehydrogenase	E. coli, E. coli, Bacillus amyloliquefaciens, Bacillus sp., Bacillus subtilus, CBI, Euphorbia lagascae, Isochrysis galabana, Mortierella alpina, Parthenium argentatum, Saprolegnia diclina, Schizochytrium aggregatum, Stigmatella aurantiaca, Thraustochytrium aureum, Vernonia galamensis, Corynebacterium glutamicum, Yarrowia lipolytica	NP	410	8	I
04-020-02r	Pioneer	Soja	Aspartokinase, Aspartokinase II-homoserine dehydrogenase, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, CBI, Delta-12 saturase, Saccharopine dehydrogenase	E. coli, E. coli, Bacillus amyloliquefaciens, Bacillus sp., Euphorbia lagascae, Isochrysis galabana, Mortierella alpina, Parthenium argentatum, Saprolegnia diclina, Schizochytrium aggregatum, Stigmatella aurantiaca, Thraustochytrium aureum, Vernonia galamensis, Corynebacterium glutamicum, Yarrowia lipolytica	NP	100	1	I
04-020-03r	Pioneer	Mais	Amino Polyol Amin Oxidase, CBI, Dihydrodipicolinat Synthase	Exophila spinifera, CBI, Corynebacterium glutamicum	NP	7475	22	I
04-020-04r	Pioneer	Mais	Amino Polyol Amin Oxidase, CBI, Dihydrodipicolinate synthase	Exophila spinifera, CBI, Corynebacterium glutamicum	NP	3200	1	I

Abkürzungen: PP = Pharmazeutisches Protein; IE = Industrieenzym; VAP = Value added protein (aufgewertetes Protein); NP = Neues Protein; AK = Antikörper; CBI = confidetal business information; Quelle: www.isb.vt.edu/cfdocs/fieldtests1.cfm.

Anhang 1 Durchgeführte Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA 1991 – 2005. Kategorie 00, Subkategorien Antibody, Antigene, Industrial enzyme, Novel protein, Pharmaceutical protein, Polymer, Value added protein

Nummer	Institution	Pflanze	Gen(e)	Spender	Stoff	Fläche (acre)	Standorte	Status
04-040-01r	ProdiGene	Mais	Trypsinogen	-	PP	-	1	I
04-044-01r	Planet Biotechnology	Tabak	Antikörper, Antikörper gegen <i>Streptococcus mutans</i>	Maus, <i>Oryctolagus cuniculus</i> (Kaninchen)	PP	2	1	I
04-044-02r	Large Scale Biology	TMV	Aprotinin	Rind	PP	-	1	I
04-083-08n	Washington State Univ.	Gerste	Lysozym	Mensch	NP	1	1	A
04-104-01r	Ventria Bioscience	Gerste	Lactoferrin	Mensch	VAP	0,05	1	I
04-114-01r	Chlorogen, Inc.	Tabak	Albumin, Insulinartiger Wachstumsfaktor, Interferon, Mullerian inhibiting substance	Mensch	PP	1	3	I
04-121-02r	ProdiGene	Mais	?, Brazzein	Mensch, <i>Pentadiplandra brazzeana</i>	Antigen	-	1	I
04-131-01r	Iowa State Universität	Mais	Enterotoxin subunit B	<i>E. coli</i>	PP	0,25	1	I
04-309-02r	Large Scale Biology	TMV	Aprotinin	Rind	NP	30	1	I
04-355-01r	Chlorogen, Inc.	Tabak	CBI		PP	12,5	3	I
05-025-01r	SemBioSys Genetics	Öldistel	CBI	CBI		10	1	I
05-025-02r	SemBioSys Genetics	Öldistel	IgG-Protein A		PP	1	1	I
05-025-03r	SemBioSys Genetics	Öldistel	IgG-Protein A		PP	1	1	I
05-053-01r	Planet Biotechnology	Tabak	Antikörper gegen <i>Streptococcus mutans</i>	<i>Oryctolagus cuniculus</i> (Kaninchen)	PP	2	1	I
05-061-01r	Universität Kentucky	Tabak	Phenylalanin Ammonium Lyase	<i>Arabidopsis thaliana</i>	PP	0,25	1	P
05-069-01r	Iowa State Universität	Mais	Enterotoxin subunit b	<i>E. Coli</i>	PP	5	1	I
05-073-01r	Ventria Bioscience	Reis	Lysozym, Lactoferrin	Mensch	VAP	4,5	1	P
05-087-01r	Planet Biotechnology	Tabak	Antikörper, Antikörper gegen <i>Streptococcus mutans</i> (Zahnfäule)	Maus, <i>Oryctolagus cuniculus</i> (Kaninchen)	PP	0,5	1	P
05-090-01r	Washington State Univ.	Gerste	-	-	PP	-	1	I
05-117-01r	Ventria Bioscience	Reis	Lysozym	Mensch	VAP	35	1	P
05-117-02r	Ventria Bioscience	Reis	Lactoferrin	Mensch	VAP	35	1	P

