



Experimente in Miniatur: Für den Höchstdurchsatz führt der Screening-Roboter „Krake“ Tausende biochemische Reaktionen zeitgleich durch. Diese finden in 15 Zentimeter langen Platten mit 1.536 Vertiefungen Platz.

VOLLAUTOMATISCHE WIRKSTOFFSUCHE MIT HÖCHSTGESCHWINDIGKEIT

Ein Krake für Millionen Moleküle

Auf der Suche nach neuen Wirkstoffen für Medikamente nutzen Bayer-Forscher hocheffiziente Roboter. In vollautomatischen Ultra-Hochdurchsatzanlagen testen sie Millionen Substanzen auf ihre pharmakologische Wirkung – und finden Kandidaten, die potenziell den Durchbruch zu einem neuen Arzneimittel bedeuten können.

Der wichtigste Forschungsassistent spricht kein Wort. Mit extremer Präzision arbeitet er seine Analysen ab: In Höchstgeschwindigkeit prüft der Roboter Substanzen aus der Bayer-Bibliothek und bearbeitet mehrere Platten zeitgleich. „Der Krake“, so nennen ihn seine Auftraggeber – die Bayer-Forscher um Dr. Bernd Kalthof, Leiter High-Throughput-Screening Technologie bei der Bayer-Division Pharmaceuticals in Wuppertal. „Mit unserem neuen Ultra-Hochdurchsatz-Roboter können wir pro Tag die pharmakologische Wirkung von bis zu einer Million Substanzen testen“, so der Wissenschaftler. Vor 20 Jahren wäre eine ganze Laborbelegschaft rund 100 Jahre mit diesem Pensum beschäftigt gewesen.

Durch modularen Aufbau ist der Roboter flexibel einsetzbar

Im Gegensatz zu seinem Pendant aus der Tiefsee hat der mechanische Krake in Wuppertal aber nur vier Arme statt acht. Damit verarbeitet er die Proben in extrem hoher Geschwindigkeit. „Die neue Roboter-Anlage eröffnet uns völlig neue Möglichkeiten, Experimente zu gestalten“, erläutert Kalthof. Denn sie besteht aus verschiedenen Modulen, die die Experten neu kombinieren können. Damit können neue Methoden nach Bedarf schnell in die Hochdurchsatz-Anlage integriert werden. Wichtig für den hohen Durchsatz – die Anzahl der untersuchten Proben pro Tag – und die Flexibilität ist die Infrastruktur, in die der vollautomatische Krake eingebet-

tet ist. So bereitet ein zweiter Roboter die Reaktionsgefäße mit den Testsubstanzen vor, nur so können rund 60.000 Platten pro Jahr verarbeitet werden. Und das erfordert Hightech auf allen Ebenen: „Auch unsere Computersysteme müssen mit dem Roboter-System harmonieren. Daher haben wir eine spezielle Datenbank-Infrastruktur und eine eigene Software für die Auswertung entwickelt“, erklärt Kalthof.

Das Screening ist der erste Schritt auf dem langen Weg zu einem neuen Medikament. Kalthof beschreibt den Prozess: „Wir testen dabei alle der 4,1 Millionen Moleküle in unserer Substanzbibliothek auf einen gewünschten Effekt.“ Und nur bei jedem 400. Kandidaten finden die Forscher im Schnitt eine Wirkung. Die gefundenen aktiven Moleküle charakterisieren und verbessern Bayer-Wissenschaftler dann in interdisziplinären Projektteams. „In diesem Prozess scheiden viele Moleküle aus, bis im Optimalfall nach zehn bis zu zwölf Jahren ein neues zugelassenes Medikament den Endpunkt der Arzneimittel-Entwicklung markiert“, so Kalthof. Im Wirkstoffscreening nahmen die Erfolgsgeschichten von vielen Bayer-Medikamenten und Entwicklungskandidaten ihren Anfang. So entdeckten die Forscher die Ausgangsverbindung für den Wirkstoff Rivaroxaban durch die Vorgängeranlage des Kraken.

