

Pharmland – illusion eller mulighed?

Skal Danmarks landbrugsarealer i fremtiden stadig bruges til produktion af bulkprodukter eller er tiden inde til at landbruget omstiller sig til dyrkning af nicheafgrøder til produktion af specialkemikalier, medicinske stoffer og andre højværdiprodukter? Men er vi i stand til at udvikle planter eller produkter som er konkurrencedygtige på det globale marked?

Af Lars Porskjær Christensen, Kai Grevsen og Martin Jensen, Aarhus Universitet, Det Jordbrugsvidenskabelige Fakultet (DJF), Forskningscenter Årlev



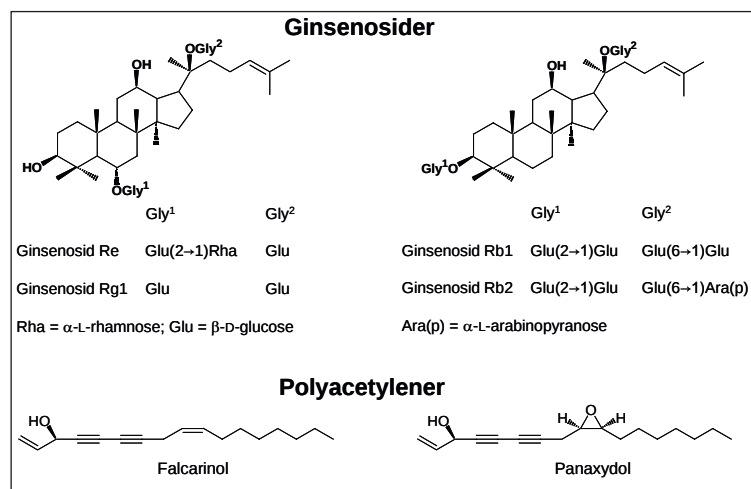
Figur 1. Dansk dyrkede 7-årige ginsengrødder varierer meget i størrelse og form.

Hvis dansk landbrug fastholder sin produktion af bulkprodukter som korn, majs og raps vil man på længere sigt, ikke mindst på grund af de høje produktionsomkostninger, komme under hårdt pres fra det globale marked. Dansk landbrug og gartneri bør derfor i fremtiden fokusere mere på nicheafgrøder til fremstilling af højværdiprodukter som f.eks. specialkemikalier, medicinske stoffer og sunder vegetabiliske fødevarer. Sådanne produkter, karakteriseret ved f.eks. dokumenteret effekt over for alvorlige sygdomme, herunder livsstilssygdomme, indbygget viden om optimale dyrkningsforhold, sortvalg, sporbarhed, og forarbejdning, vil på sigt kunne indbringe en pris, der langt overstiger etableringsomkostninger og drift. De vil desuden i visse tilfælde være unikke og uden reel konkurrence fra det globale marked. Spørgsmålet er, om det er realistisk og muligt at producere højværdiprodukter, der enten er unikke eller som i kvalitet adskiller sig fra dem, der produceres på det globale marked, og om det er muligt, at Danmark kan blive et kommende »Pharmland«. I det følgende beskrives konkrete eksempler på mulige danske nicheafgrøder, som måske kan give et svar på dette spørgsmål.

Ginseng – en eftertragtet medicinplante

Ginsengrødder (figur 1) bliver anvendt i den traditionelle medicin i Asien og Nordamerika mod diabetes, hjertekarsygdomme, kræft, inflammation og generelt som et middel til at øge kroppens modstandskraft mod sygdomme (immunstimulerende). Desuden betragtes

ginseng som et »adaptogen«, der bl.a. modvirker stress og forøger koncentrationsevnen [1,2]. Ginsengs sundhedsfremmende egenskaber er til dels blevet dokumenteret i prækliniske og/eller kliniske studier [3], og det er en af de mest eftertragtede og solgte medicinplanter i verden. Ginsengrøddernes medicinske egenskaber bliver ofte forbundet med plantens indhold af ginsenosider (dammaran saponiner) og polyacetylenere, hvilket også er blevet dokumenteret i talrige videnskabelige undersøgelser. De forskellige ginsengarters ginsenosid- og polyacetylenprofil varierer, men i amerikansk ginseng (*Panax quinquefolium*) er det ginsenosidet Re og ginsenosider af Rg- og Rb-serien samt polyacetylenerne falcarinol og panaxydol (figur 2), der hovedsageligt er ansvarlige for den helbredsgavnige virkning af denne type ginseng [1, 4]. ►