Abkürzungen: PP = Pharmazeutisches Protein; IE = Industrieenzym; VAP = Value added protein (aufgewertetes Protein); NP = Neues Protein; AK = Antikörper; CBI = confidential business information; Quelle: www.isb.vt.edu/cfdocs/fieldtests1.cfm.

Anhang 2 Zurückgezogene oder nicht zugelassene Freisetzungsversuche mit Pharma-Pflanzen in den USA.

Kategorie 00 – Other traits (Antibody, Antigene, Industrial enzyme, Novel protein, Pharmaceutical protein, Polymer, Value added protein).

Nummer	Freisetzer	Pflanze	Status	Gen	Spender	Klasse	Staaten
97-106-20n	Limagrain	Mais	verweigert	-	-	PP	1
97-266-06n	Monsanto	Raps	verweigert	-	-	Polymer	1
97-273-11n	Monsanto	Raps	verweigert	-	-	Polymer	1
97-283-01n	Monsanto	Raps	zurückgezogen	CBI	CBI	Polymer	1
98-068-13n	Monsanto	Mais	zurückgezogen	CBI	CBI	AK	1
99-147-02n	Monsanto	Soja	zurückgezogen	CBI	CBI	IE	2
99-307-02n	ProdiGene	Mais	zurückgezogen	CBI	CBI	NP	1
00-021-01r	Pioneer	Soja	?	-	-	IE, NP	17
00-060-04n	ProdiGene	Mais	verweigert	-	-	AK	1
02-081-09n	ProdiGene	Mais	verweigert	-	-	NP	2
04-063-01r	Washington State Universität	Gerste	zurückgezogen	-	-	PP	1
04-065-01r	Iowa State U	Mais	zurückgezogen	Enterotoxin subunit B	E. coli	PP	1
04-077-01r	Chlorogen, Inc.	Tabak	zurückgezogen	Cholera Toxin B, Insulin-like growth factor, Interferon, Mullerian inhibiting substance, Antigen, Antigen, Serum Albumin	Vibrio cholera, Mensch, Mensch, Mensch, Bacillus anthracis, Yersinia pestis, Mensch	PP	3
04-114-02r	ProdiGene	Mais	zurückgezogen	Trypsin	Rind	PP	1
04-121-01r	ProdiGene	Mais	zurückgezogen	Aprotinin	Rind	PP	1
04-168-01r	SemBioSys Genetics	Öldistel	zurückgezogen	-	-		1
04-168-02r	SemBioSys Genetics	Öldistel	zurückgezogen	-	-		1
04-168-03r	SemBioSys Genetics	Öldistel	zurückgezogen	-	-		1
04-302-01r	Ventria Bioscience	Reis	zurückgezogen	Lactoferrin	Mensch	VAP	1
04-309-01r	Ventria Bioscience	Reis	zurückgezogen	Lysozym	Mensch	VAP	1
05-004-01r	Ventria Bioscience	Reis	zurückgezogen	Lactoferrin, Lysozym, Serum Albumin	Mensch	VAP	1
05-054-01r	Planet Biotechnology	Tabak	zurückgezogen	-	-		1
05-105-01r	Iowa State Universität	Mais	zurückgezogen	Gelatine	E. Coli	PP	1

Abkürzungen: PP = Pharmazeutisches Protein; IE = Industrieenzym; VAP = Value added protein (aufgewertetes Protein); NP = Neues Protein; AK = Antikörper; CBI = confidential business information. Quelle: ISB 2005.

