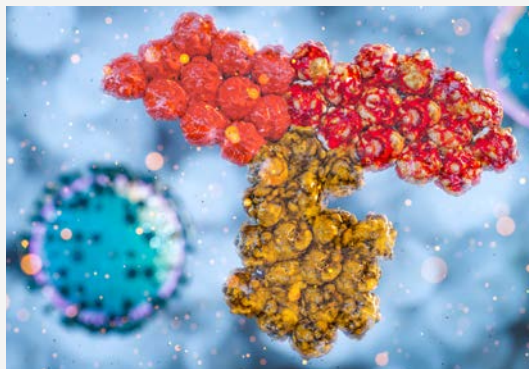




Qualification en ligne de la production d'anticorps monoclonaux en culture cellulaire

La production d'anticorps monoclonaux, issue principalement de la culture de cellules de mammifères, nécessite un suivi en temps réel in situ pour un contrôle qualité optimal du produit final.

Un mode de production robuste mais des possibilités d'amélioration

Au cours des dernières décennies, la production d'anticorps monoclonaux (mAbs) thérapeutiques s'est considérablement développée pour devenir dominante sur le marché biopharmaceutique mondial.

Ce succès commercial repose sur une production robuste et rentable, basée sur des systèmes de culture de cellules de mammifères.

L'un des critères critiques de qualité pour les mAbs thérapeutiques est la glycosylation, qui est connue pour moduler plusieurs propriétés clés de la protéine, telles que la solubilité, la stabilité, la bioactivité, la pharmacocinétique...

Ce suivi de critère se faisait traditionnellement par analyse chimique destructive post-production pour contrôle qualité, d'où un besoin d'une méthode d'analyse en ligne en temps réel.



L'intérêt de contrôler in-situ

La mesure in-situ et en temps réel des critères critiques de la production va permettre une automatisation de cette dernière et d'améliorer la qualité.

L'objectif des travaux menés a été dans un premier temps de démontrer la capacité du Viserion à réaliser le contrôle de la glycosylation ou non des anticorps dans des milieux de culture cellulaire complexes pendant les cultures de cellules CHO dans le bioréacteur en mode batch ou par perfusion.

Le second objectif a été de réaliser ce suivi en temps réel, fonction de l'évolution des conditions de culture.

Comment ?

Les protéines présentent une réponse Raman qui peut être exploitée :

- Proximité de la structure des anticorps glycosylés ou non, et des différentes glycoformes : Besoin d'un grande sélectivité
- Intérêt de la combinaison de la spectroscopie Raman avec des techniques de chimiométrie pour le suivi en temps réel

Les cultures cellulaires de mammifères vont pouvoir être suivies en temps réel via un dispositif de spectrométrie Raman, associé à une sonde de mesure in-situ : notre solution Viserion !

Qualification et quantification d'anticorps au sein d'une culture cellulaire

La lignée cellulaire DG44 CHO qui produit un anticorps anti-rhésus D, a été cultivée dans un milieu de culture cellulaire classique sans protéines, complétée de glutamine, cultivée à 37°C en bioréacteur 2L.

La solution Viserion permet de suivre l'évolution de la production d'anticorps et de la macro-hétérogénéité de ces derniers, c'est-à-dire de la glycosylation ou non des mAbs. On peut suivre cette hétérogénéité en ciblant une partie du spectre Raman (Figure 1).

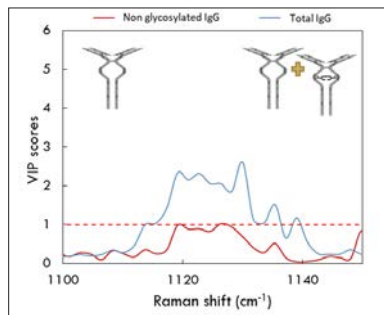


Figure 1 :

Spectres de la macro-hétérogénéité entre 1100 et 1150 cm⁻¹

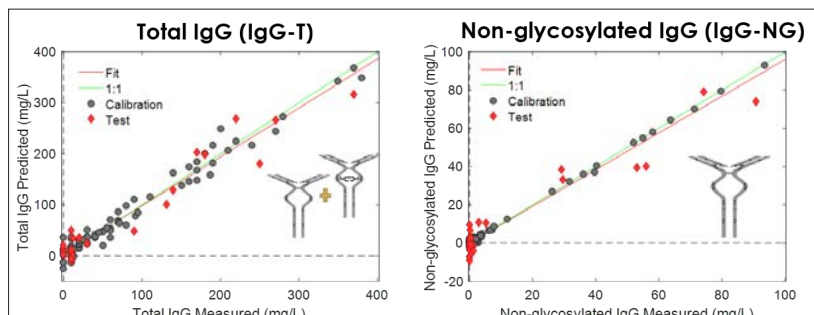


Figure 2 :

Modèles de prédiction des anticorps non glycosylés et anticorps totaux

La micro-zone d'intérêt du spectre Raman pour la différenciation des anticorps va être mis à profit pour l'élaboration de modèles de prédiction (Figure 2, modèles PLS) des anticorps totaux puis des anticorps non glycosylés.

L'intégration de ces modèles de chimiométrie au sein du Viserion permet par la suite une prédiction en temps réel de ces mêmes anticorps (Figure 3), comme on peut le voir, fonction du temps de culture mais également des ajouts de milieu en cours de culture.

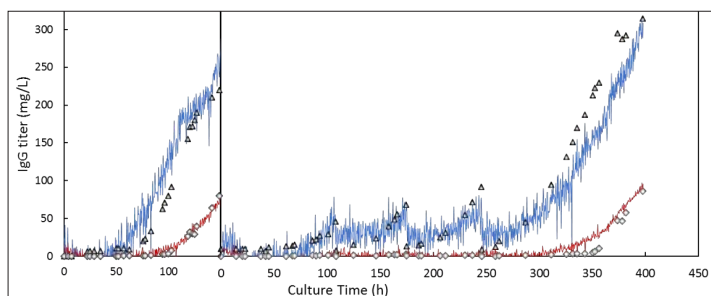


Figure 3 :

Prédiction des anticorps non glycosylés et anticorps totaux en temps réel

Avantages du Viserion

Notre solution Viserion offre une sélectivité et une précision de mesure suffisante pour la qualification de différences de micro-structures au sein d'anticorps.

- Une technologie capable de suivre l'évolution d'une production d'anticorps in-situ une culture cellulaire complexe
- Une sélectivité suffisante pour la distinction de la macro-hétérogénéité
- Une spectroscopie Raman associée à une chimiométrie permettant une quantification en temps réel de différentes molécules d'intérêts, caractéristiques de la culture cellulaire (anticorps, nutriments...)

Le Viserion permet l'acquisition d'un maximum d'informations pour l'opérateur afin de prendre des décisions en temps réel.



Nos équipes INDATECH
seront ravies de répondre à vos questions
par téléphone +33 4 80 78 01 40