Figur 2. Eksempler på bioaktive ginsenosider og polyacetylenere i ginseng.

www.pumpegruppen.dk Tlf. +45 45 93 71 00
Fax +45 45 93 47 55

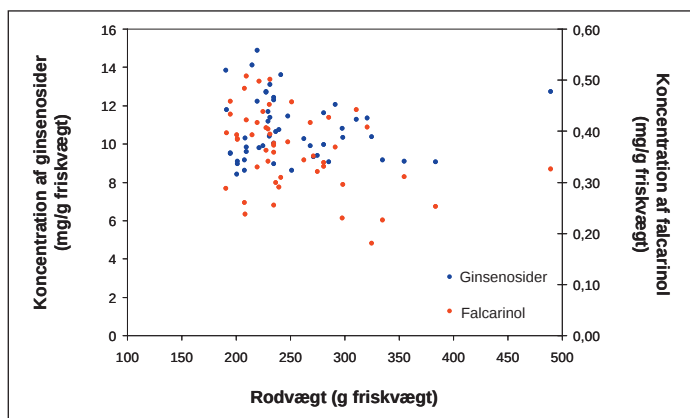


info@pumpegruppen.dk

Velkommen i familien

PUMPEGRUPPEN A/S byder Alldos velkommen i Grundfos familien og introducerer samtidig 2 nye modeller i den velkendte DIGITAL DOSING-serie. GRUNDFOS ALLDOS dækker nu hele området 0,002-3000l/h, og 2-200 bar.

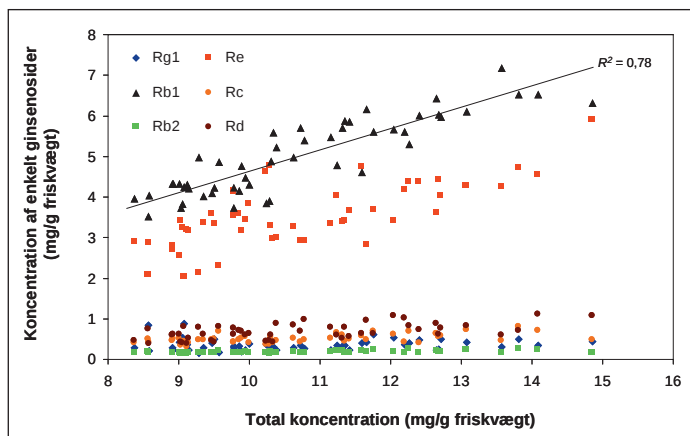
PUMPE
GRUPPEN A/S



Figur 3. Totalkoncentration af ginsenosider og polyacetylenen falcarinol ift. friskvægten af 50 selekterede rødder. Da koncentration af potentielle bioaktive indholdsstoffer ikke korrelerer med friskvægten af rødderne, er det muligt at selekttere større rødder uden at kvaliteten forringes.

Skal danske avlere kunne konkurrere med de traditionelle ginsengdyrkende lande i Asien og Nordamerika, er det nødvendigt at skabe fordele i Danmark. Fordele kan f.eks. bestå af dyrkningsteknologiske mere avancerede og mere effektive metoder, hurtigere implementering af ny viden, og ikke mindst dyrkning af mere højtydende plantemateriale af en bedre og mere defineret kvalitet.