Anhang 3 Freisetzungen von Pharma-Pflanzen in Kanada 1998 - 2005 (1994 - 1997 k. A.) Quelle: CFIA 2005a

Jahr	Pflanze	Rekombinanter Stoff	Freisetzer
2005	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	Alberta Agriculture
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	Alberta Agriculture
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	Alberta Agriculture
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	Alberta Agriculture
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	Alberta Agriculture
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	Alberta Agriculture
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Vorprodukt für Aquakultur-Futterzusatzstoff	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Vorprodukt für Aquakultur-Futterzusatzstoff	SemBioSys Genetics Inc.
2004	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	Alberta Agriculture
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	Alberta Agriculture
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	Alberta Agriculture
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	Alberta Agriculture
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	Alberta Agriculture
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Vorprodukt für Aquakultur-Futterzusatzstoff	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Vorprodukt für Aquakultur-Futterzusatzstoff	SemBioSys Genetics Inc.
2003	Öldistel	Vorprodukt für Aquakultur-Futterzusatzstoff	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Vorprodukt für Aquakultur-Futterzusatzstoff	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Vorprodukt für Industrieenzym	SemBioSys Genetics Inc.
	Tabak	Pharmazeutika	Alberta Research Council
	Tabak	Pharmazeutika	Alberta Research Council
	Tabak	Pharmazeutika	Alberta Research Council
2002	Tabak	Industrieprotein	Agriculture Canada
	Tabak	Industrieprotein	Agriculture Canada
	Tabak	Industrieprotein	Agriculture Canada
	Tabak	Industrieprotein	Agriculture Canada
	Tabak	Pharmazeutika	Alberta Research Council
	Tabak	Pharmazeutika	Alberta Research Council
	Öldistel	Industrieenzym	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Industrieenzym	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Industrieenzym	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Vorstufe für Pharmazeutika	SemBioSys Genetics Inc.
2001	Öldistel	Pharmazeutika	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Pharmazeutika	SemBioSys Genetics Inc.
	Flachs	Industrieenzym	Universität Saskatchewan
	Weißklee	Pharmazeutika	Universität Guelph
2000	Tabak	Pharmazeutika	Agriculture Canada
	Tabak	Pharmazeutika	Agriculture Canada
	Tabak	Pharmazeutika	Agriculture Canada
	Flachs	Pharmazeutika	SemBioSys Genetics Inc.
	Flachs	Pharmazeutika	SemBioSys Genetics Inc.
	Öldistel	Pharmazeutika	SemBioSys Genetics Inc.
1999	Tabak	Pharmazeutika	Agriculture Canada
	Tabak	Pharmazeutika	Agriculture Canada
	Tabak	Pharmazeutika	Agriculture Canada
	Raps	Pharmazeutika	Universität Calgary
	Raps	Pharmazeutika	Universität Calgary

Anhang 3 Freisetzungen von Pharma-Pflanzen in Kanada 1998 - 2005 (1994 - 1997 k. A.) Quelle: CFIA 2005a

