



Der Drehbettbioreaktor mit Sponceram Scheiben kann zur Glykoproteinherstellung genutzt werden.

Bilder: Zellwerk

In 3D-Kultur wachsende, adhären- te Zellen sind höher differenziert und bleiben erheblich länger viabel als Monolayer-Zellen. Zellwerk bietet mit dem Red Point Zell- und Gewebekulti- vierungs-System eine ausgereifte Plattform für 3D-Kultivierungen. Kom- pliziert gebaute Biopharmaka lassen sich damit in hoher Qualität produzie- ren. 3D-Kulturen eignen sich auch her- vorragend für die Herstellung von Impfstoffen, Vektoren, Zelltherapeutika und zellbesiedelten Implantaten.

Den Zellen die dritte Dimension erschließen

3D-Kultivierung eröffnet neue Möglichkeiten für die Medikamentenherstellung

PROF. DR. HANS HOFFMEISTER

Die Zellkultivierung ist die zentrale Me- thode der Biowissenschaften und der Biotechnologie. Die hohe Kunst be- ginnt, wo komplex gebaute Glykoproteine (z. B. Biopharmaka vom Typ der Gerin- nungsfaktoren), Viren und Virusteile zur Vaccinierung oder lebende Zellen und funktionelle Gewebeteile für die Zellthera- pie und die regenerative Medizin erzeugt werden sollen. Hier helfen nur Bioreaktoren weiter, in denen Säugerzellen unter Be- dingungen expandiert werden können, die denen in natürlichen Geweben zumindest ähnlich sind. In der Regel werden dafür adhären- t wachsende Zellen benötigt.

Stand der 3D-Technik

Dünne Schichten gewebeartig hoch- wachsender Säugerzellen lassen sich in vi- tro durchaus erzeugen, wenn die Zellen auf makroporigen Trägern (z.B. Matrices aus Collagen, Alginate, Polylactat oder Hydroxy- lapatit) angesiedelt werden. Das wird in ex- perimentellen Bioreaktoren z. B. für die Herstellung von Haut-, Knochen- und Knor- pel-Implantaten genutzt.

Das Ziel, Bioreaktoren für die 3D-Kulti- vierung größerer Zellmengen mit gewebe- artiger Struktur zu schaffen und die ein- zigartigen Eigenschaften solcher Kulturen zu nutzen, wurde nur von Wenigen verfolgt. Zu den Pionieren auf diesem Gebiet gehört Synthecon (Houston, USA). Der Synthecon-

Bioreaktor ist aus dem NASA-Bioreaktor hervorgegangen, in dem Zellen unter Schwerelosigkeit gewebeartig vermehrt werden können. Pörtner (TU Hamburg-Har- burg) hat ebenfalls Bioreaktoren entwi- ckelt, die sich für die Expansion adhären- ter Zellen eignen. Die genannten und weni- ge weitere Bioreaktoren sind noch experi- menteller Natur. Die massenhafte, stan- dardisierte Herstellung von 3D-Kulturen in GMP- und GCP-konformer Weise, wie das für Anwendungen außerhalb des F&E-Be- reichs häufig notwendig ist, ist damit nicht möglich.

Zellen und Gewebe kultivieren

Zellwerk hat mit dem Red Point Zell- und Gewebekultivierungs-System jetzt eine ausgereifte, komplette Plattform entwickelt, die in allen Anwendungsbereichen der 3D- Kultivierung eingesetzt werden kann. Die Plattform besteht aus dem Drehbett-Biore- aktor, dem GMP Breeder für den kontami- nationsfreien Betrieb und die Versorgung des Bioreaktors mit Medium und Gasen so- wie der Control Unit mit zugehöriger Soft- ware für die GMP-gerechte Messung, Rege- lung, Dokumentation und Auswertung al- ler Prozessdaten.

Zum Kern der Anlage gehört der Biore- aktor. Für die 3D-Kultivierung sind Materi-



Das Red Point Zell- und Gewe- bekultivierungssystem besteht aus Bioreaktor, GMP Breeder und Kontrolleinheit. Die Anlage ist ausgerüstet für GMP/GCP-ge- rechte Kultivierungsprozesse.