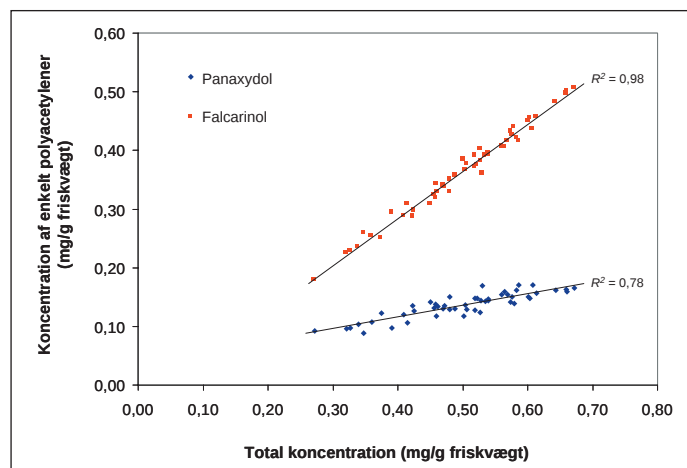
Ved DJF, Forskningscenter Årsløv er en selektion af amerikansk ginseng startet allerede i 2000 mhp. at undersøge, hvorvidt det er muligt at producere ginsengrødder i Danmark med højere udbytter og indhold af bioaktive stoffer sammenlignet med lande i Asien og Nordamerika. I foråret 2005 blev der gravet ginsengrødder op, der stammede fra de 10% største 1-årige rødder udplantet i 2000. De 50 allerstørste rødder af disse 10%, der repræsenterer de 0,5% største rødder af en oprindelig po-



Figur 4. Korrelationer mellem koncentrationer af enkelt ginsenosider og totalkoncentration af ginsenosider i enkelt rødder.

pulation på over 11.000 1-årige planter blev udvalgt til analyse for ginsenosider og polyacetylen. Som det ses på figur 3 er der stort set ingen sammenhæng mellem koncentration af aktivstoffer og rodstørrelse. Dette betyder, at man kan selekttere for store rødder (højere høstudbytter) uden at risikere en mindre koncentration af indholdsstoffer. Spredningen i koncentrationerne i figur 3 er meget stor, ca. en faktor 2–2,5 ved samme rodvægt, og der er derfor stor mulighed for selektion af store rødder med højt indhold af aktivstoffer. Da rodvægten også varierer fra ca. 200 g til næsten 500 g i denne undersøgelse, er der altså mulighed for at selekttere meget store rødder til videre avl og selektion. Kombineres de største rødder med de højeste koncentrationer af indholdsstoffer kan der teoretisk blive tale om en 4–6-dobling af udbyttet af aktivstoffer pr. plante i de bedste planter, forudsat at planterne klones eller formeres vegetativt.

Ser vi lidt nærmere på de enkelte ginsenosider, så er det primært ginsenosiderne Rb1 og Re, der øges i de rødder, der har stærkt øget totalindhold af ginsenosider. De øvrige ginsenosider ligger ret konstant og meget lavt i koncentration (figur 4). Dette betyder, at man principielt kan nøjes med at måle koncentrationen af Rb1 og Re i forbindelse med søgningen efter rødder med højere koncentrationer, hvilket vil lette arbejdet og dermed prisen for sådanne selektionsanalyser. Tilsvarende kan man nøjes med at analysere for enten falcarinol eller panaxydol, da koncentrationen af de to poly-



Figur 5. Korrelation mellem falcarinol og panaxydol ift. totalkoncentrationen af polyacetylen.

acetylen begge stiger lineært ift. totalkoncentrationen (figur 5). Resultaterne fra projektet har vist, at man kan opnå høstudbytter > 16 tons friske rødder/ha, således at udbytterne overstiger dem, man typisk opnår i ginsengproducerende lande. Dertil kommer at der kan opnås højere koncentrationer af aktivstoffer i rødderne ved en målrettet selektion. Dette betyder, at med en videre selektion og forædlingsindsats kan der frembringes højtydende ginsengplanter af en meget høj kvalitet og dermed skabes et grundlag for en dansk nicheproduktion af ginseng.

