



Optimale Prozesskette: Jennifer Tummes und Philipp Ehrsam (v. li.) prüfen eine pH-Sonde am Fermenter, in dem Zellen Biologika produzieren.

OPTIMALE BEDINGUNGEN FÜR THERAPEUTISCHE PROTEINE

# Medizin der Riesenmoleküle

*Biologika ermöglichen neue Behandlungsansätze für Krebs, Entzündungskrankheiten oder Hämophilie. Doch die Herstellung der komplexen Eiweißmoleküle erfordert hochspezialisierte Verfahrenstechnik. Bayer-Forscher haben jetzt eine komplette Anlage in Betrieb genommen, die diese neuen Hoffnungsträger der Medizin produziert.*

Sie sind Riesen, jedoch nur sichtbar für denjenigen, der die Welt durch die Augen eines Molekularbiologen betrachtet. Dr. Karl-Heinz Schneider, Zellbiologe bei Bayer HealthCare, tut das täglich. Zusammen mit seinem Team arbeitet er daran, diese neuen Stars der Medizin der Zukunft zu entwickeln: Biologika – optimierte Eiweißmoleküle, auch Proteine genannt, die aus natürlichen Quellen stammen. Im Gegensatz zu den klassischen medizinischen Substanzen, die klein und niedermolekular sind wie die Acetylsalicylsäure – der Wirkstoff in Aspirin™ –, gehören Biologika zu den Riesen unter den Molekülen. Zudem ermöglichen sie ganz neue Therapien und gelten als große Hoffnungsträger für Patienten, die beispielsweise an Multipler Sklerose oder Krebs leiden. „Viele Krebspatienten erhalten heute bereits sogenannte Antikörper – eine spezielle Variante der Biologika – in Kombination mit einer Chemotherapie“, erklärt Dr. Simone Kardinahl, Leiterin Global Biological Development bei Bayer HealthCare. Die Dimension dieser therapeutischen Proteine stellt Wissenschaftler wie Schneider und Kardinahl allerdings vor große Herausforderungen, denn: „Biologika sind so groß, dass sie auf chemischem Weg nicht mehr in genau definierten Reaktionsschritten synthetisiert werden können. Nur lebende Organismen können uns dabei helfen, die komplexen Biomoleküle herzustellen“, erklärt Schneider.



Zellexpertin: Bevor Bakterien oder Säugetierzellen in einem Fermenter zur Medikamenten-Produktion landen, werden sie im Labor von Dr. Beate Müller-Tiemann dafür ausgewählt, mit neuen Eigenschaften versehen, für die Produktion optimiert und weiterentwickelt.

logen und Pharmazeuten – einen Staffellauf voller Hürden und Wassergräben meistern. Antikörper sind ursprünglich ein Teil des menschlichen Immunsystems. Dort helfen sie unter anderem, unerwünschte Eindringlinge wie Viren und Bakterien aufzuspüren und zu bekämpfen. Weil ein Antikörper jeweils nur an eine sehr spezifische molekulare Struktur binden kann, produziert der Körper Milliarden verschiedener Antikörpermoleküle. Das schützt vor Krankheitserregern. Was das menschliche Immunsystem erfunden hat, stellen Forscher im Labor nach: Bei der Suche nach neuen Molekülkandidaten steht ihnen eine große Auswahl an Antikörpern zur Verfügung. „Wir können auf eine gesamte Molekülbibliothek zurückgreifen, um nach passenden Kandidaten Ausschau zu halten“, sagt Kardinahl. Für einen neuen vielversprechenden Antikörper müssen die Wissenschaftler zunächst ein riesiges Repertoire durchsuchen. „Und dabei

kommt es oft auf winzige Unterschiede in der Molekülstruktur an“, erklärt Dr. Beate Müller-Tiemann, Leiterin Cell & Protein Sciences bei Bayer HealthCare. Bei einem ihrer Suchdurchläufe, für die automatisierte Screening-Technologien eingesetzt werden, hat Müller-Tiemanns Team einen Antikörper gefunden, der spezifisch an Mesothelin bindet. Dieses Protein ist auf der Zelloberfläche verschiedener Tumore zu finden. „Koppelt man den Antikörper mit einem chemischen Wirkstoff, kann der Antikörper die Krebszellen

## Die Moleküle sind so groß, dass sie nur von lebenden Organismen produziert werden können

Der Leiter des Technikums Zellbiologie steht in einer neuen Produktionsanlage von Bayer HealthCare in Wuppertal, kontrolliert Schläuche von Reinigungs- und Trennsystemen und präsentiert das fertige Produkt: nur wenige Milliliter einer Flüssigkeit mit gelösten Eiweißmolekülen, deren Wirksamkeit nun in klinischen Studien am Menschen getestet werden soll. Doch bis Schneider das fertige Produkt in Händen hält, mussten alle, die an seiner Entwicklung beteiligt sind – darunter Biochemiker, Biotechno-