Der Krake braucht spezielles Futter, damit er seine Arbeit verrichtet: Eine Voraussetzung für das Ultra-Hochdurchsatz-Screening – davon sprechen Experten ab 100.000 Proben pro Tag – ist die Miniaturisierung der Testgefäße: „Wir arbeiten



Der Herr des Kraken: Dr. Bernd Kalthof sucht mit dem Hochleistungsroboter nach den Wirkstoffen der Zukunft.

mit sogenannten Mikrotiterplatten, die 1.536 separate Vertiefungen für biochemische Reaktionen haben. Das Volumen der winzig kleinen Mulden ist noch wesentlich kleiner als ein durchschnittlicher Regentropfen“, erklärt Kalthof. Die Platten sind im Kraken bereits mit den Wirkstoffkandidaten bestückt. Deren Effekte testen

10 Jahre

Arzneimittelentwicklung folgen nach dem Screening.

Quelle: Bayer



Roboter unter Schutzatmosphäre: Dr. Donald Bierer (Foto links) bestückt die Anlage für das Katalysator-Screening. Er sucht mit seinem Team nach den chemischen Reaktionsbeschleunigern und ermöglicht so zum Teil erst die Wirkstoffsynthese. Dr. Anke Müller-Farnow (Foto rechts) ist Leiterin Lead Discovery, einschließlich des Screening-Labors in Berlin. Auch diese Anlage läuft – wie der Krake in Wuppertal – vollautomatisch.

die Forscher einerseits an isolierten Eizellen und andererseits an lebendigen Zellen. Für beide Testformate verwenden sie dabei auf Lumineszenz oder Fluoreszenz beruhende Messverfahren. Eine Veränderung der dabei gemessenen Lichtsignale verrät, dass eine Substanz in den Prozess eingreift, den die Forscher pharmakologisch steuern wollen.

„In der Pharmaforschung setzen wir bei Bayer schon lange auf Roboter“, sagt Dr. Anke Müller-Farnow, Leiterin Lead Discovery in Berlin. Sie und ihr Team

betreiben mit einer ähnlichen Roboter-Anlage ein zweites Screening-Labor in Berlin. In Köln testen und optimieren Kollegen therapeutische Antikörper mit einem vergleichbaren Ansatz: Sie analysieren die Bindungseigenschaften von mehreren 10.000 Antikörpern. Roboter betreiben aber auch die sogenannten Präparatelabore, Substanzlager in Berlin und Wuppertal, die die gesamte Bayer-Forschung mit Wirkstoffkandidaten versorgen. „Natürlich kontrollieren die Kollegen dort alle Substanzen regelmäßig auf ihre Reinheit, das geschieht ebenfalls vollautomatisch“, sagt Kalthof.

Roboter erzeugen völlig neue Moleküle

Die Automatisierung zieht sich bei Bayer durch viele Forschungsbereiche: Auch die Synthese neuer Moleküle für die Substanzbibliothek kann potenziell vollautomatisch erfolgen. Haben Bayer-Chemiker Probleme bei bestimmten Reaktionen, bekommen sie Hilfe im Katalyse-Screening-Labor: „Lösungen finden wir meist, indem wir einen Katalysator – einen chemischen Reaktionsbeschleuniger – hinzugeben oder wechseln“, so Dr. Donald Bierer, Leiter des Katalyse-Screening-Labors im Bayer-Forschungszentrum Wuppertal. Kernstück der Plattform ist ebenfalls ein Roboter, der bis zu 192 Reaktionen zeitgleich durchführen kann. So finden die Forscher im miniaturisierten Ansatz Lösungen für die Produktion neuer Wirkstoffe. „Unsere Ergebnisse geben wir an

die Chemiker weiter, und in 90 Prozent der Fälle gelingt die Reaktion auch im größeren Maßstab. In den restlichen zehn Prozent suchen wir mit unseren Auftraggebern vor Ort nach einer Lösung“, fährt Bierer fort. Sein Team kooperiert nicht nur mit den Forschern in der medizinischen Chemie, sondern mit vielen weiteren Bayer-Abteilungen. „Das ist wirklich das Erfolgsrezept, seit wir 2012 mit der Planung der Plattform begonnen haben – mit Teamwork gelangen wir zu neuen Lösungen.“

Damals war das vollautomatische Katalyse-Screening-Labor – unter Schutzgasatmosphäre im kleinen Maßstab – das zweite dieser Art weltweit und eher ein Prototyp. Heute läuft die Anlage im Routinebetrieb und der Ansatz verbreitet sich auf der ganzen Welt. Bierer und das Katalyse-Screening-Team ermöglichten so die Synthese von Wirkstoffkandidaten, die ihre Kollegen zunächst nicht oder in zu geringen Mengen herstellen konnten. Die Substanzen konnten dadurch schneller in weiterführende Testphasen überführt werden wie präklinische Studien im Bereich Pharmaceuticals oder Feldversuche im Bereich Crop Science. Solche Wirkstoffkandidaten bilden die Basis für ein umfassendes Syntheseprogramm beispielsweise in der Medizinischen Chemie. Dabei werden Tausende leicht modifizierte Varianten des Ausgangsmoleküls hergestellt, um das mit der besten Wirkung zu finden.