Kinesisk malurt – en plante med mange muligheder

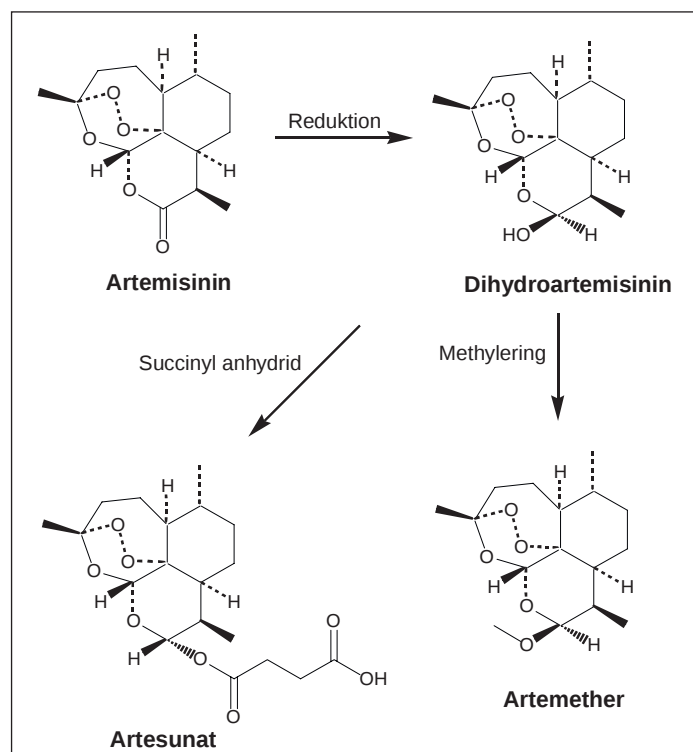
Kinesisk malurt (*Artemisia annua*) (figur 6) har været brugt som medicinplante i Kina i mere end 2000 år, hvor den bl.a. har været anvendt mod malaria. Malaria er stadig en meget alvorlig sygdom i mange tropiske lande, og den berører ca. 500 mio. mennesker pr. år, hvoraf ca. 2 mio. dør pga. sygdommen, og derfor er der et stort behov for effektive antimalariamidler. Malaria forårsages af malariaparasitter af *Plasmodium*-familien, der overføres til mennesker af *Anopheles*-stikmyg. Sidst i 1960'erne blev effekten af *A. annua* mod malariaparasitter genopdaget, og i 1972 blev aktivstoffet artemisinin identificeret.



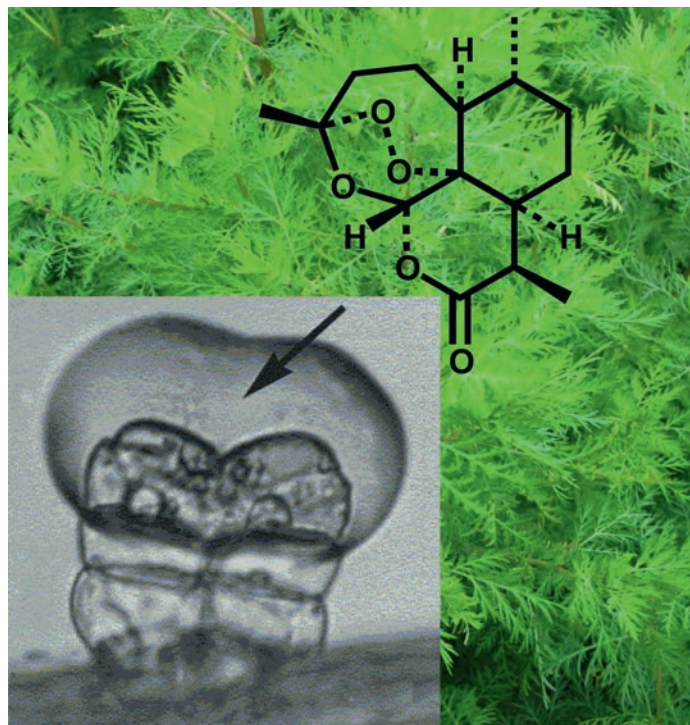
Figur 6. *Artemisia annua* den 7. september i Årsløv. Til venstre er det sorten »Artemis« og til højre er det den høje vietnamesiske sort »Vietnam«.

Artemisinin (figur 7) er en sesquiterpenlaktone, der indeholder en endoperoxid-bro, som er essentiel for dets antimalaria- såvel som dets anticancer-egenskaber [5,6]. I dag er artemisinin og semisyntetiske derivater heraf, som er relativt ugiftige for mennesker, de mest effektive mod malariaparasitten, og noget tyder på, at disse stoffer også har potentiale for at blive nye effektive midler i behandlingen af visse former for cancer (figur 7).

