

Abstract Englisch:

Current production systems for glycoproteins designated for therapeutic applications lack the property to perform optimal glycosylation and to adjust specific glycosylation parameters of the target protein. The GlycoExpress (GEX) toolbox closes this gap since GEX can perform fully human glycosylation and also allows gradual adjustment of specific glycosylation parameters. Besides the need of high product quality, production process robustness and product yield are of special importance. With increasing interests and markets for therapeutic proteins the process development for the production process of highly complex glycoproteins like antibodies becomes more and more important. In this work four approaches of how to improve the production process of recombinant proteins and the underlying process development in GEX cells are explored: A reliable scale down systems for perfusion process development has been successfully implemented. Furthermore, the cell culture media was optimized to achieve higher cell viabilities and higher product yield. Specific feeding strategies and cell line engineering were explored as well. For all these approaches maintaining high product quality was a major focus. Model proteins in this work are the three antibodies PankoMab-GEXTM, CetuGEXTM and TrasGEXTM and the coagulation factor VII.

Abstract Deutsch:

Aktuell verfügbare Produktionssysteme für die Herstellung von therapeutischen Glykoproteinen weisen häufig nicht die Fähigkeit auf optimale Produktglykosylierung sicher zustellen bzw. diese korrekt einzustellen. Die GlycoExpress (GEX) Zelllinien stellen mit ihrer humanen Glykosylierung und der Option spezifische Glykosylierungsparameter anzupassen eine Möglichkeit dar humane Biotherapeutika zu produzieren und die Glykanstrukturen zu optimieren. Für den Produktionsprozess ist aber nicht nur eine optimale Produktqualität entscheidend, sondern auch hohe Ausbeuten und Prozessrobustheit. Mit wachsendem Markt und daher wachsendem Interesse an therapeutischen Proteinen wird auch die Prozessentwicklung für die Produktion von hoch komplexen Glykoproteinen wie Antikörpern immer wichtiger. In dieser Arbeit werden vier Möglichkeiten aufgezeigt wie sich der Produktionsprozess und auch die zugrunde liegende Prozessentwicklung optimieren lassen: Zum einem wurde ein neuartiges Scale-down-System für Perfusionsbioreaktoren entwickelt. Weiterhin wurde das Zellkulturmedium optimiert wodurch eine höhere Zellvitalität wie auch eine höhere Produktausbeute erreicht worden sind. Ein spezielles „pH-stat“ Zufütterungsprofil für Fed-batch und Perfusionskultivierungen und ein Zelllinienentwicklungsprojekt zur Verbesserung der Transfektionseffizienz wurden ebenfalls beleuchtet.