

Frederik Erkens

Roboter für die automatisierte Produktion von Zellen – Interdisziplinäre Forschung in der Produktion

Zelltherapien können hocheffektiv im Kampf gegen Krebs oder zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen sein. Bei einer Zelltherapie werden Zellen im Labor kultiviert, um Patienten entweder mit den Zellen, Zellbestandteilen oder Implantaten, die aus den Zellen hergestellt werden, wie Gewebe oder Knorpel, zu behandeln. Zum Beispiel bei der CAR-T Zell Therapie werden Immunsystemzellen der Patienten gentechnisch verändert um so einen neuen chimären Antigenrezeptor (CAR) zu exprimieren. Mit dem Rezeptor sind sie in der Lage vormals unentdeckte Krebszellen zu erkennen und stellen so eine effektive Therapie dar. Die Herstellung der Therapie ist jedoch ein sehr aufwendiger und komplexer Vorgang, da die Zellen genetisch modifiziert und stark vermehrt werden müssen. Der Prozess ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

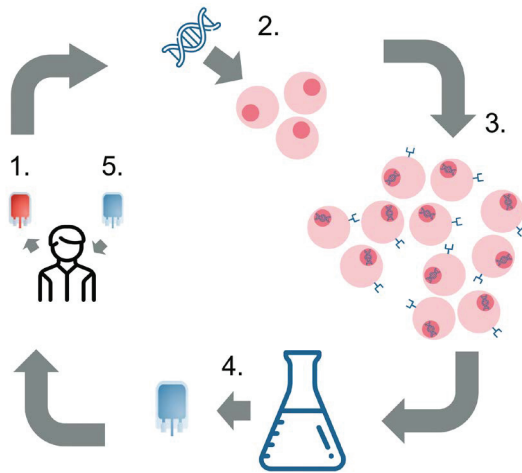


Abb. 1: Herstellungsprozess der CAR-T Therapie: 1. Zellentnahme am Patienten, 2. Modifikation, 3. Zellerweiterung, 4. Zellernte und Formulierung, 5. Verabreichung des Zellprodukts.

Auch für die Herstellung von Knorpelimplantaten aus Patientenzellen zur Wiederherstellung der Funktionstüchtigkeit von Gelenken werden große Mengen von im Labor vermehrten Zellen benötigt. Die Implantate werden hergestellt, indem mittels 3D Bioprinting ein Mix aus Struktur gebender Matrix und Zellen in die Form des Implantats gedruckt werden. So kann die Geometrie des Implan-

tats perfekt auf den Defekt im Gelenk des Patienten angepasst werden. Gewinnt man die gedruckten Zellen zur Herstellung des Implantats aus Stammzellen der Patienten, können Abstoßungsreaktionen auf das Implantat vollständig vermieden werden.

Die Prozesse zur Herstellung der Therapien im Zellkulturlabor sind häufig repetitiv und aufwendig. Das Nährmedium, welches die Zellen versorgt, muss regelmäßig ausgetauscht werden. Die Anzahl und der Zustand der Zellen werden regelmäßig bestimmt, um die Kultur im Bioreaktor zu überwachen. Auch die Probenvorbereitungen für die weitere Untersuchung der Zellen, z.B. auf Kontamination, werden nach immer identischen Protokollen durchgeführt.

Die Herstellung von autologen Therapien, also solche, in denen die Therapie aus Patientenzellen hergestellt werden, ist besonders anspruchsvoll, denn die Unterschiede zwischen Patienten wirken sich auch auf die Zellen aus [1]. Faktoren, wie z.B. Alter, Genetik und Gesundheitszustand, können Einfluss auf das Verhalten der Zellen haben, sodass zellbiologisch Variabilität zwischen den einzelnen Patienten zum Beispiel in der Wachstumsgeschwindigkeit und den Stoffwechselraten herrscht. Das führt nicht nur zu schwankenden Effizienzen, zum Beispiel bei der genetischen Modifikation, sondern erschwert es auch vorherzusehen, wann die Zellen sich häufig genug geteilt haben, um die Zielanzahl für eine Dosis zu erreichen.