Artemisia annua dyrkes bl.a. i Vietnam, Thailand, Myanmar, Indien, USA, Brasilien, Australien og Afrika. I Europa dyrkes den i bl.a. i Bulgarien, Ungarn og Rumænien til udvinding af æterisk olie og i Holland, Schweiz og Frankrig på forsøgsbasis til ekstraktion af artemisinin. *Artemisia annua* kan åbenbart dyrkes i et meget bredt bælte nord og syd for ækvator. En dansk prøvedyrkning af to *A. annua* sorter (»Artemis« fra Mediplant i Schweiz og en lokal vietnamesisk sort her kaldet »Vietnam«) i 2006 ved DJF i Årslev har vist, at planten udvikler sig overraskende godt i det danske klima og har givet lovende resultater mht. til høstdudbytte og indhold af artemisinin. Artemisinin sidder i små kirtelhår på overfladen af bladene, som også indeholder en del æteriske olier (figur 8). Indholdet af æteriske olier varierer fra 0,02–0,5% tørvægt og artemisinin fra 0,01–1,4% tørvægt, men er afhængig af en lang række faktorer, herunder sort, klima, høsttidspunkt, forarbejdning og ekstraktion. I Vietnam, som er en verdens største leverandør af artemisinin, er indholdet typisk under 0,7% i planterne og det praktiske udbytte under 7,5 kg artemisinin/ha (Kilde: Mediplantex, Hanoi, Vietnam). Den danske prøvedyrkning gav umiddelbart et udbytte af artemisinin på mellem 0,55–0,85% tørstof afhængig af sort og høsttidspunkt samt et teoretisk udbytte på omkring 30 kg artemisinin/ha (figur 9, side 16). Ved en målrettet selektion og forædling efter øget plantetilvækst og indhold af artemisinin i plantematerialet samt optimering af høst, dyrkning, håndtering og udvikling af mere effektive og bedre forarbejdnings- og ekstraktionsmetoder er der ingen tvivl om, at man kan forbedre udbyttet af artemisinin, således at ►



Figur 7. Artemisinin og derivater heraf såsom dihydroartemisinin, artesunat og artemether anvendes i stor udstrækning som noget af det mest effektive malariamedicin på markedet. Disse stoffer slår malariaparasitten ihjel i løbet af kort tid med få eller ingen bivirkninger, da stofferne er relativt ugiftige for mennesker. Derivaterne af artemisinin produceres ved kemisk syntese ud fra artemisinin, som angivet på figuren.



Figur 8. Artemisinin er placeret på ydersiden af plantens blade i små kirtelhår (»glandulær trichomer«) som ses i forstørret udgave på figuren. Ud over artemisinin indeholder kirtelhårene også høje koncentrationer af æterisk olie, der overvejende består af artemisiaketon (66,7%), 1,8-cineol (5,5%), myrcen (3,8%), linalool (3,4%), β -caryophyllen (1,2%), β -pinen (0,9%), camphor (0,6%), borneol (0,2%), camphen (0,05%) og α -pinen (0,03%) [13].

