

Transgeen

Deze herfst komt in Europa voor het eerst een medicijn uit de melk van genetisch gemanipuleerde dieren op de markt. Een flinke impuls voor een kleine, maar groeiende bedrijfstak, zeggen analisten.

Marianne Heselmans

De gemanipuleerde geitjes van het Amerikaanse bedrijf GTC Therapeutics hebben het niet slecht. 1.400 geiten, telt de met hoge hekken afgesloten boerderij vlakbij Boston er nu, waarvan er 200 medicijnen produceren. In groepen van 20 tot 100 leven ze in ruime schuren met een gecontroleerd klimaat. Ze kunnen vrij uitlopen naar een buitenspeelplaats met klimrotsen. En vanuit een kliniek op het terrein houden een veearts, camera's en computers hun gezondheid dag en nacht in de gaten. „Wij weten beter hoe het onze geiten gaat dan met onze kinderen”, zegt vice-president Thomas E. Newberry aan de telefoon.

GTC heeft momenteel de grootste kudde genetisch veranderde geiten in de wereld. Dat moet ook wel, want als eerste mag het bedrijf een medicijn, gezuiverd uit de melk van gemodificeerde dieren, op de Europese markt brengen. Begin augustus heeft de Europese Commissie hier toestemming voor gegeven. Het medicijn, Atryn geheten, vermindert na een operatie of bevalling het risico op bloedklontering bij patiënten met een zeldzame, erfelijke bloedziekte. Deze markt betreft zo'n 4.000 patiënten. Dat is de eerste stap. Per jaar zouden al 60 geiten volstaan. Maar de Europese partner van GTC, LEO pharma in Denemarken, ziet uiteindelijk voor Atryn wegens de antistollings- en antiontstekings-eigenschappen een veel grotere markt. En GTC heeft ook nog geiten met medicijnen in de melk bedoeld voor zelfs nog grotere markten, zoals een tumorremmend antilichaam en een malaria-vaccin.

Volgens analisten betekent het groene licht voor Atryn een flinke impuls voor de kleine, maar groeiende bedrijfstak van 'dierlijke bioreactoren'. „Vóór deze beslissing”, zei een investeerder van Amerikaanse zakenbank Cowen & Co tegen het vakblad *Nature Biotechnology*, „dachten de pessimisten onder ons dat regelgevers altijd wel een reden zouden vinden om eiwitten uit transgene dieren tegen te houden. Dat argument geldt nu niet meer.” En inderdaad, de koers van de aandelen van GTC Therapeutics steeg na die eerste markttoelating met 20 procent, en zelfs de koers van het Nederlandse bedrijf Pharming, dat medicijnen in koeien- en konijnenmelk maakt, steeg hierdoor.

De toelating betekent echter een tegenvaller voor degenen die ethische of gevoelsmatige bezwaren hebben. In Nederland waren er begin jaren negentig

Vergunning Brussel voor genmiddel jaagt beurskoers van producenten op



heftige discussies over transgene productiedieren, met stier Herman als symbool. Een dier, stelde toen de fel actievoerende Dierenbescherming, moet niet worden gebruikt als bioreactor. Die discussie mondde uit in het zogeheten 'nee... tenzij-beleid'. Transgene dieren mogen in Nederland alleen worden gebruikt voor medicijnen, én alleen als er echt geen andere productietechnieken

voorhanden zijn. Een beleid dat Pharming ertoe bracht zijn transgene koeien en kloonexperimenten naar Amerika en Nieuw Zeeland te verplaatsen.

Vijf jaar geleden leek het ook even heel slecht met de sector te gaan. Het opvoeren van de eiwitproductie gaf onvoorziene technische problemen, en de klinische studies bleken minder voorspoedig te verlopen dan gehoopt. Wat

n kapitaal



maakte dat de pioniers hun beloftes omtrent hoeveelheden en deadlines niet konden waarmaken. In 2001 stopte de Duitse chemiegigant BASF met geld investeren in het Schotse PPL Therapeutics, bekend van het eerste gekloonde schaap Dolly. PPL had toen in Nieuw Zeeland al 2.000 schapen staan voor patiënten met emfyseem en cystische fibrose; die schapen moesten worden afgemaakt. Pharming, destijds ook voortdurend op het randje van faillissement, kreeg ruzie met investeerder Genzyme en moest stoppen met zijn transgene konijnen die een medicijn maakten tegen de ziekte van Pompe. Genzyme ging dit medicijn zelf maken, maar dan in een bioreactor met hamstercellen.

Niettegenstaande de technische tegenvallers en maatschappelijke bezwaren blijkt de medicijnproductie door dieren zich nu toch door te zetten. Met, volgens GTC's vice-president Newberry, zijn bedrijf als absolute koploper. En Pharming, dat de patentportfolio van het failliete PPL overnam, op de tweede plaats. Pharming heeft nu twee aanvragen liggen voor een markttoelating: de eerste bij de Europese Commissie, voor een medicijn tegen de erfelijke huidziekte angio-oedeem, uit de melk van een konijnenboerderij „ergens in Nederland” (zie ook: ‘Wereldwijde verspreiding’). De tweede aanvraag betreft een ingrediënt voor speciale gezondheidsvoeding, afkomstig uit de melk van een kudde koeien uit Nieuw Zeeland. Het gaat om humane lactoferrine, een eiwit dat in moedermelk, tranen en speeksel zit en dat bacteriën doodt. Juist deze toepassing in (baby)voeding was in 1994 (stier Herman dus) zo omstreden in Nederland,

omdat het geen medicijn betrof. Pharming ontkende destijds dat zijn humane melkeiwitten voor voeding bedoeld waren (in de Amerikaanse pers was het bedrijf altijd wel open over die toepassing). Maar twaalf jaar later staat dit doel dus gewoon op hun website. Ander product dat Pharming nu ontwikkelt zijn het humane huid- en botewit collageen uit koeien, voor medische implantaten of plastische chirurgie.