Die Ansprüche steigen in allen Bereichen, auch bei pharmakologischen Screens: „Daher erhöhen wir in allen

Screening für Rivaroxaban

Die Geschichte des Wirkstoffes Rivaroxaban begann 1998 in den Wuppertaler Screening-Laboren. Damals umfasste die Bayer-Substanzbibliothek 200.000 Verbindungen, die auf der Suche nach einer passenden Leitstruktur gescreent wurden. Rivaroxaban wird eingesetzt, die Blutgerinnung zu verringern und dadurch sogenannte Thromben zu verhindern. Es hemmt den Faktor Xa, der eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Thromben spielt. Heute ist Rivaroxaban zur Vorbeugung und Behandlung von Thromboembolien, also Gefäßverschlüssen, die durch Blutgerinnsel entstehen, in mehr als 130 Ländern zugelassen. Der Wirkstoff hilft beispielsweise bei der Vorbeugung von Schlaganfällen bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern.



Ein Krake mit vier Armen: Die einzigartige Anlage kann die gesamte Bayer-Substanzbibliothek mit 4,1 Millionen Molekülen innerhalb weniger Tage screenen. Bayer-Mitarbeiter Georg Schmidt konstruierte den Kraken, neben ihm steht seine Kollegin Maike Günther.

Bereichen unseren Durchsatz, damit wir eine größere Trefferwahrscheinlichkeit erreichen“, erklärt Kalthof. Und das Herzstück der Strategie ist sein vollautomatischer Krake in Wuppertal. Er verrichtet sein Tagwerk zuverlässig wie ein Uhrwerk.

Das ist auch Kalthofs Kollegen Georg Schmidt zu verdanken: Gemeinsam mit Technikern und Konstrukteuren von Zulieferfirmen entwickelte er die einmalige Anlage: „Lösungen von der Stange gab es für diese Art Anlagen nicht“, erklärt

Schmidt. Und die Bayer-Forscher planen bereits die nächsten Schritte: Mitte 2017 nimmt ein zweiter Krake seine Arbeit in den Screening-Laboren von Kalthof auf. „Dann kommen wir schon auf acht Arme“, sagt der Herr der Kraken. ■

„Roboter im Laboralltag“

„research“ sprach mit Dr. Virendar Kaushik, Direktor Biochemie und Biophysik am Broad-Institute des Massachusetts Institute of Technology and Harvard, über Roboter in chemischen und biologischen Laboren. Bayer kooperiert eng mit der Institution an der US-amerikanischen Ostküste – vor allem in der Onkologie und bei kardiovaskulären Erkrankungen.



Virendar Kaushik



Wann haben Wissenschaftler begonnen, Roboter im Labor einzusetzen?

Zum ersten Mal wurden Roboter in der biomedizinischen Forschung – genauer gesagt in der Wirkstoffentwicklung – in den 1980er-Jahren verwendet. Damals ging es vor allem um das Verarbeiten von Proben, beispielsweise beim Erstellen von Verdünnungsreihen und beim Aufteilen von Flüssigkeiten auf Reaktionsgefäße oder Mikrotiterplatten. Durch Automatisierung sollte die Präzision erhöht und gleichzeitig monotone, sich wiederholende Bewegungen von Menschen reduziert werden.

Wo liegen die Anwendungen heute?

Roboter werden heutzutage größtenteils in der biologischen und

chemischen Forschung genutzt. In der Wirkstoffentwicklung erlauben Roboter Chemikern, große Substanzbibliotheken auf einmal aufzubauen, und Biologen, Tausende dieser Moleküle in einem In-vitro-Experiment zu testen. Dafür müssen die Forscher nur eine große Menge der Reagenzien zur Verfügung stellen, das Programm auswählen und auf Start drücken.

Welche Rolle werden Roboter in der Wissenschaft in Zukunft spielen?

Ich denke, die Anwendungen von Robotern werden weiterhin zunehmen. Besonders durch die Miniaturisierung von Reaktionsansätzen müssen viele Aufgaben von Robotern übernommen werden. Für solche experimentellen Formate fehlt dem Menschen die Sehkraft und die Geschicklichkeit.