

## Gelbe Biotechnologie

# Insekten halten Einzug in die Industrie

Aaskäfer der Gattung Totengräber (*Nicrophorus*) stellen aus toten Mäusen und anderen Kadavern einen haltbaren Fleischklops her, der selbst im feuchten Waldboden nicht verschimmelt. Welche natürlichen Konservierungsmittel sie dabei ausscheiden, untersucht Andreas Vilcinskas, Professor für angewandte Insektenkunde von der Universität Gießen. „Vielleicht könnte man die Substanzen in der Lebensmittelindustrie nutzen“, sagt er. Das mag wenig appetitlich klingen, aber Vilcinskas verweist auf das Insektenprodukt Honig: „Gegen die Verwendung von Substanzen aus Bienen hätte auch niemand etwas.“ Vilcinskas baut in Gießen gerade die Fraunhofer-Projektgruppe Bioressourcen auf, die sich auf Insekten-Biotechnologie fokussiert und zunächst als Außenstelle des Fraunhofer-Instituts für Molekularbiologie und angewandte Ökologie betrieben wird (siehe Interview im Kasten). Das Land Hessen hat eine Anschubfinanzierung von vier Millionen Euro gewährt.

### Erst wenige Produkte der Insekten-Biotechnologie auf dem Markt

■ An Untersuchungsobjekten mangelt es der Insekten-Biotechnologie nicht: Mit etwa einer Million bekannten Arten bilden Insekten die umfangreichste Klasse im Tier- und Pflanzenreich. Doch im Gegensatz zu Inhaltsstoffen aus Pflanzen werden Moleküle aus Insekten bislang kaum industriell hergestellt. Eins der wenigen Beispiele ist das Enzym Serratiopeptidase, eine Protease, mit der der Seidenspinner (*Bombyx mori*) vor dem Schlüpfen seinen Kokon auflöst. Das US-amerikanische Unternehmen Sedona Labs und Insect Biotech aus Südkorea vertreiben das Enzym als alternatives Heilmittel. Der Stoff, der Seidenproteine auflöst, beseitigt auch Gefäßablagerungen, heißt es. Anerkannte klinische Studien stehen allerdings noch aus.

Das Hauptprodukt der südkoreanischen Insect Biotech, eine Protease namens Arazyyme (Ara von *Araneae* für Webspinnen), stammt nicht aus einem Insekt, sondern aus dem Darm der Seidenspinne *Nephila clavata*. Das Enzym, mit dem die Spinne ihre Beute auflöst, setzt Insect Biotech unter anderem in Gesichtspeelings und Fußcremes gegen verhornte Haut ein. Außerdem wird der Substanz eine entzündungshemmende und antimikrobielle Wirkung zugeschrieben. Sowohl Serratiopeptidase als auch das Spinnen-Enzym werden ursprünglich im Darm der Tiere von symbiontischen Mikroorganismen produziert.

Die Idee, neue Pharmawirkstoffe aus Insekten zu isolieren, hatten auch das französische Unternehmen Entomed, gegründet 1999, sowie die drei Jahre später gegründete australische Entocism, die heute beide nicht mehr existieren. Die Entomed-Forscher hatten bereits tausende Insekten-Extrakte aus aller Welt auf Wirkstoffe gegen Krebs, Rheuma, Infektionskrankheiten und viele weitere Leiden durchsucht und einige viel versprechende Substanzen isoliert. Doch für die klinischen Tests fanden sie keinen Geldgeber. „Die Erwartungen waren zu hoch“, urteilt Vilcinskas, der die Chance der Insekten-Biotechnologie eher in Nischenanwendungen sieht. Man könne nicht eine Million Arten screenen, fügt er an und begibt sich daher mit der Brille eines Evolutionsbiologen auf die Suche nach Molekülen mit besonderen Eigenschaften: Was leistet ein bestimmtes Insekt oder wo lebt es? Welche molekularen Werkzeuge hat es dafür entwickelt und wie lassen sich diese industriell nutzen?