Der Autor ist Geschäftsführer der Zellwerk GmbH (Hiper-Gruppe).

al und Oberflächenstruktur der Zellträger von besonderer Bedeutung, die das Drehbett bilden. Bei Zellwerk wurden makroporige keramische Sponceram Scheiben mit sehr großer, nano-kristalliner Oberfläche entwickelt. Die auf diesen Trägern verankerten Zellen expandieren schnell, bilden zelltypische extrazelluläre Matrix aus, wachsen gewebeartig dicht und bleiben über viele Monate vital. Aber auch Polymer-Zellträger oder Implantatteile können als Drehbett eingesetzt und dreidimensional besiedelt werden.

Die Drehbett-Bioreaktoren arbeiten im Perforationsmodus. Das Drehbett wird durch Magnetantrieb berührungslos in Rotation versetzt, die Zellträger bewegen sich im Reaktorgefäß abwechselnd durch Medium und Overlay-Atmosphäre. Die Bioreaktoren werden komplett aufgebaut in üblichen Sterilisatoren mit Heißdampf sterilisiert. Zwei baugleiche Bioreaktoren (500 ml und 5000 ml Gefäßvolumen) stehen zur Verfügung. Der GMP Breeder ist ein neuartiges Versorgungssystem für die Drehbett-Bioreaktoren. Sein steriler und temperierter Arbeitsraum arbeitet als Laminar Flow Bank. Die Bioreaktoren können darin geschützt vor Kontamination langfristig be-

trieben werden. Manipulationen am Bioreaktor, z. B. Ansaat von Zellen, Wechsel von Medium-Flaschen oder -Bags, Schlauchwechsel, Sensortausch, Zellernte usw. können problemlos durchgeführt werden.

Neue Qualität für 3-D-Kultur

Die Control Unit sorgt für den qualitätskontrollierten Ablauf der 3D-Kultivierungen und erlaubt den ständigen Zugriff auf alle Prozessparameter und Systemkonfigurationen. Alle Kenndaten einer Kultivierung werden mit der Anwendersoftware GMP-konform an Rechner übermittelt, als Beobachtungsdiagramme dargestellt und gespeichert.

Die im 3D-Gewebeverband gewachsenen Zellen zeigen höhere Differenzierung verglichen mit Suspensionszellen oder Monolayer-Kulturen. Die Morphologie der Zellen ist unter diesen Kultivierungsbedingungen ähnlich der in natürlichen Geweben. Die Versorgung der Zellen in 3D-Schichten mit Nährstoffen und Sauerstoff erfolgt stressfrei und bleibt selbst bei Zell/ECM-Schichten von mehreren mm Dicke optimal. Alle üblichen Produktionszelllinien ließen sich im Drehbett-Bioreaktor problemlos über viele Monate kultivieren. Mehrere rekombi-

nante Glykoproteine (komplexe, hoch glykosylierte Biopharmaka) ließen sich in gleichbleibend hohen Ausbeuten und mit exzellenten Glykosylierungsmustern produzieren, die post-processing-Eigenschaften der so kultivierten Zellen waren jeweils hervorragend. Die geerntete Zellbrühe war nahezu frei von Zellen, was das Downstreaming sehr erleichterte. Die 3D-Kulturen eignen sich aufgrund der hohen Zelldichten hervorragend für die Gewinnung von Viren und Vektoren zu Vaccinierungszwecken. Primäre Säugerzellen (humane Zellen) und Stammzellen können im Drehbett-Bioreaktor ebenfalls vermehrt werden. Die Ernte großer Zellmengen für die Zelltherapie unter GMP/GCP-Bedingungen bereitet keine Schwierigkeiten. ■

Weitere Informationen:

www.process.de



InfoClick

190879

- Hier finden Sie weitere Details über Zellwerk
- E-Mail-Kontakt zum Autor



Tel. +49 (0) 33 04 / 3 82 68 - 0