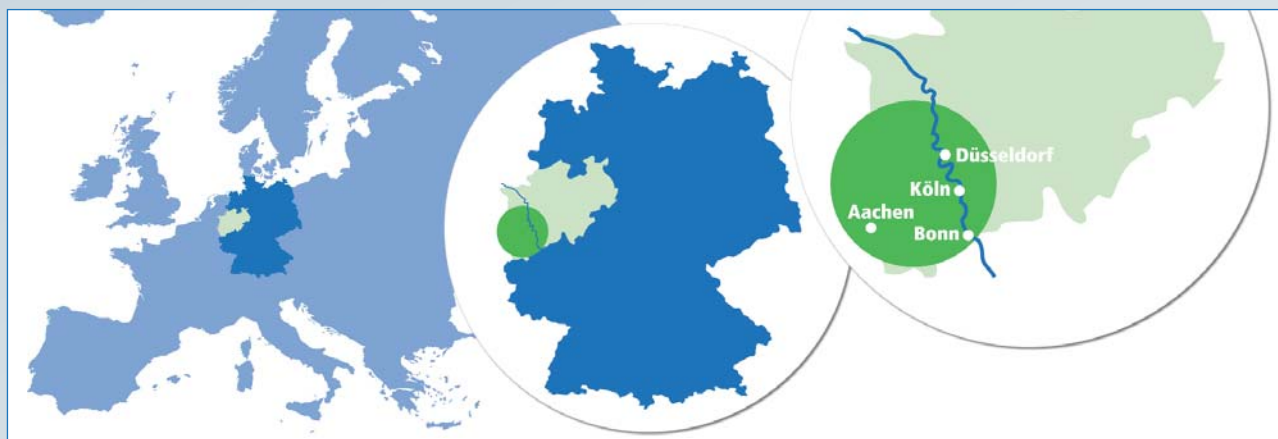


Firmen, die auf dem Gebiet der Proteinexpression tätig sind oder Technologien dazu anbieten

Firma	Sitz	Fachgebiet
Artes Biotechnology GmbH	Langenfeld	Rekombinante Expressionstechnologien, Hansenula Plattformtechnologie
Autodisplay Biotech GmbH	Düsseldorf	Oberflächenexpression, Autodisplay-Technologie
Bayer HealthCare AG	LEV/ME/W	Biopharmazeutische Entwicklung und Produktion
BBT Biotech GmbH	Baesweiler	Prozessentwicklung und GMP-Produktion von Mikroorganismen und Proteinen
Celonic GmbH	Jülich	Kultivierung eukaryontischer Zelllinien, Prozessentwicklung und GMP-Produktion von Biopharmazeutika
CEVEC Pharmaceuticals GmbH	Köln	Humane Amniocyten-Technologie zur Biopharmazeutika-Produktion (CAP-Zelllinien)
Direvo AG	Köln	Enzymentwicklung durch gerichtete Evolution und NBE-Technologie, industrielle und pharmazeutische Biotechnologie
Evocatal GmbH	Düsseldorf	Enzymentwicklung für die chemische und pharmazeutische Industrie
Henkel AG & Co. KGaA	Düsseldorf	Enzymtechnologie in Forschung und Produktion
m2p-labs GmbH	Aachen	Prozessentwicklung für Zellkultur und Mikrobiologie, Miniaturisierung
Miltenyi Biotec GmbH	Berg.-Gladb.	Prozessentwicklung und cGMP Contract Manufacturing für biopharmazeutische Entwicklungen und Produktionen
NewLab BioQuality AG	Erkrath	Qualitätskontrollanalytik für die biopharmazeutische Produktion und Produkte
PharmedArtis GmbH	Aachen	Entwicklung und Herstellung rekombinanter Proteine, Stämme u. Expressionsplattformen
Phytowelt Greentechnologies GmbH	Nettetal	Nutzung und Entwicklung pflanzlicher Metabolite und Enzyme
Qiagen GmbH	Hilden	Kit zum Nachweis von Proteinexpression im Labormaßstab
Rhein Biotech GmbH [Dynavax Europe]	Düsseldorf	Entwicklung und Herstellung rekombinanter Impfstoffe
X-Zyme GmbH	Düsseldorf	Entwicklung u. Produktion enantioselektiver Enzyme u. Produkte, Oxidoreduktasen

