

3rd Halle Conference

# Highlights in der Produktion rekombinanter Proteine

Dr. Ole Fütterer, Scil Proteins GmbH, Halle

Bereits zum dritten Mal fand vom 1. bis 3. März 2007 die Halle Conference in Halle an der Saale statt. Rund 400 Vertreter aus dem nationalen und internationalen akademischen und industriellen Bereich präsentierten aktuelle Forschungs- und Entwicklungsergebnisse. Zentrale Themen waren die Entwicklung und Produktion neuer therapeutischer Proteinwirkstoffe und deren Verbesserung durch chemische Modifikation.

„Meet old friends and make new ones“, so Prof. Dr. Rainer Rudolph, Leiter des Instituts für Biochemie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und Hauptorganisator der Halle Conference, sei die eigentliche Aufgabe der Konferenz. Die von der Industrie gesponsorte Veranstaltung erfreut sich wachsender Beliebtheit, da sie wie keine andere, Studenten und ihre Dozenten mit hochkarätigen Vertretern der roten Biotechszene und der pharmazeutischen Industrie zusammenbringt.

## Trend zu Fragmenten und Kostenreduktion

Den Tenor der Konferenz traf Prof. Dr. Rolf Werner, Leiter des weltweiten Geschäftsbereichs Biopharmaceuticals bei der Boehringer Ingelheim GmbH & Co KG schon zu Beginn der Veranstaltung: Der Trend in der biotechnologisch-pharmazeutischen Forschung gehe von Antikörpern hin zu Antikörperfragmenten und kleineren Bindeproteinen, die unter anderem in der Lage seien die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und kostengünstig in *E. coli* hergestellt werden können.

## Durchschnitt in *E. coli*: 15 Gramm/Liter

Steigender Kostendruck und die damit notwendig werdende Optimierung der Produktionsprozesse setzt auf allen Stufen an. Die großen Fortschritte in der Expressionsleistung wurden während der Tagung eindrucksvoll gezeigt. Die Fermentationsausbeuten in humanen Zellkulturen haben längst die 1 g Protein-pro-Liter-Medium-Hürde überschritten und liegen derzeit, nach Angaben von Dr. Robert Hof (DSM Biologics), bei rund 3 g/L. Im *E. coli*-System liegt die durchschnittlich zu erreichende Fermentationsausbeute nach wie vor deutlich über den Werten der Zellkultur. Bei Boehringer Ingelheim etwa, mit bis zu 15 g/L aus Inclusion Body-Prozessen, die in

der pharmazeutischen Wirkstoffproduktion aus *E. coli* sehr oft anzutreffen sind. Solche Prozesse, in denen das aggregierte und mißgefaltete Protein gelöst und in seine native Form „zurück“-gefaltet wird, stellen hohe Anforderungen an das proteinchemische Know-how der Prozessentwickler. Dies wurde von Dr. Jörg Schöffner (Scil Proteins) anhand mehrerer Fallstudien gezeigt. Intelligente Prozesse erzielen eine Wiedergewinnung von mehr als 90% des nativen Zielproteins über diesen Schritt.

## Effizienzsteigerungen bei der Produktaufreinigung

Die Steigerung der Proteinausbeute durch höhere Expression und/oder Wiedergewinnungsraten erzeugt aber auch neue Probleme, so Dr. Kjell Eriksson von GE-Healthcare. Mit Capto<sup>TM</sup>adhere stellte dieser ein speziell für die Antikörper neu entwickeltes Chromatographiemedium vor. Größeren Proteinmengen im Upstream-Prozess müssen danach effizientere Trennmethode entgegen gesetzt werden, um eine Kostenexplosion während der Proteinreinigung zu verhindern.

Die Beiträge von Dr. Jürgen Hubbuch (Forschungszentrum Jülich) und Dr. Christian Eckermann (Boehringer Ingelheim) zum Thema Automation beziehungsweise Hochdurchsatz-Screening in der Prozessentwicklung stellten beispielhaft dar, wie die Vielzahl an Trennmedien und -methoden zu einer effizienteren Reinigungsentwicklung führen können. Allerdings wurde auch ersichtlich, dass nach wie vor kein Durchbruch bei neuartigen Trennmethode erzielt werden konnte.

Ein weiterer Grund für den Bedarf an effizienteren Trennverfahren wurde in der Session „Improving therapeutic proteins by chemical modifications“ dargelegt. Am Beispiel der Produktion von PEGyliertem rekombinantem Interferon alpha 2a, zeigte Dr. Klaus Reichert (Roche Diagnostics), dass

die Kapazität von Ionenaustauschchromatographiemedien um einen Faktor 10 unter der des nicht-PEGylierten Moleküls liegen kann.

## Heterogenes Bild bei der chemischen Modifikation

Dass die chemische Modifikation von therapeutischen Molekülen dennoch höchst interessant ist, legen Daten der Berliner Celares GmbH (Dr. Ralf Krähmer) nahe. Durch geeignete PEGylierung konnte die in-vivo-Halbwegszeit eines therapeutischen Wirkstoffes drastisch erhöht und dadurch die einzusetzende Dosis um den Faktor 1.000 reduziert werden. Besonders kleine Proteinwirkstoffe mit geringem Molekulargewicht profitieren von der chemischen



Ulrike Fiedler (Scil Proteins, links) in der Diskussion mit Dr. Patrick Bäuerle (Mitte, Micro-met AG, Martinsried)

Modifikation, so Dr. Krähmer, um das schnelle Ausscheiden durch die Nieren zu verhindern.

Nicht immer scheint die chemische Modifikation sinnvoll, wie Prof. Dr. Andreas Plückthun (Universität Zürich) in der Session „New Binding Molecules“ zeigen konnte. Die in seiner Arbeitsgruppe modifizierten Ankyrine drangen im PEGylierten Zustand deutlich schlechter in Tumorgewebe ein als un-PEGyliert.

Ankyrine, die wie die anderen während der Konferenz vorgestellten Bindeproteine (Affiline<sup>TM</sup>, BITE<sup>TM</sup>-Moleküle oder Antikörperfragmente), schnell herstellbar, robust und genetisch leicht modifizierbar sind, sind heute noch in der präklinischen und frühen klinischen Phase der Entwicklung. Mit ersten marktfähigen Produkten kann ab 2011 oder 2012 gerechnet werden.

## Korrespondenzadresse

Dr. Ole Fütterer  
 Scil Proteins GmbH  
 Heinrich-Damerow-Str. 1  
 06120 Halle  
 Tel.: +49-(0)345-27996-330  
 Fax: +49-(0)345-27996-332  
 eMail: Ole.Fuetterer@scilproteins.com  
 www.scilproteins.com