Jahr	Pflanze	Rekombinanter Stoff	Freisetzer
	Raps	Pharmazeutika	Universität Calgary
	Raps	Pharmazeutika	Universität Calgary
	Flachs	Pharmazeutika	Universität Calgary
1998	Raps	Pharmazeutika	Universität Calgary
	Raps	Pharmazeutika	Universität Calgary
	Raps	Pharmazeutika	Universität Calgary
	Raps	Pharmazeutika	Universität Calgary
	Raps	Pharmazeutika	Universität Calgary
	Raps	Pharmazeutika	Universität Calgary
	Raps	Pharmazeutika	Universität Calgary
	Raps	Pharmazeutika	Universität Calgary
	Raps	Pharmazeutika	Universität Calgary
	Raps	Industrienzym	Universität Calgary
	Raps	Industrienzym	Universität Calgary
	Flachs	Pharmazeutika	Universität Calgary
	Weißer Senf	Pharmazeutika	Universität Calgary
	Weißer Senf	Pharmazeutika	Universität Calgary

Anhang 3 Freisetzungen von Pharma-Pflanzen in Europa. Quelle: JRC 2005, BVL 2005

Pflanze	Stoff (Herkunft)	Freisetzer	Land	Nummer	bewilligt	bis	Fläche in m ²
Tabak	Magenlipase (Hund)	Biocem SA - Limagrain Group	F	B/FR/95/02/18-CON	1995		10.000
Tabak	Alpha-1 Antitrypsin (Mensch)	Biocem SA - Limagrain Group	F	B/FR/95/02/17-CON	1995		5.000
Raps	Magenlipase (Hund)	Biocem SA - Limagrain Group	F	B/FR/96/01/13	1996		2.000
Tabak	Magenlipase (Hund)	Biocem SA - Limagrain Group	F	B/FR/96/01/10-CON	1996		10.000
Tabak	Magenlipase (Hund)	Biocem SA - Limagrain Group	F	B/FR/96/01/11-CON	1996		1.000
Tabak	Tollwutvirus G Glykoprotein	Biocem SA - Limagrain Group	F	B/FR/96/01/12-CON	1996		5.000
Tabak	Xylanase	IPK Gatersleben	D	B/DE/96/41	1996	1997	575
Mais	Magenlipase (Hund)	Biocem SA - Limagrain Group	F	B/FR/97/11/02	1997		80.000
Mais	Magenlipase (Hund)	Biocem SA - Limagrain Group	F	B/FR/97/05/13	1997	1998	2.000
Mais	Lactoferrin (Mensch)	Biocem SA - Limagrain Group	F	B/FR/97/11/06	1997		10.000
Mais	Tollwutvirus G Glykoprotein	Biocem SA - Limagrain Group	F	B/FR/97/05/12	1997	1998	2.000
Raps	Magenlipase (Hund)	Biocem SA - Limagrain Group	F	B/FR/97/05/14	1997	1998	10.000
Tabak	Magenlipase (Hund)	Biocem SA - Limagrain Group	F	B/FR/97/05/15	1997	1998	60.000
Tabak	Magenlipase (Hund)	Biocem SA - Limagrain Group	F	B/FR/97/05/16	1997	1998	1.000
Tabak	Collagen (Mensch)	Biocem SA - Limagrain Group	F	B/FR/97/05/17	1997	1998	1.000
Tabak	Kollagen	Biocem SA, Limagrain, Tezier Iberica	E	B/ES/97/32	1997		2.000
Tabak	Magenlipase (Hund)	Biocem SA, Limagrain, Tezier Iberica	E	B/ES/97/33	1997		60.000
Mais	Magenlipase (Hund)	Meristem Therapeutics	F	B/FR/99/02/14	1999	2001	300.000
Mais	Albumin (Mensch)	Meristem Therapeutics	F	B/FR/99/04/04	1999		10.000
Mais	Collagen (Mensch)	Meristem Therapeutics	F	B/FR/99/04/02	1999		10.000
Mais	Lactoferrin (Mensch)	Meristem Therapeutics	F	B/FR/99/04/03	1999		10.000
Tabak	Collagen (Mensch)	Meristem Therapeutics	F	B/FR/99/02/13	1999	2001	5.000
Erbse	Alpha-Amylase	IPK Gatersleben	D	B/DE/99/114	1999	2001	100
Mais	Magenlipase (Hund)	Meristem Therapeutics	F	B/FR/00/02/07	2000	2003	20.000
Mais	Lactoferrin (Mensch)	Meristem Therapeutics	F	B/FR/01/05/04	2001	2003	1.000
Tabak	Glucocerebrosidase (Mensch)	Plantechno/ kath. Universität S. Cuore	I	B/IT/01/02	2001		10.000
Kartoffel	Spinnenseide (Nephila Clavipes)	IPK Gatersleben	D	B/DE/02/146	2003	2004	500
Mais	Magenlipase (Hund)	Meristem Therapeutics	F	B/FR/05/02/01	2005	2008	211.000
Mais	MAK RM2/RM3	Meristem Therapeutics	F	B/FR/05/03/04	2005	2006	15.000
Kartoffel	Spinnenseide (Nephila Clavipes)	IPK Gatersleben	D	B/DE/04/160	2005	2005	10.000