BioRiver e. V. – das unternehmergetriebene Netzwerk

BioRiver ist die unabhängige Branchenvertretung der Life Sciences im Rheinland und wird mit etwa 90 Mitgliedern durch die Akteure in der Bio-Region Rheinland getragen. BioRiver hat seit der Gründung 2004 die Vernetzung der Region erfolgreich vorangetrieben. Als Plattform für den intensiven Austausch zwischen Wirtschaft, Wissenschaft, Investoren und Politik hat BioRiver den Aufschwung der Biotechnologie im Rheinland maßgeblich mit unterstützen können. ■



Impressum

BioRiver – Life Science im Rheinland e.V.
Martin Kretschmer, Geschäftsführer
Merowinger Platz 1a | 40225 Düsseldorf
fon: +49 (0) 211 316 0610
fax: +49 (0) 211 339 8159
info@bioriver.de | www.bioriver.de

Zum guten Schluß

Ausführlichere Informationen zum Thema Proteinexpression und Aktuelles finden Sie auf unserer Seite: www.bioriver.de

Bildquelle

Artes Biotechnology GmbH und Celonic GmbH.



Über die Kunst, Proteine zu produzieren

Die Herstellung rekombinanter Proteine ist Kunst und Wissenschaft zugleich. Jedes Protein verhält sich unterschiedlich und benötigt besondere Bedingungen, unter welchen man es produzieren kann. Mikroorganismen wie Bakterien oder Hefen werden seit Beginn der Entwicklung der Gentechnik für die Herstellung von Fremdproteinen – wie beispielsweise Impfstoffe, Hormone oder Antikörper – genutzt.

Experten am „BioRiver“ – von der Forschung bis zum globalen Unternehmen

In der BioRiver-Region hat sich in den letzten Jahrzehnten eine beachtliche Expertise auf dem Gebiet der Proteinexpression entwickelt. Herausragende Forschungseinrichtungen, innovative Ausgründungen und globale Unternehmen der Chemie- und Pharmaindustrie bieten ideale Voraussetzungen für die hohe Kompetenz und den wirtschaftlichen Erfolg bei der Erforschung und Herstellung von Proteinen im Rheinland.



Die DIREVO Biotech AG mit Sitz in Köln entwickelt verbesserte und maßgeschneiderte Proteine für Pharma und Industrie. Durch „Directed Evolution“ werden vorhandene Proteine optimiert und mit Hilfe der NBE-Technologie ist die Herstellung völlig neuer Proteine möglich.



Unter dem Schlagwort „evolving biocatalysis“ entwickelt die evocatal GmbH – eine Ausgründung aus dem Institut für Enzymtechnologie der Universität Düsseldorf (HHU) – neue, maßgeschneiderte Enzyme für den Einsatz zur Herstellung komplexer niedermolekularer Verbindungen in der chemischen und pharmazeutischen Industrie.



Rhein Biotech [Dynavax Eur.] aus Düsseldorf ist international durch seine Impfstoffentwicklung bekannt und ist führend in der Herstellung rekombinanter Proteine. Rhein Biotech hat dafür die Plattform Hansenula polymorpha Hefeexpressionstech-

nologie entwickelt, die speziell für diesen Bereich der Proteinproduktion mittlerweile den Industriestandard darstellt.



Die Firma X-Zyme, ebenfalls eine Ausgründung aus dem Institut für Enzymtechnologie der HHU Düsseldorf, bietet umfangreiche Expertisen bei der Entwicklung von Enzymen und enzymatischen Prozessen. Die Firma befasst sich besonders mit der enzymatischen Entwicklung chiraler Produkte, dem Screening enantioselektiver Biokatalysatoren und der Produktion chiraler Produkte im kg-Bereich.



m2p-labs ist ein Spin-off der RWTH Aachen mit Schwerpunkten in der Entwicklung neuer Technologien und Dienstleistungen im Bereich des zellulären Screenings und der Bioprozessentwicklung. Erfolgreich auf den Markt gebracht wurde ein einzigartiges Miniatur-Bioreaktor-System für das High Content Screening. ■