Opmerkelijk is de groei van bedrijven die zich richten op medische eiwitten tegen biowapens. Zo maakt het Amerikaanse bedrijf PharmAthena eiwitten uit geitenmelk, die bescherming bieden tegen zenuwgasaanvallen. Hierin wordt flink geïnvesteerd door het Amerikaanse ministerie van Defensie. Dan is er nog het Canadese Nexia dat in Ontario zo'n zestig geiten houdt die dankzij spinngenen spinnenwebeiwitten maken. Nexia wil dit zogeheten 'biostaal' (sterker dan staal) toepassen in bijvoorbeeld soldatenpakken of surfplanken. Wereldwijd zijn er inmiddels ook een paar bedrijven die experimenteren met humane eiwitten uit kippenewit. Maar de kippenboerderijen lopen nog wat achter, omdat met deze technologie later is begonnen.

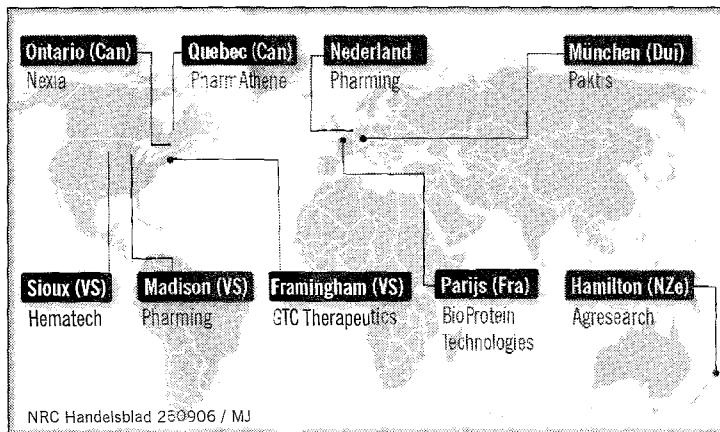
Begin jaren negentig betwijfelden sommige deskundigen of dierlijke bioreactoren wel zouden kunnen concurreren met de 'gewone', manshoge stalen cilinders met gist-, bacterie- of zoogdiercellen, waaruit nu de biotechnologische medicijnen komen. Onder andere het opbouwen van een transgene kudde zou te duur en tijdrovend zijn. Maar de embryotechnologie heeft niet stilgestaan, en met name het klonen wordt gezien als een doorbraak. Hiermee kan een bedrijf van één 'geslaagd'

Wereldwijde verspreiding



Genetisch gemodificeerde geiten van GTC Therapeutics bij Boston, VS. De dieren leveren melk met een medicijn voor patiënten met een zeldzame, erfelijke bloedziekte. (Foto's GTC Therapeutics)

- Konijnenboerderij in Nederland – *Pharming* (houdt aantal konijnen en locatie van de boerderij geheim) – medicijn tegen erfelijke huidziekte angio-oedeem
- Koeienboerderij in Wincinson, VS – *Pharming* (geheim aantal koeien) – collageen (botewit) voor medische implantaten en plastische chirurgie, en fibrinogeen (bloedewit) tegen stoppen van bloedingen
- Geitenboerderij (200 geiten en 1.200 toeleverende geiten) in Framingham bij Boston, VS – *GTC Therapeutics* – medicijnen tegen bloedziektes, malaria en kanker
- Geitenboerderij (60 geiten) in Ontario, Canada – *Nexia* – spinnenwebbeiwitten voor in kleding of surfplanken
- Koeienboerderij (85 koeien) in Ruacura Hamilton, Nieuw Zeeland – *Agresearch* – bacteriedodende eiwitten
- Konijnenboerderij (500 konijnen) bij Parijs – *BioProtein Technologies* – vaccin tegen bepaalde virusziektes
- Koeienboerderij bij Sioux, VS – *Hematech* (houdt aantal koeien geheim) – medicijnen tegen biowapens en tumoren
- Koeienboerderij bij München (9 koeien) – *Paktis* – medicijnen tegen tumoren
- Geitenboerderij (100 geiten) bij Quebec, Canada – *PharmAthena* – medicijnen tegen biowapens



er binnen korte tijd tientallen identieke nakomelingen krijgen, zonder steeds nieuw menselijke genen in het embryo te hoeven brengen. Dat spaart tijd bij 'mislukte' dieren. „De geiten voor de experimenten zijn nog niet gekloond”, zegt de wetenschapper. „Maar alle nieuwe kuddes worden nu wel zo op.”

De dieren geven inmiddels ook meer medicijn per liter melk: volgens de berekeningen zou'n 1 tot 10 gram. Een koe zou nu zo'n 10 tot 100 kilo medisch eiwit per jaar kunnen geven (uit 10.000 liter melk).

De Dierenbescherming in Nederland is nog steeds tegen het manipuleren van dieren voor pro-

ductiedoeleinden, zegt een woordvoerder. Maar actief actievoeren tegen medicijnproducerende dieren doet zij momenteel niet. „In Nederland is dit nu niet actueel.” In Nieuw Zeeland voert Genetic Engineering Free New Zealand wel actie. Het overheidsbedrijf AgResearch maakt voor Pharming koeien die het humane melkeiwit lactoferrine produceren – in eerste instantie voor de Aziatische markt. GE Free New Zealand is nu in een loopgravenoorlog verwickeld met de regelgevende autoriteiten. Volgens de actiegroep past deze „commerciële deal” niet bij het Nieuw-Zeelands milieubeleid, en evenmin bij de waarden van een groot deel van de Nieuw-Zeelanders, zo weet zij.