Anhang 5 Unternehmen und Institutionen des Pharmapflanzen-Sektors

Land	Unternehmen / Universität / andere Einrichtung	Pflanze / Virus	Stoff
USA	AltaGen		
	Applied Phytologics	Reis	Antitrypsin, Laccase, Lactoferrin, Lysozym
	Biolex	Lemnaceae, Mais	Immunglobuline, Alfa Interferon (Phase I), Herpes Simplex, Clostridium Difficile, Respiratory Syncytial Virus, HIV, Kontrazeptiva
	Chlorogen	Tabak (Chloroplasten)	
	Chromatin		
	ICON Genetics		
	Large Scale Biology	TMV	Alpha-Galactosidase A (Fabry disease), Lysosomal Acid Lipase (LAL), Aprotinin, Non-Hodgkin's Lymphom (NHL)-Krebsimpfstoff (Phase I), Papillomavirus Impfstoff (Mensch u. Tier), Parvovirus Impfstoff (Veterinärmedizin), Single Chain Antibodies (scFv)
	Prodigene	Mais	Trypsin, Aprotinin, Hepatitis-B Vaccine, Lt-B vaccine-Traveler's disease (Phase I), TGEV (Veterinärmedizin), Aprotinin, Laccase, GUS
	Phytomedics		
	SubTerra/Prairie Plant Systems	Tabak	Glycoprotein B aus Cytomeglovirus (hCMV)
	Protalix		
	Ventria Bioscience	Reis	Lactoferrin, Lysozym, Thioredoxin
	Crop Tech (Konkurs 2003)	Tabak	TGF- β , Glucocerebrosidase (Gaucher's disease), MAKs
	Monsanto Protein Technologies (aufgelöst 2003)	Mais	MAKs gegen Krebs, Arthritis und Morbus Crohn, Glucocerebrosidase
	Dow AgroSciences	Vicia faba, Mais	Canine parvovirus (CPV), Impfstoffe und Antikörper für Veterinärmedizin
	Epicyte (2004 von Biolex aufgekauft)	Mais	Anti-HIV und Anti-Herpes simplex Antikörper, Kontrazeptiva
	Phylogix		
	Phytomedics	Tabak	
	Plantgenix		
	Phycotransgenics	Algae	
	TIFO		
	Fibrogen		Gelatine