 **MD Scientific**

Autoriseret forhandler for **gonotec**

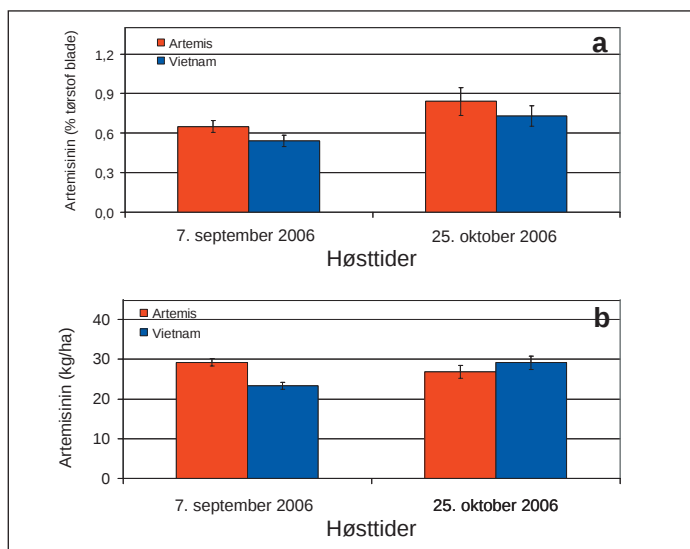
Osmomat 030

Cryoscopic osmometer til bestemmelse af total osmomalitet i vandige opløsninger



- Simpel betjening
- Høj pålidelighed
- Hurtig prøvehåndtering

www.md-scientific.dk
Vi installerer, servicerer og rådgiver

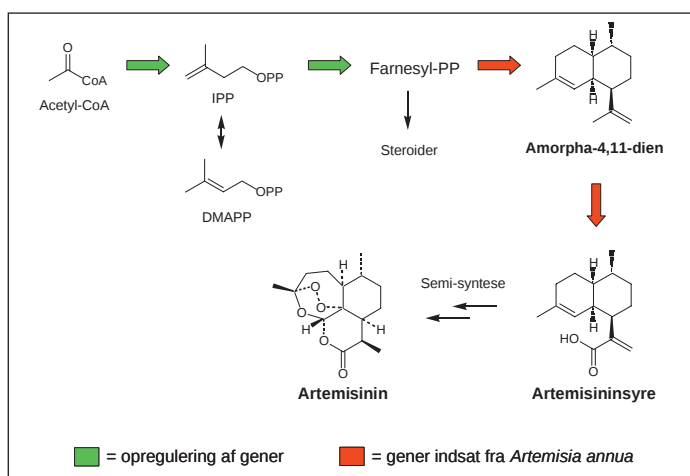


Figur 9. Udvalgte resultater fra en dansk prøvedyrkning af *Artemisia annua* sorter »Artemis« og »Vietnam« i 2006 ved Aarhus Universitet, DJF i Årsløv ved to høsttidspunkter. (a) Udbytte af artemisinin i % tørstof og (b) udbytte af artemisinin i kg pr. ha på baggrund af planternes totalindhold.

man kan tale om en rentabel dansk produktion af artemisinin. *Artemisia annua* har desuden en lang række andre egenskaber, der gør den interessant at dyrke herhjemme. Dens æteriske olier vil kunne bruges i parfumer, sæber etc., og plantens antibiotiske og antiparasittære egenskaber gør den til en oplagt plante, som en slags naturlig væksthæmmer på veterinærområdet. Endelig vil plantens fiberrige stilke måske kunne finde anvendelse i byggematerialer, flis, etc. *Artemisia annua* har derfor potentiale til at blive en af fremtidens nicheafgrøder i Danmark.

Artemisinin i bioreaktor

Artemisinin kan syntetiseres kemisk i laboratoriet, men det er stadig en alt for kostbar proces, ligesom tilfældet er for en lang række andre interessante naturstoffer. Dyrkning af planterne til udvinding af artemisinin vil måske derfor også langt ud i fremtiden være den mest hensigtsmæssige metode til fremstilling af dette naturstof. Dog arbejder man målrettet på at kortlægge biosyntesen af artemisinin, herunder de gener, der indgår i biosyntesen af stoffet i *Artemisia annua*, mhp. at indbygge

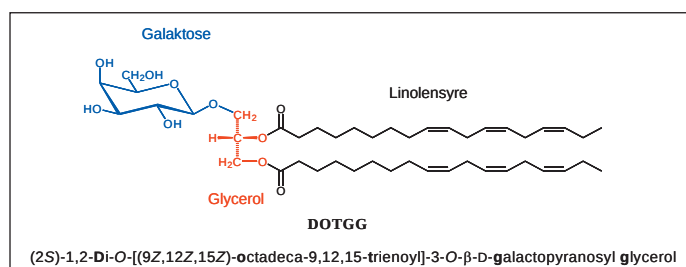


Figur 10. Ved produktion af artemisininsyre i bioreaktor har man opreguleret flere gener i gærceller, der indgår i biosyntesen af terpenener samt indsat gener fra *Artemisia annua*, der indgår i biosyntesen af artemisinin og resultatet er en produktion af artemisininsyre, der ved flere syntesetrin kan omdannes til artemisinin. Se reference [7,8] for mere detaljerede oplysninger om den bioteknologiske produktion af artemisininsyre.

