

DESARROLLO DE UN SISTEMA DE PERUSIÓN DE CÉLULAS CHO EN PEQUEÑA ESCALA COMO HERRAMIENTA DE TOMA DE DECISIONES PARA LA PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES

Michelle Lara Mejía, Emiliano Balderas Ramírez, Martha A. Contreras, Vanessa Hernández, Alberto Porrás S., Sergio Valentinotti, Laura A. Palomares y Octavio T. Ramírez Reivich, Instituto de Biotecnología, Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos, Cuernavaca, Morelos 62210, México. michelle.lara@ibt.unam.mx

Palabras clave: perfusión, lote alimentado, calidad de AcM, anticuerpos monoclonales.

Introducción. El modo de perfusión es una opción atractiva para reemplazar la tecnología actual de alimentación por lotes en la industria biofarmacéutica, ya que permite una alta productividad volumétrica y una calidad adecuada del producto al aumentar la concentración celular y reducir el tiempo de residencia en condiciones de cultivo adversas.[1] Sin embargo, la transición de un proceso de alimentación por lotes a un proceso basado en perfusión implica superar desafíos operativos y tomar decisiones sobre el reemplazo del equipo de proceso.[2] Por lo tanto, antes de adoptar una actualización tecnológica de este tipo, es crítico evaluar su viabilidad. En el presente trabajo, se estableció un proceso simple y de bajo costo de cultivo celular en perfusión en pequeña escala como herramienta para evaluar el efecto del cambio de modo de cultivo en un proceso de producción de anticuerpos monoclonales (MAb) por células CHO.

Metodología. El sistema experimental consistió en cultivos de matraz agitado de 500 mL utilizando un procedimiento periódico de extracción manual y recuperación celular que permitió una operación estable durante más de dos meses. Con este sistema, se evaluó el efecto de la tasa de perfusión, en el rango de 0.5 a 1 d-1, y dos medios de cultivo diferentes en el metabolismo celular. Además, se determinó y comparó la calidad (variantes de carga y patrones de glicosilación) y la productividad del AcM en comparación con los cultivos tradicionales de lotes alimentados.

Resultados. El modo de perfusión permitió un aumento de 3 veces en la concentración máxima de células viables en comparación con el modo de alimentación por lotes, lo que resultó en un aumento del 54% en la tasa de producción específica de AcM (qP). La concentración acumulada de AcM en los cultivos de perfusión mostró un aumento de 4.2 veces. (Fig.1) El tiempo de residencia más corto del AcM secretado disminuyó las especies de variantes de carga ácidas y básicas en un 50%, mientras que el pico principal del AcM aumentó en un 23% en comparación con los cultivos de control de alimentación por lotes.[3]

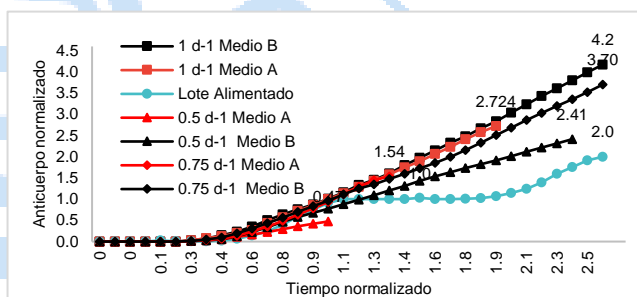


Fig. 1. Concentración de anticuerpo monoclonal normalizada contra Lote Alimentado, se alcanza 4.2 veces más en cultivos por perfusión que en lote alimentado.

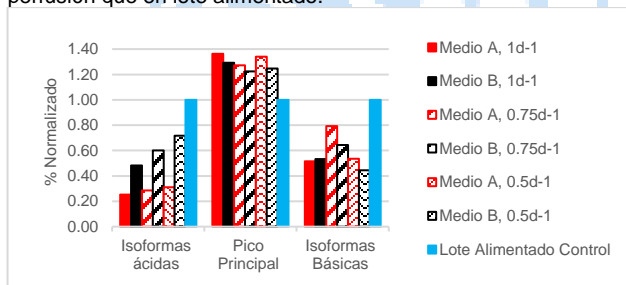


Fig. 2. Variantes de carga normalizadas con respecto a Lote Alimentado, se obtiene 23% más de pico principal en los cultivos por perfusión y 50% menos de isoformas.

Conclusiones. Los resultados obtenidos a través de cultivos continuos demuestran un aumento en la producción de anticuerpo del 4.2 veces más además de un incremento del 50% en el pico principal de las variantes de carga en comparación con los lotes alimentados. En conjunto, los resultados evidencian que experimentos en escalas reducidas como los cultivos de perfusión intermitente o semi continuos pueden proporcionar resultados equiparables a los cultivos continuos y, por ende, guiar la optimización del proceso.

Agradecimientos. Laboratorios Liomont. S.A de C.V, Ruth Flores Pastor.

Bibliografía. [1] J. M. Bielser, M. Wolf, J. Souquet, H. Broly, and M. Morbidelli, *Biotechnol Adv*, vol. 36, no. 4, pp. 1328–1340, 2018, doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.04.011. [2] Y. Qin, R. Ma, Y. Li, Y. Li, G. Chen, and W. Zhou, *Antib Ther*, vol. 5, no. 2, pp. 111–120, 2022, doi: 10.1093/abt/tbac009. [3] J. Walther *et al.*, *Biotechnol J*, vol. 14, no. 2, pp. 1–10, 2019, doi: 10.1002/biot.201700733.