Aber gerade für die Therapie mit Zellen ist eine Standardisierung des Zellprodukts essenziell. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Zellproben müssen für eine konsistente Produktqualität möglichst klein sein. Hierbei geht es nicht nur um die bereits beschriebene biologische Variabilität der Zellen, sondern auch der Faktor Mensch spielt im Produktionsprozess eine Rolle. Kleine Unterschiede in der Durchführung können Auswirkungen auf die Resultate haben. Gewissenhaftigkeit der Temperaturkontrolle, Reihenfolge der Durchführung oder Pipettiergeschwindigkeiten können Auswirkungen auf die Zellen haben. Die Automatisierung einzelner Laborprozesse kann also nicht nur die Produktivität steigern, sondern es wird auch die Qualität des Zellprodukts verbessert.

Ein Pipettierroboter führt die Medienwechsel immer identisch durch und pipettiert auch komplexe Analytik-Protokolle zur Probenvorbereitung nach langen Labortagen fehlerfrei. Menschen müssen sich bei der Mikroskopie damit begnügen wenige Quadratzentimeter auszuwerten und auf die vollständige Fläche hochzurechnen, um z.B. die Zellzahl zu bestimmen. Ein

Frederik Erkens, M.Sc.
Fraunhofer Institut für Produktionstechnologie IPT
Steinbachstraße 17, 52070 Aachen
Frederik.Erkens@ipt.fraunhofer.de
<https://s.fhg.de/Laborautomatisierung>
DOI-Nr.: 10.26125/7ag2-yy52

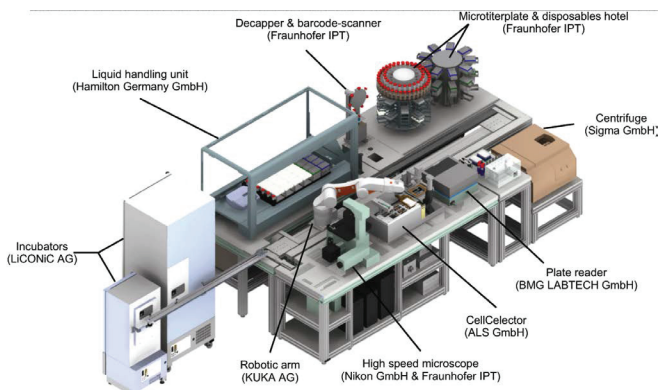


Abb. 2: Die StemCellFactory. Ein vollständig automatisiertes digital vernetztes Labor zur Herstellung von induzierten pluripotenten Stammzellen. [5]

automatisiertes High-Speed Mikroskop bestimmt die Zellzahl, Koloniefäche oder weitere Qualitätsparameter der Zellkulturen, indem es die komplette Zellkulturfläche aufnimmt und anschließend mit machine-learning Algorithmen auswertet [2]. Verbindet man die Analytikgeräte im Labor mit einer digitalen Laborbuchsoftware, so speichern sie bei entsprechender Probenmarkierung, z.B. mit Barcodes, die Ergebnisse automatisiert zentral ab. Das reduziert nicht nur die Arbeitslast, sondern erhöht auch die Sicherheit der Daten im Vergleich zu handschriftlich ausgefüllten Protokollen und Laborbüchern.

Mit der Automatisierung von Prozessen im Zellkulturlabor gehen also nicht nur die Vorteile wie Skalierbarkeit und erhöhter Durchsatz einher, sondern auch erhöhte Produktqualität und geringeres Kontaminationsrisiko spielen eine Rolle [3].

In einer vollständig automatisierten Prozesskette eröffnen sich spannende Möglichkeiten: Im automatisierten vernetzten Labor wie zum Beispiel der StemCellFactory (Abb. 2.) ist es durch die durchgehende Datenerfassung möglich einen digitalen Zwilling, also ein Modell des Zellprodukts, zu erstellen welches digital den Produktionsprozess mit durchläuft. Dadurch lassen sich Vorhersagen zum Zustand der Zellen über die Prozesskette hinweg treffen und es wird eine optimierte Zellkultur durch Anpassung der Pipettierprotokolle oder Bioreaktorparameter ermöglicht. Bestimmt ein Algorithmus den optimalen Zeitpunkt, um Prozesse durchzuführen, lassen sich nicht nur die Laborgeräte effizienter auslasten und der Durchsatz stark steigern, sondern auch die Zellen zum optimalen Zeitpunkt prozessieren. So können Informationen wie Teilungsrate und Zielzellzahl die Protokolle beeinflussen und so ein zu häufiges Prozessieren der Zellen vermieden werden [4]. Eine umfassend automatisierte Datenerhaltung im Labor ermöglicht außerdem den Dokumentationsaufwand zu verringern, da alle Daten sicher und digital abgelegt werden können. So werden automatisch die entsprechenden Dokumente zur Chargenfreigabe erstellt und befüllt. Dadurch stehen Entscheidungen auf einer solideren Datengrundlage und die Prozesse im vernetzten Labor werden beschleunigt.