Herstellung rekombinanter Proteine

Ein Mikroorganismus benötigt eine Bauanleitung – ein Gen –, um ein fremdes Protein wie beispielsweise Insulin zu produzieren. Das Gen allein nützt allerdings wenig. Deshalb bringt man das Insulin-Gen vorher in einen Vektor, der alle wichtigen Informationen enthält, damit das Gen abgelesen werden kann. Der Vektor mit dem integrierten Insulin-Gen wird dann in die Zellen eingebracht (Transformation). Die Zellen vermehren sich im Nährmedium, das Insulin-Gen wird daraufhin abgelesen (Transkription), das Protein wird hergestellt (Translation) und kann dann über verschiedene Verfahren aufgereinigt werden. Das Bakterium Escherichia coli war der erste Organismus, welchen man für die rekombinante Produktion von Proteinen eingesetzt hat. ■

Proteinexpression in der pharmazeutischen Industrie: Umsatz gentechnisch hergestellter Arzneimittel im deutschen Apothekenmarkt (in Millionen Euro).

	2002	2006
Insuline	582,6	761,7
Hormone (ohne Insuline)	181,4	185,7
Interferone	343,2	493,1
Enzyme	31,3	59,6
Monoklonale Antikörper	55,2	238,8
Impfantigene	228,3	189,6
Weitere Proteine	272,9	449,6
Insgesamt	1.695,0	2.379,0

Quelle: VFA (2007)

www.bioriver.de

■ ■ ■ ARTES Biotechnology – von Beginn an schwarze Zahlen

Die ARTES Biotechnology GmbH wurde im Mai 2002 als Management Buy-Out der Rhein Biotech GmbH gegründet und verfügt somit über 20 Jahre Erfahrung in der rekombinanten Proteinherstellung speziell in Hefesystemen. Als Dienstleister bietet das Unternehmen die Entwicklung von optimierten Zelllinien und Prozessen auf Basis geschützter Systeme an – allen voran die beiden Hefestämme *Hansenula polymorpha* und *Arxula adeninivorans*. Neben Stammerzeugung und Stammoptimierung werden Fermentations- und Downstreamentwicklung, Proteinanalytik und genomische Charakterisierung durchgeführt.

Am weltweiten Markt etabliert

Mit der *Hansenula*-Technologie bietet ARTES eine auf dem weltweiten Markt etablierte und zuverlässige Technologie an. Eine Schlüsselposition nimmt ARTES insbesondere in der Optimierung der Proteinsekretion ein – denn oft stellt gerade die Sezernierung des gewünschten Proteins ein großes Problem dar.

Profitabel aus eigener Kraft

Seit ihrer Gründung ist die ARTES GmbH profitabel und erwirtschaftete im letzten Geschäftsjahr eine Umsatzsteigerung von 50 %. Insgesamt ist das Unternehmen wirtschaftlich unabhängig und wächst somit aus eigener Kraft. Mittlerweile beschäftigt die ARTES 20 Wissenschaftler und technische Assistenten. ARTES verfügt an ihrem Sitz in Langenfeld über eine 850 qm S1 Anlage und findet hier alle Möglichkeiten für weitere erfolgreiche Forschung und Entwicklung. ■



Beispiele für erfolgreiche Prozessentwicklungen auf Basis der *Hansenula*-Technologie:
Gelatine, Hepatitis B-Impfstoffe, Hexose Oxidase, Hirudin, Insulin, Interferon α 2a, Lipase, Phytase, Protease-Inhibitor Elafina

Interview mit Dr. Michael Piontek, Geschäftsführer ARTES Biotechnology

1. Was ist das Besondere an der Hefetechnologie *Hansenula polymorpha*?

Wir verfügen über äußerst stabile Produktionsstämme, die auch mehrere Expressionskassetten in hohen Kopienzahlen tragen. Diese bilden die Basis für eine zuverlässige und kostengünstige Produktion von Proteinen für Pharma- und nonPharma-Anwendungen. Gleichzeitig bieten wir unseren Kunden die Erfahrung in der Entwicklung dieser Technologie und alle geschützten Elemente aus einer Hand an.

2. Welche neuen Projekte treibt ARTES voran?

Neben der kontinuierlichen Optimierung der Sekretion in Hefe arbeiten wir vorrangig an der Weiterentwicklung einer alternativen Hefetechnologie – *Arxula adeninivorans*. Dieses System wurde am IPK in Gatersleben von Prof. G. Kunze entwickelt und wird exklusiv von der ARTES vermarktet. Zurzeit erfolgt außerdem der Ausbau der Prozessentwicklung für die Bereiche Fermentation und Downstream Processing.

3. Welche Vorteile bietet die BioRiver-Region für ARTES?
Durch die unmittelbare Nachbarschaft zu den Universitäten, KMUs und der Großindustrie im Rheinland ergibt sich die Möglichkeit zu häufigeren, direkten Austausch mit den beteiligten Personen. Hierdurch entwickeln sich Kooperationen bei technologischen Fragen wie z.B. mit der bitop und der m2p-Labs, aber natürlich auch konkrete Aufträge für die ARTES. ■

■ ■ ■ Celonic – besser mit SEFEX und CEMAX

Auf zehn Jahre Erfahrung in der Kultivierung eukaryontischer Zellen kann die Celonic GmbH zurückblicken, die 1998 als Spin-off des Forschungszentrums Jülich gegründet wurde und mittlerweile etwa 20 Mitarbeiter am Firmenstandort in Jülich beschäftigt. Das nach ISO 9001:2000 zertifizierte Unternehmen bietet umfassende Dienstleistungen im Bereich der Prozessentwicklung und GMP-Produktion von Biopharmazeutika an.

Sichere Zellen in kürzerer Zeit

Große Beachtung hat Celonic durch ihre serumfreie Kultivierungstechnologie SEFEX (serum free cloning and expression) erlangt. SEFEX erlaubt eine vereinfachte und damit schnellere Generierung von Zelllinien für die Herstellung biopharmazeutischer Proteine. Eine dreimonatige Zeitersparnis bei gleichzeitiger Risikominderung gegenüber herkömmlichen Technologien bietet deutliche Wettbewerbsvorteile und gewährt Celonic hervorragende Zukunftsaussichten.

Neues Produkt im Markt - Doppelt Zeit gespart

Derzeit bringt die Celonic eine weitere Technologie auf den Markt, welche die heute üblichen Verfahren zur Entwicklung von Produktionszelllinien dramatisch verändern wird: die CEMAX-Technologie (cellular meganuclease assisted high expression). Diese Technologie führt die für das ge-

wünschte Produkt codierende DNA zielgerichtet in die Ausgangszellen ein. Auf diese Weise wird nicht nur die Anzahl der untersuchten Zellen von einigen Tausend auf wenige Dutzend reduziert, sondern es werden auch die regulatorisch geforderte Stabilität und hohe Produktivität der Zelle im Vorfeld garantiert. Die Entwicklungszeit verkürzt sich von ca. sechs bis neun auf rund zwei Monate. Die CEMAX-Technologie ist mit der SEFEX-Technologie kombinierbar und ermöglicht somit doppelte Zeitersparnis.

Expansion rheinaufwärts

Auch weiter rheinaufwärts hat sich die Celonic einen Namen gemacht. Am zweiten Firmensitz in Basel findet mit 20 Mitarbeitern die GMP-Produktion der Biopharmazeutika statt, während am Standort Jülich neben den genannten Projekten und Prozessentwicklungen die GLP-Analytik entwickelt wird. ■

■ ■ ■ Über die Wissenschaft, Proteine zu produzieren

Die Technologie, die die Produktion rekombinanter Proteine und anderer organischer Verbindungen in Mikroorganismen ermöglicht, hat sich in den letzten Jahrzehnten rasant entwickelt. 1950 produzierten Pilzzellen gerade 6 mg Penicillin pro Liter – heute schaffen die effizientesten Stämme das Zehntausendfache.