## Die weltweiten Ausgaben für Biologika steigen in Mrd. US-Dollar



Quelle: IMS Health



Saubere Arbeit: Unter der Sterilbank nimmt Jennifer Tummes (Foto links) kleine Proben der Proteinlösung und analysiert diese anschließend im Reinraum. Denn bereits kleinste Verunreinigungen wie geringe Mengen von Bakterien oder Pilzfäden könnten die gesamte Charge unbrauchbar machen. Auch Thomas Lettner (Foto rechts) arbeitet völlig steril und mit Handschuhen in einem Isolator, wenn er die reine Antikörper-Lösung für die klinischen Studien vorbereitet.

zuerst identifizieren und der Wirkstoff sie dann am Wachstum hindern", erklärt Müller-Tiemann und ergänzt: „So entfaltet die Substanz ihre Wirkung ganz gezielt – und kann möglicherweise gesundes Gewebe schützen.“ Ist der beste Kandidat gefunden, wird er weiter optimiert. „Wir tauschen etwa einzelne Aminosäuren – die Bausteine des Antikörpers – aus, um unerwünschte Reaktionen des Immunsystems zu verhindern“, sagt Müller-

Tiemann. Auch die Stabilität des Proteins und seine Bindungsfähigkeit an Zielstrukturen wie Mesothelin werden verbessert. Diese Optimierung des Antikörpers ist für die Wissenschaftler Anlauf für die nächste Hürde: die klinischen Studien. Denn für diese Tests müssen sie das Biologikum in großen Mengen und hohem Reinheitsgrad produzieren. Während ein vergleichsweise einfaches Protein wie Insulin von Hefen oder Bakterien hergestellt

## Vom Gen zur fertigen Antikörper-Therapie

Für die Produktion eines neuen Antikörpers wird zunächst im Labor die Bauanleitung für den Antikörper – ein Gen – in das Erbgut einer Säugetierzelle eingebracht. Wenn die Forscher sichergestellt haben, dass die Zelle den Antikörper korrekt produziert, suchen sie nach den optimalen Produktionsbedingungen und vermehren die lebenden Minifabriken in immer größeren Reaktionsgefäßen, sogenannten Fermentern. Nach sechs Wochen Wachstum im größten Fermenter haben die Zellen ausreichende Mengen an Antikörpern produziert, die anschließend aufgereinigt und in klinischen Studien auf ihre Wirksamkeit hin getestet werden können.

### Molekularbiologische Arbeit im Forschungslabor



### Produktion im Technikum Zellbiologie



werden kann, benötigen die Forscher für die Antikörper Säugetierzellen. Dazu wird das Antikörper-Gen – die Bauanleitung für den Wirkstoff – in zahlreichen Zellen an willkürlichen Stellen ins Erbgut, die DNA, eingeschleust. „Die Lage beeinflusst dabei Menge und Qualität des späteren Produkts“, sagt Müller-Tiemann. Über automatisierte Tests wählen die Forscher diejenige Zelllinie aus, in der das Gen an optimaler Stelle sitzt sowie stabile und robuste Wachstums- und Produktionseigenschaften hat. Danach ist Zeit für die Staffelübergabe: Die Forscherin reicht die Zelllinie weiter ins Technikum Zellbiologie. Dort wachsen und arbeiten die lebenden Produktionsmaschinen dann über mehrere Wochen in einem speziellen Behälter: dem Fermenter. Doch die wenigen Milliliter, die Schneider bekommt, reichen für den Kessel in der Größe einer Litfaßsäule nicht aus: „Wir müssen die Zellen erst stark vermehren, um das Volumen von 2.500 Litern unseres Fermenters füllen zu können“, erklärt der Biologe. Das erfordert Sorgfalt – und vor allem streng sterile Bedingungen: „Gelingen Verunreinigungen – und dafür reichen schon winzige Mengen Bakterien oder Pilzfäden – in einen der Behälter, müssen wir die ganze Charge verwerfen und erzeugen zusätzliche Kosten“, so Schneider. Der Fermenter-Kessel ist das Herzstück der Anlage, die Mitte 2013 in Wuppertal fertiggestellt wurde.

