



acib

Austrian Centre of Industrial Biotechnology

Programm: COMET – Competence Centers for Excellent Technologies

Programmlinie: K2-Zentren

COMET-Einzelprojekt, Laufzeit und Projekttyp:

Tools for genome scale science in CHO cells, 01/2015 – 12/2019, strategisch

Charakterisierung des Epigenomes von Chinesischen Hamster Ovarien (CHO) Zellen

CHO Zellen sind die wichtigsten Säugetierzellen für die Produktion von Biopharmazeutika. Ihre Adaptierung an verschiedene Kulturbedingungen ermöglicht eine effiziente Produktion therapeutischer Proteine, wie z.B. von humanen Antikörpern. Um den Einfluss von Epigenetik – also einer Veränderung der Genexpression ohne Veränderungen der zugrundeliegenden DNA Sequenz – zu erforschen, präsentieren wir hier erstmals eine umfassende Analyse der epigenetischen Mechanismen in CHO Zellen. Unsere Ergebnisse eröffnen neue Möglichkeiten, um die Proteinproduktion in Bioprozessen zu verbessern.



Epigenetische Mechanismen

Epigenetische Mechanismen, vor allem die Methylierung und Modifizierung von DNA-assozierten Proteinen (Histone), führen zu einer veränderten DNA-Struktur an einer bestimmten Stelle, was die Genexpression beeinflussen kann. Verschiedene Histon-Veränderungen sind mit unterschiedlichen genomischen Regionen sowie unterschiedlichen Aktivitäten der Genexpression verbunden. Bislang wurde Epigenetik vor allem im Zusammenhang mit Krebs und Entwicklungsbiologie untersucht. Deshalb sind die Informationen über die epigenetischer Regulation in kultivierten Säugetierzellen sehr eingeschränkt. Andererseits sind diese Daten für die industrielle Biotechnologie enorm wichtig, um verbesserte Produktionsverfahren von hochwertigen Wirkstoffen zu ermöglichen.

Das acib untersuchte erstmals umfassende Veränderungen von epigenetischen Modifikationen in CHO-Zellen – die Eizellen des chinesischen Hamsters sind die wichtigsten industriellen Produktionszellen in der Pharmaindustrie.



Epigenetische Variation in CHO Zellen

Wissenschaftler des acib und Universität für Bodenkultur analysierten epigenetische Variationen in verwandten CHO-Zellen, welche verschiedene Evolutionsprozesse durchlaufen sind, wie z.B. die Anpassung an das Wachstum in verschiedenen Medien oder längere Kultivierungszeiten. Insgesamt wurden sechs verwandte Zelllinien bezüglich DNA-Methylierung analysiert. Außerdem wurden die Methylierungen sowie Histon-Modifikationen während einer Batch Kultur (kurzzeitige Kultivierung) untersucht. Wir konnten beobachten, dass DNA-Methylierung langfristig passiert, wohingegen

Histon-Modifikationen sich schneller verändern und sich kontinuierlich an rasch verändernde Umweltbedingungen anpassen können. Langfristige Veränderungen des Phänotyps oder der Kulturbedingungen, wie etwa die Adaptierung an ein neues Medium oder die Selektion eines spezifischen Phänotypen, sind hingegen mit Veränderungen des DNA-Methylierungsmusters verbunden.

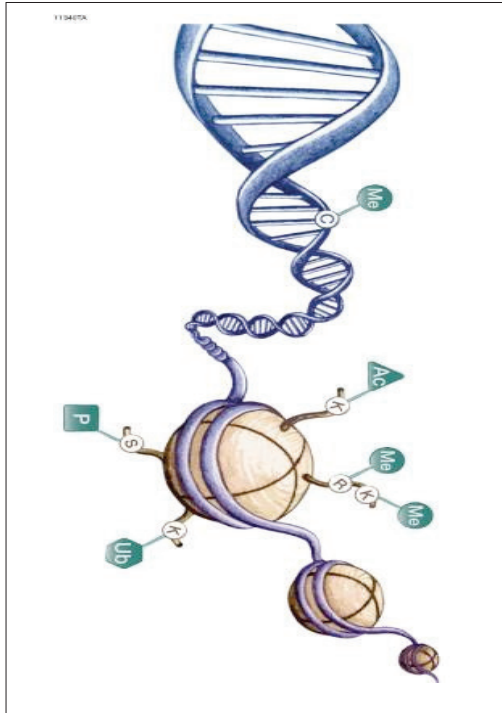


Abb. 1: Hauptkomponenten epigenetischer Regulation. **DNA-Methylierung:** Cytosin-Reste innerhalb der DNA können methyliert werden. **Histon Modifikation:** Reste von Histonproteinen können modifiziert werden (sympbilisiert durch Me, Ac, P, Ub).

c <http://at.promega.com/resources/product-guides-and-selectors/protocols-and-applications-guide/epigenetics>

Alle verfügbaren Daten über epigenetische Modifikationen in CHO-Zellen wurden zusammengetragen und sind online verfügbar unter <http://cho-epigenome.boku.ac.at>

Wirkungen und Effekte

Erstmals präsentieren wir hier eine umfassende Analyse der Dynamiken von epigenetischer Regulation in CHO Zellen. Dies eröffnet neue Möglichkeiten, um die Proteinproduktion im industriellen Maßstab zu verbessern. Unser etabliertes Modell ist eine wertvolle Ressource um den Annotations-Prozess, das heißt die Zuordnung einer biologischen Funktion zu einer Sequenz des CHO-Genoms, zu unterstützen. In der Praxis stellt das noch immer eine große Herausforderung dar.

Die Annotation von verschiedenen genomischen Regionen (regulatorische Regionen und für Proteine codierende bzw nicht codierende Gene) kann identifiziert bzw. bestätigt werden. Bisher unerforschte Mechanismen durch Epigenetik gezielt zu kontrollieren und zu modifizieren, bieten neue Wege, um das Verhalten der industriellen Zellen zu beeinflussen. Sie sind nützliche Tools im Zusammenhang mit Zelllinienentwicklung für industrielle Prozesse. Das übergeordnete Ziel ist es, die Entwicklungszeiten der Biopharmazeutika zu verringern, was die Produktionskosten reduziert und infolge dessen für eine größere Gruppe von Patienten leistbar macht.

Kontakt und Informationen

K2-Zentrum acib, Muthgasse 11, 1190 Wien, www.acib.at

Projektkoordination

Prof. Dr. Nicole Bort
Muthgasse 18, 1190 Wien
+43 1 47654 6232
Nicole.borth@acib.at
<http://cho-epigenome.boku.ac.at>

Projektpartner

Organisation	Land
Research Center for Molecular medicine (CEMM)	Österreich
Center for Genomic Regulation (CRG)	Spanien
Research Institute of Molecular Pathology	Österreich
Spanish National Cancer Research Center (CNIO)	Spanien

Weitere Informationen zu COMET – Competence Centers for Excellent Technologies: www.ffg.at/comet

Diese Success Story wurde von der Konsortialführung/der Zentrumsleitung zur Verfügung gestellt und zur Veröffentlichung auf der FFG-Website freigegeben. Für die Richtigkeit, Vollständigkeit und Aktualität der Inhalte übernimmt die FFG keine Haftung.