

NK-CFD

Computational fluid dynamics aided natural killer cell expansion scale-up

Programm / Ausschreibung	Kooperationsstrukturen, Kooperationsstrukturen, Bridge Ausschreibung 2023	Status	laufend
Projektstart	01.12.2024	Projektende	30.11.2026
Zeitraum	2024 - 2026	Projektaufzeit	24 Monate
Keywords	NK cells;cell therapy;CFD;fluid dynamics;bioreactor		

Projektbeschreibung

Anti-Krebs-Therapeutika stehen derzeit im Fokus der Biopharma-Industrie. Nach dem Boom der monoklonaler Antikörper in den letzten zwei Jahrzehnten werden neue Behandlungsmethoden gegen Krebs entwickelt, die hämatologische oder solide Tumoren heilen könnten, wenn klassische Behandlungen wie Chemotherapie oder monoklonale Antikörper nicht ausreichen. Eine dieser Modalitäten sind Lymphozyten-Immunzellen, meist T-Zellen und natürliche Killerzellen (NK) sowie deren gentechnisch veränderte Versionen, die als Zelltherapie eingesetzt werden. Diese Zellen, die natürlicherweise als Teil des Immunsystems vorhanden sind, werden aus dem menschlichen Körper isoliert und in-vitro in großer Zahl vermehrt, um bei Verabreichung an den Patienten eine wirksame Therapie zu ermöglichen. Die Zellen reagieren besonders empfindlich auf Expansionsbedingungen, einschließlich flüssigkeitsdynamischer Eigenschaften in dynamischen Kulturen, wie z. B. Scherspannung, die sich auf ihre Expansionsfalte oder ihr zytotoxisches Potenzial auswirken. Dies macht ihre effiziente Skalierung von einem kleineren auf einen größeren Maßstab zu einer Herausforderung, da die Nichtgewährleistung ähnlicher Fluidbedingungen zu einer Zellanpassung führt, die den ohnehin langwierigen Prozess der Zellexpansion verlangsamt. Computational Fluid Dynamics (CFD) ist das geeignete Werkzeug, um die fluiddynamischen Eigenschaften von Zellkulturen zu verstehen. Die Skalierung kann auf der Flüssigkeitsdynamik basieren, indem unabhängig von der Größe des verwendeten Kultivierungsgefäßes eine ähnliche Fluidumgebung für die Zellen bereitgestellt wird. In diesem Projekt kultiviert der wissenschaftliche Partner, TU Wien, NK-Zelllinien in Schüttelkolben, als weithin verfügbare und angewandte Alternative zu teureren, maßgeschneiderten dynamischen Kultivierungsplattformen, mit dem Ziel, den Prozess auf Röhrtank-Bioreaktoren auszuweiten. Der Firmenpartner SimVantage simuliert die Flüssigkeitsdynamik von Schüttelkolben mit der Lattice-Boltzmann-Methode und CFD wird verwendet, um Statistiken von Flüssigkeitsdynamikzenarien verschiedener Schüttelkolbenexperimente zu berechnen. Die CFD-Statistiken werden mit den Qualitätsattributen der Zellen korreliert, um deren Einfluss auf die Expansionsqualität zu ermitteln. Basierend auf den Ergebnissen der Schüttelkolben werden die Bioreaktorparameter von der Simulationssoftware von SimVantage berechnet, um die gleiche flüssige Umgebung der Zellen im Bioreaktor wie in den Schüttelkolben sicherzustellen. Wir gehen davon aus, dass diese Scale-up-Methode zu insgesamt schnelleren Prozessen führt, da sich die Zellen nicht an eine sich ändernde Umgebung anpassen müssen und aufgrund der geeigneteren Bedingungen eine bessere Produktqualität erzielt wird. Dieses einzigartige Wissen wird in die Bioreaktor-Simulationssoftware von SimVantage integriert, was deren bereits großes kommerzielles Potenzial noch steigern wird. Die zukünftigen Benutzer

der Software können ihren Prozess entsprechend den Anforderungen der Zelllinie, die sie kultivieren möchten, skalieren. Dieses Projekt ist der erste Machbarkeitsschritt mit NK-Zellen.

Abstract

Anti-cancer therapeutics are currently in the focus of the biopharma industry. After the boom of monoclonal antibodies during the last two decades, new modalities are being developed against cancer that might cure hematological or solid tumors when classical treatments of chemotherapy, or monoclonal antibodies are insufficient. One of these modalities are lymphocyte immune cells, mostly T and natural killer (NK) cells and their genetically engineered versions that are applied as cell therapy. These cells, naturally available as part of the immune system, are isolated from the human body and expanded in vitro in number to provide efficient therapy upon administration to the patient. The cells are particularly sensitive to expansion conditions, including fluid dynamic properties in dynamic cultures, such as shear stress, that impacts their expansion fold or cytotoxic potential. This makes their efficient scale up from smaller to larger scale challenging because not ensuring similar fluidic conditions results in cell adaptation that slows down the anyway lengthy process of cell expansion. Computational fluid dynamics (CFD) is the appropriate tool to understand fluid dynamic properties of cell culture. Scale up can be based on fluid dynamics by providing similar fluidic microenvironment for the cells, regardless of the used culturing vessel size. In this project, the scientific partner TU Wien cultures NK cell lines in shake flasks, as a widely available and applied alternative to more expensive, custom dynamic culturing platforms, with the aim to scale up the process to stirred-tank bioreactors. The company partner SimVantage simulates the shake flask fluid dynamics with the lattice Boltzmann method and CFD will be used to compute statistics of fluid dynamic scenarios of different shake flask experiments. The CFD statistics are correlated with the quality attributes of the cells to find their impact on expansion quality. Based on the shake flask results, bioreactor parameters will be computed by SimVantage's simulation software to ensure the same fluidic microenvironment of the cells in the bioreactor as in the shake flasks. We expect that this scale up method will yield in overall faster processes, because cells do not need to adapt to a changing microenvironment and better product quality because of the more suitable conditions. This unique knowledge will be built in to SimVantage's bioreactor simulation software that will increase its already great commercial potential. The future users of the software can scale up their process according to the needs of the cell line they would like to culture. This project is the first feasibility step with NK cells.

Projektkoordinator

- Technische Universität Wien

Projektpartner

- SimVantage GmbH