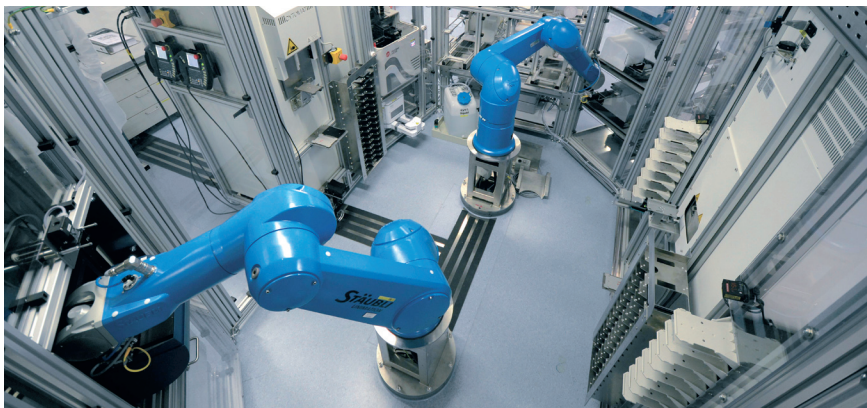


LSR-Technologie

Hochdurchsatztestung im Drug-Discovery-Prozess (Teil 1)



HTS-Roboteranlagen bei Boehringer Ingelheim

Die Life-Science-Research-Industrie (LSR) im Verband der Diagnostica-Industrie (VDGH) ist Wegbereiter und Partner der Forschung. Ihre Technologien und Testverfahren ermöglichen wissenschaftliche Durchbrüche und schnellere Forschungserfolge. Auch in der pharmazeutischen Industrie kommen LSR-Methoden zum Einsatz, wenn es darum geht, den richtigen Wirkstoff oder die richtige Wirkstoffkombination für eine Erkrankung zu finden.

Die Erforschung eines Medikamentes dauert im Durchschnitt mehr als zehn Jahre. Dabei steht die Identifizierung von chemischen Startpunkten für den Optimierungsprozess ganz am Anfang und bildet eine wichtige Grundlage für den Erfolg. Es hängt stark vom Wissensstand bezüglich des biologischen Zielmoleküls (Target) ab, welche Methoden für die Entdeckung solcher Substanzen angewendet werden können. Die Hochdurchsatztestung (High Throughput Screening, kurz: HTS) von Substanzbibliotheken ist eines der wichtigsten Verfahren zur Identifizierung chemischer Startpunkte, besonders dann, wenn es um neue, innovative Targets geht, über deren Struktur wenig bekannt ist und für die man noch keinerlei chemische Bindungspartner kennt. Beim HTS werden systematisch

bis zu hunderttausend strukturell verschiedene chemische Verbindungen auf ihre Interaktion mit dem Target getestet.

Voraussetzung für eine Screening-Kampagne ist die Entwicklung eines hochdurchsatzfähigen, biologischen Testverfahrens (Assay), mit dem die Wechselwirkung von chemischen Verbindungen mit dem biologischen Target untersucht werden kann. Dabei werden sowohl biochemische Testsysteme eingesetzt, bei denen die einzelnen Reagenzien in Lösung zusammengebracht werden, als auch zelluläre Assays, bei denen das Target auf oder in einer Zelle vorliegt. Zum Nachweis der Wechselwirkung stehen diverse Mess- und Assay-technologien zur Verfügung. In der Regel beruhen diese Technologien auf der Messung von Licht. Wichtige Aspekte bei der Entwicklung solcher Assays sind die Reproduzierbarkeit der Daten, aber auch der Zeit- und Kostenfaktor eines solchen Testsystems.

Die Testung einer großen Anzahl von chemischen Substanzen erfolgt in Mikrotiterplatten, rechteckigen Kunststoffplatten im Format von ca. 12,8 x 8,5 cm, die viele isolierte Vertiefungen (engl.: wells) in Reihen und Spalten enthalten. In jedem Well wird die gleiche biologische



Termine

12.-15. November, Düsseldorf

Medica Labmed Forum 2018

22. November, Göttingen

Pressekonferenz zur Labvolution 2019

Reaktion durchgeführt und gewöhnlich eine Substanz pro Well getestet. In den vergangenen Jahren war der Trend zu beobachten, dass die Anzahl der zu testenden Strukturen stetig gestiegen ist. Um das Screening dennoch schnell und mit akzeptablen Kosten durchführen zu können, kam es zu einer Miniaturisierung der biologischen Testsysteme. Grundvoraussetzung hierfür war die Entwicklung von Mikrotiterplatten mit einer größeren Anzahl von Wells auf der gleichen Plattengrundfläche. Dadurch können mehr Substanzen parallel getestet werden. Die 96-Well-Mikrotiterplatte wurde so über die Jahre durch die 384-Low-Volume- beziehungsweise 1.536-Well-Platte ersetzt. Damit verbunden war auch die Reduktion der Assay-Volumina von ca. 100 Mikroliter auf wenige Mikroliter und somit die Reduktion der benötigten Reagenzienmengen. Es konnten dadurch Kosten verringert und der Testdurchsatz erhöht werden. Gleichzeitig bedurfte es der Entwicklung sensitiver Messtechnologien, die es erlaubten, auch in einem miniaturisierten Format zu arbeiten. Die Verringerung der Pipettier-Volumina erforderte eine Steigerung der Abgabepräzision, so dass auch die „Liquid-Handling“-Geräte weiter optimiert werden mussten. Erst durch Fortschritte auf diesen Gebieten war es möglich, Substanzbibliotheken bei hoher Datenqualität zu screenen. (Fortsetzung in der nächsten Ausgabe)

Dr. Frank H. Büttner, Head of laboratory, High Throughput Biology, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG