

Schnell und kostengünstig zum neuen Arzneimittel-Kandidaten

## Von der Screening-Fabrik zum Teströhrchen – Miniaturisierung in der Arzneimittelforschung

Die Suche nach neuen Arzneimitteln erfolgreich und effizient zu gestalten ist eine große Herausforderung. Intensiv wird an der Identifizierung von krankheitsverursachenden Mechanismen gearbeitet. Zielproteine sind Gegenstand von Programmen zur Auffindung von Substanzen mit modulierenden Eigenschaften. In automatisierten Screening-Fabriken werden Millionen Substanzen getestet. Das EXIST-Projekt DyNABind am B CUBE der TU Dresden bietet eine schnelle und kostengünstige Alternative an.



Die Bereitstellung von neuen Wirkstoffen für die klinische Entwicklung steht im Fokus pharmazeutischer Unternehmen. Das Methodenarsenal für die Suche nach neuen Kandidaten hat sich enorm erweitert. Substanz-Bibliotheken wurden mit Kombinatorik auf  $10^6$  bis  $10^7$  Proben erweitert. Rationale Techniken, wie das Proteinstruktur basierte Design sowie virtuelles Screening vorhandener Struktursammlungen wurden etabliert. Dafür sind Kenntnisse zur 3D-Struktur des Zielproteins erforderlich. Für neu identifizierte Proteine liegen solche Informationen nicht vor. In diesen Fällen werden die Bibliotheken im „Hochdurchsatz-Screening“ in automatisierten Testfabriken Substanz für Substanz getestet. Der Aufwand für Lagerhaltung, Technik, Gebäude und Personal ist so immens, dass nur große Pharmafirmen und spezialisierte Dienstleister solche Kampagnen realisieren können.

DyNABind entwickelt eine alternative Technologie. Durch die Verknüpfung von Kombinatorik und Informationskodierung mittels DNA werden Bibliotheken von  $10^7$  bis  $10^{10}$  Proben erstellt. Jede Substanz ist mit einem DNA-Stück verknüpft, das wie ein Strichcode die Information zur anhängenden Struktur trägt. Dadurch kann die gesamte Bibliothek als Gemisch in einem Teströhrchen und in einem

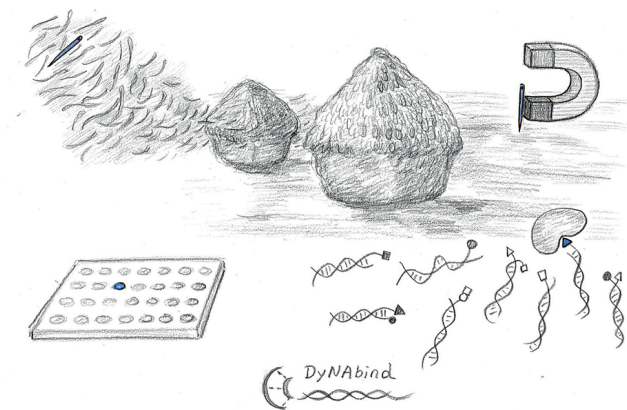
Schritt mit dem Zielprotein getestet werden. Bindende Substanzen werden isoliert und die daran befindlichen DNA-Stücke decodiert.

Dieser Prozess ist in jedem herkömmlichen Labor durchführbar. Mit der Verfügbarkeit des Zielproteins kann die Testung sofort beginnen. Die Entwicklung eines Bindungsassays und eines markierten Liganden entfallen.

Das Verfahren wurde von den Wissenschaftlern so optimiert, dass durch eine dynamische Prozessführung bindende Substanzen angereichert werden. So wird das Risiko falsch positiver Hits reduziert. Das Design der DNA-Stücke erfolgt nach einem patentierten Algorithmus der den Einsatz einer besonders schnelle Decodierungsmethode ermöglicht. Die Validierung der Hits erfolgt mit Hilfe eines selbst entwickelten regenerierbaren Chips. Dies erlaubt die Quantifizierung der Affinität und die Erstellung des kompletten Bindungsprofils. DyNABind bietet als Erster die Anwendung von DNA-codierten dynamischen Bibliotheken für die Testung von Fragmenten und Fragment-Paaren mit einer Bibliothek von bis zu  $10^6$  Fragment-Kombinationen an.

Die Grundlagen hierfür legten die Wissenschaftler am ZIK B CUBE – Center for Molecular Bioengineering an der TU Dresden. In der Forschungsgruppe um Yixin Zhang haben sie wichtige Methoden für die junge Technologie entwickelt. Ziel ist es nun, diese für die kommerzielle Anwendung einsatzreif zu machen und so die frühe Phase der Medikamentenentwicklung erheblich zu beschleunigen. Hierfür kooperiert DyNABind mit Unternehmen und akademischen Gruppen, die Zielproteine schnell und kostengünstig mit großen Bibliotheken testen möchten.

Das Ausgründungsprojekt wird über das Programm EXIST-Forschungstransfer des Bundesministeriums für Wirtschaft (BMWi) und den Europäischen Sozialfonds (ESF) gefördert. Auf dem Weg zur Unternehmensgründung wird das Team von dresden|exists beratend unterstützt. ■



Die „Nadel im Heuhaufen“ finden: Mit DNA-kodierten Bibliotheken können aktive Substanzen aus Gemischen von Millionen von Verbindungen unmittelbar selektiert werden.

Abbildung: Yixin Zhang

### Kontakt

Technische Universität Dresden  
ZIK B CUBE

Michael Thompson  
Arnoldstrasse 18  
01307 Dresden

Tel.: +49 351 463-43041  
Fax: +49 351 463-40322

michael.thompson@dynabind.com  
http://dynabind.com