### Moleküle statt Maden

Die Larve der Mistbiene (*Eristalis tenax*) etwa kann als einzig bekanntes Tier in Gülle und Jauche leben; die vielen krankmachenden Bakterien darin stören sie nicht. Sie müsse ein Top-Immunsystem besitzen, folgert Vilcinskas, und könnte daher eine Quelle für neue Antibiotika sein, gegen die es noch keine Resistenzen gibt. Wundheilende Substanzen wiederum suchen die Gießener Wissen-

schaftler in Maden, die schon in der Antike bei schwer heilenden Wunden eingesetzt wurden. Bestimmte Fliegenlarven sondern antimikrobielle Sekrete ab, die totes Gewebe abbauen und so die Heilung beschleunigen. Das Unternehmen BioMonde in Barsbüttel bei Hamburg produziert Larven der Goldfliege (*Lucilia sericata*) für klinische Anwendungen und verpackt sie in eine Art Teebeutel, doch unangenehme Assoziationen weckt die Madenbehandlung trotzdem. Insekten-Biotechnologen wollen jene Fliegengene, die für die Heilsubstanzen kodieren, nun isolieren, um die Wirkstoffe biotechnisch herzustellen.

Für die Entschlüsselung der Wirkstoff-Gene verwenden Vilcinskas und seine Kollegen vergleichende Genom- und Proteomanalysen. Dafür injizieren sie den Insekten Bakterien-suspensionen, die das Immunsystem der Tiere aktivieren und bestimmte Gene hochregulieren. Anschließend isolieren sie die m-RNA der Insekten und vergleichen sie mit der m-RNA von nicht behandelten Kontrolltieren. Anhand dieser Transkriptomanalyse erkennen sie, welche Gene durch das Spritzen der Bakterien-suspension angeschaltet wurden. Daneben helfen vergleichende gelelektrophoretische Peptid- und Proteinanalysen der Insekten-Extrakte bei Wirkstoff-Suche.

### Schmetterlingszellen im Fermenter

Sind die Gene identifiziert, müssen sie in industriell kultivierbare Zellen überführt werden. Für die großtechnische Fermentation eignen sich – je nach herzustellender Substanz – neben etablierten Bakterien-, Hefe- oder Säugerzellen auch Insektenzellen. Mit letzteren lassen sich übrigens nicht nur insekteneigene Moleküle herstellen. Das amerikanische Unternehmen Protein Sciences Corporation etwa produziert mit einer Zelllinie des Nachtfalters *Spodoptera frugiperda* unter anderem Impfstoffe gegen Schweinegrippe, die gerade klinisch getestet werden. Auch das ist Insekten-Biotechnologie. Insektenzellen wurden bislang kaum als Expressionssysteme benutzt, doch jetzt erkennt die Industrie ihre Vorteile: Insektenzellen wachsen schneller als Säugerzellen und sind nicht so anspruchsvoll. Da sie ohne Kälberserum kultiviert werden, besteht keine Gefahr einer BSE-Infektion. Außerdem werden für das Einschleusen

der fremden Gene in die Insektenzellen Baculoviren verwendet, die ungefährlich für den Menschen sind, da sie sich nur in Gliederfüßern vermehren. Das erhöht die Biosicherheit und erleichtert die Reinigung der Fermentationsprodukte.

Alternativ zu Zellkulturen lassen sich ganze Insekten für die Produktion verwenden. Japanische Forscher des Chemie- und Pharmaunternehmens Toray Industries haben Seidenspinner gentechnisch so verändert, dass die Raupen über ihre Spinndrüsen Interferone, Wirkstoffe gegen Viren und Krebs, ausscheiden.

### Motten und Käfer als Versuchstiere

Auch am Einsatz von Insekten als Versuchstiere in der Pharmaforschung wird bereits gearbeitet. „Die Pharmaindustrie könnte viel Zeit und Geld sparen, wenn sie ihre Tests mit Mäusen und Kaninchen teilweise auf Insekten umstellt“, glaubt Vilcinskis, denn die strengen Auflagen des deutschen Tierschutzgesetzes betreffen vorrangig Wirbeltiere. Als Testorganismus bieten sich die Larven der Großen Wachsmotte (*Galleria mellonella*) an. Selbst hochrangige Fachjournale veröffentlichen mittlerweile medizinische Studien mit dieser Motte – das war vor Jahren noch undenkbar. Vorteil der Wachsmottenlarven ist, dass sie sich im Gegensatz zum gängigen Modellorganismus *Drosophila melanogaster* an 37 Grad Celsius anpassen. Das Genom der Wachsmotte ist allerdings noch nicht vollständig bekannt.