Allerdings stellt die Transformation der Zelllaborprozesse in ein automatisiertes Labor weiterhin eine echte Herausforderung dar. Produktionsprozesse von Zellen sind komplex und es bestehen hohe Anforderungen an die Sicherheit und Wirksamkeit des Produkts. Die Einhaltung der Vorschriften zur guten Her-

stellungspraxis (GMP – Good Manufacturing Practice) ist daher auch im vollständig automatisierten Labor essenziell. Das führt zu hohen Anforderungen an die Sicherheit, Verfügbarkeit und Integrität der Daten, die automatisiert verarbeitet werden.

Daher ist besonders die Laborautomatisierung eine einzigartig faszinierende Forschungsdisziplin. Um das Labor der Zukunft zu erforschen, kooperieren am Fraunhofer IPT Medizin, Biologie, Informatik und Ingenieurwesen in Internationalen Forschungsprojekten wie zum Beispiel dem Projekt AIDPATH, um die automatisierte KI-optimierte Herstellung von CAR-T-Zellen zu etablieren.

Referenzen

- [1] Wang, Xiuyan; Rivière, Isabelle (2016): Clinical manufacturing of CAR T cells: foundation of a promising therapy. In: *Molecular therapy oncolytics* **3**, S. 16015. DOI: 10.1038/mt.2016.15.
- [2] Piotrowski, Tobias; Rippel, Oliver; Elanzew, Andreas; Nießing, Bastian; Stucken, Sebastian; Jung, Sven et al. (2021): Deep-learning-based multi-class segmentation for automated, non-invasive routine assessment of human pluripotent stem cell culture status. In: *Computers in biology and medicine* **129**, S. 104172. DOI: 10.1016/j.combiomed.2020.104172.
- [3] Iyer, Rohin K.; Bowles, Paul A.; Kim, Howard; Dulgar-Tulloch, Aaron (2018): Industrializing Autologous Adoptive Immunotherapies: Manufacturing Advances and Challenges. In: *Frontiers in medicine* **5**, S. 150. DOI: 10.3389/fmed.2018.00150.
- [4] Ochs, Jelena; Biermann, Ferdinand; Piotrowski, Tobias; Erkens, Frederik; Nießing, Bastian; Herbst, Laura et al. (2021): Fully Automated Cultivation of Adipose-Derived Stem Cells in the StemCellDiscovery—A Robotic Laboratory for Small-Scale, High-Throughput Cell Production Including Deep Learning-Based Confluence Estimation. In: *Processes* **9** (4), S. 575. DOI: 10.3390/pr9040575.
- [5] Elanzew, Andreas; Nießing, Bastian; Langendoerfer, Daniel; Rippel, Oliver; Piotrowski, Tobias; Schenk, Friedrich et al. (2020): The StemCellFactory: A Modular System Integration for Automated Generation and Expansion of Human Induced Pluripotent Stem Cells. In: *Frontiers in bioengineering and biotechnology* **8**, S. 580352. DOI: 10.3389/fbioe.2020.580352.

Frederik Erkens



Frederik Erkens studierte Verfahrenstechnik an der RWTH-Aachen und schloss 2019 mit dem Master of Science ab. Anschließend begann er eine Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Fraunhofer Institut für Produktionstechnologie IPT in Aachen. Dort promoviert er in der Gruppe Automatisierung in den Lebenswissenschaften mit dem Schwerpunkt automatisierte Produktionsprozesse im Zellkulturlabor der Zukunft zu etablieren.