### Vom Molekül-Kandidaten bis zu den klinischen Studien: ein langer Staffellauf mit Hürden

Auf fünf Etagen erstrecken sich dort kilometerlange Gas- und Wasserverteilungsrohre, Reinigungsanlagen und Wasseraufbereitungssysteme. Alle Systeme zusammen stellen sicher, dass die Zellen optimale Bedingungen vorfinden. Denn nur dann produzieren sie auch ausreichende Mengen an qualitativ hochwertigen Antikörpern. Dafür testen die Bayer-Wissenschaftler unterschiedliche Nährmedien und Fütterverfahren – also welche Nährstoffe in welchen Abständen und Mengen zugegeben werden. Und damit die Zellfabriken im abgeschlossenen Fermenter nicht ersticken, muss Schneiders Anlage auch kontinuierlich ein Gemisch aus Luft und Sauerstoff in die Behälter einleiten, welches ebenfalls keimfrei sein muss. Ein Rührwerk vermischt Gasgemisch, flüssiges Nährmedium und Zellen. „Aber das muss sehr langsam ablaufen, weil die empfindlichen Organismen sonst regelrecht zerreißen“, so Schneider. Auch Parameter wie pH-Wert und Temperatur müssen ständig kontrolliert und bei Bedarf korrigiert werden. Von der Produktion im Fermenter bis zum fertigen Produkt ist es jetzt nicht mehr weit: Denn die Säugetierzellen setzen die gewünschten Antikörper in großen Mengen in die Nährlösung frei. Bayer-Experten müssen diese Lösung filtern und den Wirkstoff von DNA- und Zellresten säubern. Jedes Protein erfordert dabei andere Reinigungs- und Filtermethoden. „Die ganze Einrichtung ist modular aufgebaut, und wir können die Einzelteile der Anlage flexibel miteinander kombinieren“, erklärt Schneider. Und die Technologie wird ständig weiterentwickelt: Unter der Leitung von Bayer Technology Services entwickelt ein Biotechnologie-Konsortium im Projekt MoBiDiK derzeit grundlegende Konzepte für die Produktionsanlage der nächsten Generation. MoBiDiK (siehe Textkasten) nutzt dafür das vorhandene Know-how der heutigen Anlage und integriert darin zukünftige

## Produktion optimieren



Neues Konzept im Blick: Projektmanagerin Dr. Andrea Vester arbeitet mit Partnern an günstigen und flexiblen Lösungen für die Biologika-Produktion.

*Viele therapeutische Proteine werden in sogenannten Fed-Batch-Prozessen hergestellt: Das Produkt wird Schritt für Schritt produziert, isoliert und gereinigt. Bayer-Forscher erarbeiten mit Partnern aus Industrie und Universitäten im Forschungsprojekt „MoBiDiK“ (Modulare Bioproduktion – disposable und kontinuierlich) ein Produktionskonzept der nächsten Generation. Darin wird einer Zellsuspension kontinuierlich Flüssigkeit entnommen – und daraus das Produkt isoliert. Die Zellen fließen mit frischer Nährlösung zurück in den Reaktor. Filter und Reinigungsanlagen bestehen dabei nicht mehr aus Edelstahl, sondern sind Einwegsysteme. „Für jede Produktion werden neue sterile Elemente eingesetzt“, erklärt Dr. Andrea Vester, Projektmanagerin bei Bayer Technology Services. Das spart Kosten, verbessert die Flexibilität der Anlagen – und ermöglicht Produktionen für kleinere Patientengruppen. Zudem schrumpft die Größe der Anlage: Ziel ist, in einem 200-Liter-Fermenter die gleichen Produktionskapazitäten zu erreichen wie in einem 2.500-Liter-Fermenter. Das Konzept soll in einer Demonstrationsanlage überprüft werden, die derzeit in Leverkusen aufgebaut wird. Die ersten Produktionsläufe sind für 2014 geplant.*

Bedürfnisse. Aber für die Antikörper ist Schneiders Technikum immer noch nicht die Ziellinie. Wenn sich in klinischen Studien der erhoffte Erfolg einstellt, organisieren die Forscher die Staffelübergabe in die Hände des Product Supply Teams. Und wie in der Leichtathletik läuft Schneider nach der Übergabe ein Stück mit und gibt seine Erfahrungen weiter an die Experten für die Großproduktion. Denn die Herstellung des Medikaments muss dort unter den exakt gleichen Bedingungen ablaufen wie in seinem Fermenter. Um Qualitätsschwankungen zu verhindern, braucht man geschulte Augen für die Bedürfnisse der Riesenmoleküle.



[www.research.bayer.de/biologika](http://www.research.bayer.de/biologika)  
Weitere Infos zum Thema