

## Drug-Discovery-Prozess (Teil II)

# Hilfe bei der Suche nach der Nadel im Heuhaufen

Die Life-Science-Research-Industrie (LSR) im Verband der Diagnostica-Industrie hilft der pharmazeutischen Industrie bei der Suche nach neuen, immer komplexeren Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen. Sie stellen maßgeschneiderte Verfahren für Hochdurchsatztestungen zur Verfügung, um eine Screening-Kampagne zu ermöglichen. Im zweiten Teil des Beitrages (Fortsetzung aus |transkript 10/2018) wird auch die Bedeutung der Laborautomation als LSR-Technologie deutlich.

In modernen HTS-Gruppen (HTS = High Throughput Screening) erfolgt die systematische Testung von großen Substanzbibliotheken vollautomatisiert. Man verwendet hierzu Roboteranlagen, mit deren Hilfe die einzelnen Schritte eines biologischen Testsystems systematisch abgearbeitet werden, angefangen von der Zugabe der Testsubstanzen über die Zugabe der verschiedenen biologischen Reagenzien bis hin zu den Inkubationszeiten und der abschließenden Detekti-



HTS-Roboteranlage bei Boehringer Ingelheim

on. Die Verwendung einer Roboteranlage gewährleistet, dass jede einzelne Assay-Platte identisch behandelt wird. So ist es möglich, mehrere tausend Platten einer Screening-Kampagne unbeaufsichtigt zu prozessieren und eine gleichbleibende Datenqualität zu erreichen. Die Ansprüche an eine vollautomatisierte Anlage sind über die Jahre gewachsen. Flexibilität bei der Geräteausstattung, einfache Bedienung für die Benutzer, ganz besonders aber eine hohe Zuverlässigkeit der Screening-Anlage spielen eine wichtige Rolle. Viele Reagenzien sind teuer, so dass bei einem 24-Stunden-Screening-Lauf durchaus mehrere tausend Euro Materialwert auf einer Anlage sein können. Es gilt deshalb, eine Unterbrechung mit etwaigem Verlust der Reagenzien zu vermeiden.

Eine Screening-Kampagne ist gewöhnlich in mehrere Abschnitte unterteilt: Es gibt zunächst die Phase der biologischen Assay-Entwicklung, bei der das Testsystem grundsätzlich aufgebaut, aber in der Regel noch per Hand pipettiert wird. Danach erfolgen die Programmierung der Screening-Anlage und die Anpassung des biologischen Assays an die Roboteranlage, gefolgt von Testläufen mit realen Reagenzien und prädiktiven kleinen Screening-Bibliotheken zur Prüfung der Reproduzierbarkeit der Daten und zur Vorhersage einer möglichen Hit-Rate (Hit = Substanz, die eine gewünschte Wirkung zeigt). Parallel dazu erfolgt die Beschaffung der für die Kampagne benötigten Reagenzien und Mikrotiterplatten. Es schließt sich die eigentliche primäre Testung der Substanzbibliotheken an. Hierbei wird jede chemische Verbindung nur ein einziges Mal getestet. Die Hits testet man zur Bestätigung ihrer Wirkung erneut und charakterisiert die bestätigten Substanzen in Form von Dosis-Wirkungsuntersuchungen. Dadurch können am Ende einer Kampagne oft bereits



## TERMIN

**9. Mai 2019, Berlin**

öffentlicher Themenabend der VdGH-Mitgliederversammlung

[www.vdgh.de](http://www.vdgh.de)

erste Struktur-Wirkungsbeziehungen aus den Screening-Daten abgeleitet werden. Bei vielen Kampagnen wird nicht nur ein einziges biologisches Testsystem verwendet, sondern es werden technologische Sekundär-screens durchgeführt, mit deren Hilfe Substanzen herausgefiltert werden, die mit der Assay-Technologie interferieren und nicht direkt auf das Target wirken. Häufig werden die identifizierten Hits auch bezüglich ihres Selektivitätsprofils charakterisiert. Am Ende einer Screening-Kampagne steht in der Regel eine Reihe von strukturell unterschiedlichen Substanzclustern als Startpunkte für eine Medikamentenentwicklung zur Verfügung. Je nach Target-Typ und Assay-Technologie kann eine Screening-Kampagne unterschiedlich lange dauern (ca. zwei bis acht Wochen) und Kosten von etwa 20.000 bis 200.000 Euro verursachen.

Die Testung mehrerer hunderttausend chemischer Verbindungen ergibt oft nur wenige hundert Substanzen, die die gewünschte Wirkung zeigen. Das Screening nach Startpunkten wird deshalb gerne mit der sprichwörtlichen Suche nach der Nadel im Heuhaufen verglichen. Inwieweit diese später bis zu einem Medikament optimiert werden können, ist zu diesem frühen Zeitpunkt noch offen .

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