Sogar Lebensmittel könnten zukünftig an Insekten getestet werden. Ideal eignet sich dafür der Rotbraune Reismehlkäfer (*Tribolium castaneum*), der erste Käfer, dessen Gene vollständig entschlüsselt sind. Der Reismehlkäfer frisst Getreide und viele andere Lebensmittel, von denen sich auch der Mensch ernährt. Da er jährlich 12 bis 13 Gene-

## „Die Raupe als Bioreaktor wäre in Deutschland nicht akzeptabel.“

### Drei Fragen an Andreas Vilcinskis

#### *Warum bezeichnen Sie Insekten-Biotechnologie als gelbe Biotechnologie?*

Erstens ist die Hämolymphe, die Körperflüssigkeit, vieler Insekten gelb. Zweitens steht Gelb für Asien, wo Insekten schon seit 5000 Jahren einen tollen Stoff – nämlich Seide – produzieren und daher traditionell positiv besetzt sind. Gentechnisch veränderte Raupen als Bioreaktor, die spezielle Seiden oder Wunschpeptide herstellen, wären doch in Deutschland gar nicht akzeptabel. In Asien wird mit einem viel größeren Aufwand für die Insekten-Biotechnologie geworben.

#### *Die jüngst gegründete Fraunhofer-Projektgruppe Bioressourcen soll mittelfristig in ein eigenständiges Fraunhofer-Institut umgewandelt werden. Gibt es schon detaillierte Vorstellungen?*

Es gibt einen Sieben-Jahres-Plan, aber ob wir es schaffen, in dieser Zeit ein Institut aufzubauen, kann ich noch nicht sagen. Ich muss jetzt Industriepartner und neue Mitarbeiter suchen. Und da sich die Insekten-Biotechnologie noch nicht etabliert hat, ist es gar nicht so einfach, gute Leute zu finden.

Zumal ich gerade diejenigen brauche, die etwas beherrschen, das ich nicht kann. Ein Post-Doc in der Fraunhofer-Gruppe etwa ist Mikrobiologe und beschäftigt sich ausschließlich mit symbiontischen Mikroorganismen. Bakterien und Pilze aus Insekten zu isolieren und zu kultivieren ist nicht trivial.

#### *Wann rechnen Sie mit ersten kommerziellen Produkten?*

Bei medizinischen Wirkstoffen wird es wegen der klinischen Tests mindestens noch zehn Jahre dauern. In der weißen Biotechnologie, also zum Beispiel bei neuen Enzymen für die Gewinnung von Biotreibstoffen, kann es sehr schnell gehen. Oder ein Beispiel aus der grünen Biotechnologie: Wir haben ein Insektenpeptid in Gerste eingebracht, das die Gerste gegen alle phytopathogenen Pilze resistent macht, aber die symbiontischen Pilze schont. Damit könnte man im Prinzip pilzresistente Pflanzen auf den Markt bringen. In Deutschland ist das aber nicht so einfach, und wir wollen hier nicht unbedingt die ganze Feldforschung durchführen.

rationen bildet, lassen sich an ihm sogar Langzeitwirkungen von gentechnisch veränderten Nahrungsmitteln messen. Aus einem Schädling, der uns Nahrungsmittelvorräte wegfrisst, könnte ein Nützling der Lebensmittelindustrie werden, ein schnelles, billiges Testsystem. (un, gpa) ■



**Andreas Vilcinskis** ist Professor für Angewandte Entomologie an der Universität Gießen und Leiter der kürzlich in Gießen gegründeten Fraunhofer-Projektgruppe Bioressourcen.