Vorreiter in Deutschland

Das Forschungszentrum Jülich war von Beginn an Vorreiter in der biotechnologischen Forschung Deutschlands. Bereits 1977 ging aus dem Institut für Botanik und Mikrobiologie das Institut für Biotechnologie (IBT) hervor.

Im Jahr 2007 wurde am Forschungszentrum Jülich das Zentrum für Mikrobielle Biotechnologie (ZMB) neu gegründet, dem das IBT-1 und IBT-2 des FZ Jülich, sowie die Institute für Molekulare Enzymtechnologie (IMET) und für Bioorganische Chemie (IBOC) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf angehören. Das komplette Methodenspektrum der modernen mikrobiellen Biotechnologie wie Transcriptomics, Proteomics, Metabolomics, Metagenomics und gerichtete Evolution wird hier angewendet, um neue Biokatalysatoren bereitzustellen. Aufbauend auf dieser Grundlagenforschung werden nachhaltige Produktionsverfahren für neue Wirkstoffe, Feinchemikalien oder Grundsubstanzen der chemischen Industrie entwickelt.

Forschung und Lehre verbinden

Besonders hervorzuheben ist die Vernetzung von biotechnologischer Forschung und Lehre in Jülich. Die jeweiligen Institutsleiter des ZMB sind gleichzeitig auf Lehrstühle der Universitäten Düsseldorf und Bonn berufen. Auch das Institut für Verfahrenstechnik der RWTH Aachen unter der Leitung von Prof. Dr.-Ing. Jochen Büchs investiert in Nachwuchswissenschaftler. Der Forschungsschwerpunkt liegt hier hauptsächlich im Ausbau neuer Methoden und Techniken für die Entwicklung von innovativen biotechnologischen Produktionsprozessen.

Ebenfalls in Aachen ansässig ist das Fraunhofer Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie (Fhg IME), das sich unter anderem mit der Entwicklung von Pflanzenzellkulturen als industriell einsetzbare Expressionssysteme beschäftigt. ■

■ ■ ■ Die Nadel im Heuhaufen

„Enzyme mit neuen Eigenschaften zu identifizieren, ist oftmals ebenso schwierig wie die sprichwörtliche Stecknadel im Heuhaufen zu finden“, so Prof. Dr. Karl-Erich Jaeger, Leiter des IMET. Ist solch ein neuer Biokatalysator gefunden, muss er erstmal in ausreichender Menge hergestellt werden. Oft ist die Produktion von Fremdproteinen problematisch, da dieser Prozess für die Zelle eine außerordentliche Stresssituation bedeutet. Daher entwickelt das IMET neue Expressionssysteme und Wirtsstämme, um bisher schlecht oder gar nicht exprimierbare Enzyme für die biotechnologische Nutzung bereitstellen zu können. In Zusammenarbeit mit der Firma evocat GmbH in Düsseldorf, einem Spin-off des IMET, werden eine Chaperon-Toolbox und eine Signalsequenz-Toolbox entwickelt, um sowohl die Effizienz der Faltung exprimierter Proteine wie auch deren Sekretion zu optimieren.

www.bioriver.de

Durch fermentative Prozesse gewonnene Produkte der Weißen Biotechnologie

Produkt	Produktion t/a	Preis €/kg	Marktwert Mio €	Hauptanwendung
Bioethanol	>18.500.000	0,4		Lösungsmittel, Grundchemikalie, Energieträger
L-Glutamat	1.500.000	1,20	1.800	Geschmacksverstärker
Zitronensäure	1.000.000	0,8	800	Medizin, Lebensmittel, Metall, Waschmittel
L-Lysin	700.000	2	1.400	Futtermittelzusatz
Vitamin C	80.000	8	640	Lebensmittel, Futtermittel
Penicilline	45.000	300	13.500	Medizin, Futtermittelzusatz
Cephalosporine	30.000			Medizin, Futtermittelzusatz
Enzyme (gesamt)			1.830	Waschmittel, Proteasen, Stärkeabbau

Quelle: Positionspapier zur weißen Biotechnologie der DECHEMA e.V., Tabelle 5
DIB Biotechnologie-Statistik 2007