Anhang 5 Unternehmen und Institutionen des Pharmapflanzen-Sektors

Land	Unternehmen / Universität /andere Einrichtung	Pflanze / Virus	Stoff
	Planet Biotechnology	Tabak	Immunglobuline gegen Zahnfäule (Phase II), Grippe (Phase I), Neutralisierung von Medikamententoxizität bei Chemotherapie
	Arizona State Universität	Tomate, Kartoffel	Impfstoff gegen E.coli, Norwalk Virus und Hepatitis B
	Washington State Universität	Gerste	Lysozym, Antithrombin, Antitrypsin, Lactoferrin, Serum Albumin
	Iowa State Universität	Mais	Gelatine, Enterotoxin subunit b
	Universität Kentucky	Tabak	Phenylalanin Ammonium Lyase
Kanada	Medicago	Alfalfa	Plasmaproteine, Industrieenzyme, Collagen, MAKs, Serum albumin, Enzyme
	SemBioSys	Öldistel, Flachs	Chymosin, Xylanase, Thioredoxin, Somatotropin, Epidermal growth factor (EGF), Antikörper, Impfstoffe
	AgriSoma		Künstliche Chromosomen
	Nexia		
	Alberta Agriculture		
	Alberta Research Center	Tabak	
	Guardian Biotech	Melone	Impfstoffe gegen Hühnerparasiten, Pharmazeutika
	SynGene	Tabak	Antimikrobielle Peptide
	LHSC	Tabak	Diabetes – autoimmune suppression
	Plantigen	Tabak	GAD & Zytokine for Typ 1 Diabetes, IL-10 für Inflammatory Bowel Disease
	AAFC Lethbridge	Triticale	
	AAFC London	Tabak	Cytokine, Spinnenseide
	AAFC Saskatoon	Brassica	Containment
	Universität Guelph	Alfalfa	Schweineimpfstoffe, antimikrobielle Stoffe
	Universität Guelph	Tabak	Antikörper, Diagnostika
	Universität Guelph	Klee, Alfalfa	Impfstoff – Bovine shipping fever
	Health Canada	Reis	Impfstoffe
	LHSC McGill Univ	Tabak	Diabetes – Autoimmune suppression Protein C
	Universität Ottawa	Reis, Tabak	Impfstoffe
	Université Laval	Alfalfa	Antiproteasen
	AAFRD Edmonton	Öldistel	Containment von Pharma-Pflanzen
	Alberta Res Council	Tabak	
	Guardian Biotech	Melone	Impfstoffe gegen Hühnerparasiten, Pharmazeutika

Anhang 5 Unternehmen und Institutionen des Pharmapflanzen-Sektors

Land	Unternehmen / Universität /andere Einrichtung	Pflanze / Virus	Stoff
Australien	Farmacule BioIndustries		
Frankreich	Meristem Therapeutics	Mais	Gastrische Lipase (DGL) (Phase II) für Mukoviszidose, IgA, Collagen, HSA, Lactoferrin (vorklinisch) for gastrointestinale Infektionen and "dry eye syndrome"
Deutschland	Bayer		MAKs
	Greenovation	Moos	Faktor IX (Haemophilia B)
	MALTAgen		
	Novoplant		
	SunGene (BASF/IPK)	Raps, Kartoffel, Tomate	
	Bioworld		
	Bio Pharm		
	Planton	Kartoffeln	Antimikrobielle Peptide
	Universität Hannover		
	Humboldt Universität Berlin		
	Universität Bielefeld		
	Universität Tübingen		
	IPK Gatersleben	Kartoffeln	Spinnenseide, Xylanase, Alpha-Amylase
	MPB Cologne GmbH		
	Max-Planck-Institut Köln		
	Universität Hohenheim		
	RWTH Aachen		
	Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und angewandte Ökologie	Tabak, Weizen, Tomate	
Niederlande	Plant Research International		GV-Pflanzen mit humanisierten N-Glykanen
Schweiz	Syngenta	Öldistel	Antikörper
Island	ORF	Gerste	Epidermal growth factor, Granulocyten-Macrophagen-Kolonie stimulierender Faktor, Interleukin-3, Stammzellen-Faktor, Erythropoietin, Interferon Beta-1, IgE
Spanien	Agrenvec		
	ERA Plantech		

Anhang 5 Unternehmen und Institutionen des Pharmapflanzen-Sektors

Land	Unternehmen / Universität /andere Einrichtung	Pflanze / Virus	Stoff
Finnland	Unicrop	Gerste	Sprossen in Bioreaktor
Belgien	Crop Design		
Italien	Plantechno	Reis, Weizen, Tabak	Glucocerebosidase
Singapur	Phytoprotein		
Kuba	Plant Division, Center For Genetic Engineering And Biotechnology	Tabak	Antikörper gegen HBsAg