disse gener i gærceller og bakterier [7,8]. På den måde vil man kunne fremstille artemisinin i bioreaktorer, og det vil til gengæld hurtigt kunne udkonkurrere dyrkningen i marken. Artemisinin er dog giftig for gærceller og bakterier, og derfor er produktion af artemisinin i bioreaktorer indtil videre kun teoretisk muligt. Det er lykkedes, at identificere enkelte gener, der indgår i biosyntesen af artemisinin i *A. annua*, og indsætte disse i gærceller og få dem til at producere artemisininsyre i store mængder i bioreaktorer (figur 10) [7]. Artemisininsyre kan bruges som udgangsmateriale til en semisyntetisk produktion af artemisinin. Selvom man anslår, at produktionen af artemisininsyre i en bioreaktor på ca. 1000 liter pr. dag vil svare til den mængde artemisinin, man kan udvinde fra 1 ha dyrket *A. annua* pr. år, så er det stadig en meget kostbar proces ift. dyrkning, idet semisyntese af artemisinin fra artemisininsyre er omkostningstung, kombineret med udgifter til bioreaktorer og affaldsproblemer forbundet med produktion i bioreaktorer [8]. Selvom det ikke kan udelukkes, at en rentabel og miljøvenlig bioteknologisk produktion af artemisinin og andre vigtige naturstoffer er mulig i fremtiden, vil der nok gå mange år, før det vil udkonkurrere en effektiv planteproduktion.

Hyben – en eksisterende nicheafgrøde

Hyben har traditionelt været brugt mod kroniske betændelsess tilstande, herunder især slidgigt, og denne effekt er også blevet dokumenteret i kliniske studier [9,10]. De antiinflammatoriske egenskaber af hyben har normalt været relateret til dets høje indhold af vitamin C [11], men nyere undersøgelser tyder på, at hybens effekt mod slidgigt skyldes et antiinflammatorisk galaktolipid (figur 11), der i *in vitro*-studier har vist at hæmme kemotaksi af hvide blodlegemer [12]. Normalt benyttes arten *Rosa canina* i hybenpræparater, der normalt indeholder ca. 200 mg/kg af det aktive galaktolipid (forkortet DOTGG). Undersøgelser af mange forskellige hybenarter har dog vist, at visse arter, herunder *Rosa pimpinellifolia*, indeholder ca.



Figur 11. Et af de potentielle aktivstoffer i hyben er et galaktolipid bestående af galaktose, glycerol og linolensyre, som måske kan forklare hybens effekt mod antiinflammatoriske lidelser som f.eks. slidgigt.



Figur 12. *Rosa canina* er den mest brugte hybenart mod antiinflammatoriske lidelser, men er ikke den art, der indeholder mest af det antiinflammatoriske galaktolipid (DOTGG). *Rosa pimpinellifolia* indeholder f.eks. ca. 5 gange så meget af DOTGG som *R. canina*. Der er derfor mulighed for ved forædling at forbedre indholdet af aktivstof i hybenpræparater.

5 gange så meget af det aktive galaktolipid (figur 12). Der er derfor et stort potentiale i at forædle nye sorter af hyben med langt højere indhold af DOTGG og dermed til produktion af nye og bedre hybenpræparater. Da hyben allerede er en nicheafgrøde, vil introduktionen af nye sorter af bedre kvalitet give mulighed for en forøget produktion af denne afgrøde herhjemme.

Danmark som Pharmland

Eksemplerne med ginseng, kinesisk malurt og hyben illustrerer med al tydelighed, at man med en målrettet indsats vil kunne producere afgrøder af en meget høj kvalitet, og at det er realistisk at tale om en egentlig dansk produktion af nicheafgrøder til produktion af specialkemikalier, medicinske stoffer og andre højværdiprodukter. Derfor er Pharmland i Danmark ikke en illusion, men helt klart en mulighed. Spørgsmålet er blot om man er villig til at tage udfordringen op og gøre det til en realitet.

E-mail-adresser:

Lars Porskjær Christensen: larsp.christensen@agrsci.dk

Kai Grevsen: kai.grevsen@agrsci.dk

Martin Jensen: martin.jensen@agrsci.dk

Referencer

1. Sticher, O. Getting to the root of ginseng. *CHEMTECH* 1998; 28: 26–32.
2. Liu, C.-X., Xiao, P.-G. Recent advances on ginseng research in China. *J. Ethnopharmacol.* 1992; 36: 27–38.
3. Bidstrup, T., Brøsen, K., Jensen, M., Christensen, L.P., Kristiansen, K. Review of recent reported clinical effects of ginseng. *DIAS report – Horticulture* 2006; 32: 1–24.
4. Christensen, L.P., Jensen, M., Kidmose, U. Simultaneous determination of ginsenosides and polyacetylenes in American ginseng root (*Panax quinquefolium* L.) by high-performance liquid chromatography. *J. Agric. Food Chem.* 2006; 54: 8995–9003.
5. Golenser, J., Waktine, J.H., Krugliak, M., Hunt, N.H., Grau, G.E. Current perspectives on the mechanism of action of artemisinins. *Int. J. Parasitol.* 2006; 36: 1427–1441.
6. Lai, H., Singh, N.P. Oral artemisinin prevents and delays the development of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced breast cancer in the rat. *Cancer Lett.* 2006; 231: 43–48.
7. Ro, D.-K., Paradise, E.M., Quillet, M., Fisher, K.J., Newman, K.L., Ndungu, J.M., Ho, K.A., Eachus, R.A., Ham, T.S., Kirby, J., Chang, M.C.Y., Withers, S.T., Shiba, Y., Sarpong, R., Keasling, J.D. Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature* 2006; 440: 940–943.
8. Liu, C., Zhao, Y., Wang, Y. Artemisinin: current state perspectives for biotechnological production of an antimalarial drug. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2006; 72: 11–20.
9. Warholm, O., Skaar, S., Hedman, E., Molmen, H.M., Eik, L. The effects of a standardized herbal remedy made from a subtype of *Rosa canina* in patients with osteoarthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Curr. Therapeutic Res. Clin. Experim.* 2003; 64: 21–31.
10. Winther, K., Apel, K., Thamsborg, G. A powder made from seeds and shells of a rose-hip subspecies (*Rosa canina*) reduces symptoms of knee and hip osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Scand. J. Rheumatol.* 2005; 34: 302–308.
11. Kharazmi, A., Winther, K. Rose hip inhibits chemotaxis and chemiluminescence of human peripheral blood neutrophils *in vitro* and reduces certain inflammatory parameters *in vivo*. *Inflammopharmacol.* 1999; 7: 377–386.
12. Larsen, E., Kharazmi, A., Christensen, L.P., Christensen, S.B. An antiinflammatory galactolipid from rose hip (*Rosa canina*) that inhibits chemotaxis of human peripheral blood neutrophils *in vitro*. *J. Nat. Prod.* 2003; 66: 994–995.
13. Simon, J.E., Charles, D., Cebert, E., Grant, L., Janick, J., Whipkey, *Artemisia annua* L.: A promising aromatic and medicinal plant. I *Advances in new crops*, Janick, J., Simon, J.E., Eds., Timber Press, Portland, OR, 1990, p. 522–526.

Lantmännen Analycen er et af Nordeuropas førende analyselaboratorier. Lantmännen Analycen udfører kemiske og mikrobiologiske analyser til kunder indenfor områderne landbrug, levnedsmidler, pharma og miljø.

Lantmännen Analycen ejes af Lantmännen, der igen er ejet af ca. 50 000 svenske landmænd. Lantmännen er Sveriges største levnedsmiddelproducent med en årlig omsætning på 30 milliarder SEK og 12 000 ansatte fordelt i 16 lande.

Lantmännen Analycen er repræsenteret med laboratoriefaciliteter i Danmark, Sverige, Norge, Finland og Estland og beskæftiger i alt 450 medarbejdere. I Danmark er laboratoriet beliggende centralt i Fredericia.

Hos Lantmännen Analycen er kunden i centrum. Forretningsgrundlaget er at levere de analyser, som kunderne til enhver tid efterspørger. Der tilbydes kundetilpassede helhedsløsninger og laboratoriet udvikler gerne metoder, der opfylder specifikke behov, ligesom samarbejdet med universiteter, forskningsinstitutioner og offentlige myndigheder byder på udvikling af nye analysemetoder. Med laboratoriets centrale placering i Fredericia har kunderne mulighed for landsdækkende prøveafhentning. Lantmännen Analycens stab af veluddannede og engagerede medarbejdere står til rådighed med vej-

ledning og service i forbindelse med prøveudtagning, prøveudtagningsemballage, transport samt selvfølgelig analyseprogram.

Lantmännen Analycen arbejder kontinuerlig med kvalitetssikring af analysemetoder og arbejdsgange. Laboratoriet er akkrediteret af DANAK efter ISO 17025 og certificeret efter ISO 9001 og ISO 14001. Desuden råder laboratoriet over relevante godkendelser indenfor de enkelte områder.

For flere oplysninger om Lantmännen Analycen henvises til website www.analycen.dk



Lantmännen
Analycen