Mit Nanotröpfchen zur effizienten Wirkstoffforschung

In der Entwicklung neuer Therapeutika ist die frühe Phase der Wirkstoffforschung bislang überaus kostenintensiv und zeitaufwendig. Forschende des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT) haben eine Plattform entwickelt, auf der sich extrem miniaturisierte Nanotröpfchen mit einem Volumen von nur 200 Nanolitern pro Tropfen – vergleichbar mit einem Sandkorn – und 300 Zellen pro Test anordnen lassen. Das ermöglicht die Synthese, die Charakterisierung und das Testen auf demselben Chip und spart Zeit und Ressourcen. Die Plattform leistet so einen Beitrag zur zugänglichen hochdurchsatzfähigen Wirkstoffforschung. Ergebnisse in der Fachzeitschrift Angewandte Chemie.

Die Wirkstoffforschung für neue Therapeutika basiert aktuell auf Hochdurchsatz-Screenings mit voneinander getrennten und ressourcenintensiven Schritten für die Synthese, das biologische Testen und die Charakterisierung von Substanzen. Dieses Verfahren ist weitgehend auf große Pharmaunternehmen beschränkt, benötigt mehrere Jahre Entwicklungszeit, verursacht Kosten in Höhe von mehreren hundert Millionen Euro und erfordert eine große Menge an Rohsubstanzen.

„Insbesondere akademische und kleinere industrielle Forschungseinrichtungen können diese Ressourcen nicht aufbringen", sagt Professor Pavel Levkin vom Institut für Biologische und Chemische Systeme (IBCS) des KIT. „Das ist ein gravierender Nachteil bei der Entwicklung neuer Medikamente, die aber dringend notwendig sind." Denn gegen bestehende Medikamente würden zunehmend Resistenzen entwickelt. Zudem könnten etwa 80 Prozent der krankheitsrelevanten Proteine, die Krebserkrankungen auslösen, bislang therapeutisch nicht adressiert werden.

1 000mal kleinere Tröpfchen im Experiment

Um die Wirkstoffforschung in der Krebstherapie zu beschleunigen, haben Forschende der Abteilung für biofunktionelle Materialsysteme unter der Leitung von Levkin eine integrierte Nanotröpfchen-Array-Plattform entwickelt. „Die Plattform vereint die bisher voneinander getrennten Prozesse für die Entwicklung neuer Krebsmedikamente auf einem einzigen Chip – in einem einzigen miniaturisierten Workflow", so Levkin.

Den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern ist es gelungen, die Experimente um den Faktor 1 000 vom Mikroliter- in den Nanoliterbereich zu skalieren. „Mit unserem Direct-to-Biology-Ansatz werden die synthetisierten Moleküle ohne zusätzliche Präparation direkt biologisch getestet. Dadurch können wir bei der Synthese und beim Screening mit nur 200 Nanolitern pro Tropfen – vergleichbar mit dem Volumen eines Sandkorns – und 300 Zellen pro Test den Zeit- und Ressourcenaufwand drastisch reduzieren", sagt Levkin.

Die Forschenden synthetisierten und testeten verschiedene potenzielle MEK-Inhibitoren (Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase-Inhibitoren) – also Wirkstoffe, die das Enzym MEK blockieren, welches das Wachstum unterschiedlicher Krebsarten wie Haut- oder Dickdarmkrebs fördert. Zu den bereits bekannten MEK-Inhibitoren zählt der Wirkstoff Mirdametinib, mit dem sich spezifische inoperable Tumore behandeln lassen. Anhand dessen molekularer Struktur stellte die Forschungsgruppe schrittweise die potenziellen Inhibitoren her. „Innerhalb von nur sieben Tagen konnten wir 325 Verbindungen herstellen. Davon zeigten 46 eine vergleichbare Wirksamkeit wie der etablierte Wirkstoff Mirdametinib – ein vielversprechender Schritt in Richtung neuer Krebstherapien", sagt Levkin.

Zellbasierte Tests im Miniaturformat

Beim biologischen Testen überprüften die Forschenden die Aktivität der hergestellten Moleküle mithilfe von Zellen. „Dabei haben wir die Überlebensfähigkeit der Dickdarmkrebs-Zelllinie HT-29 untersucht, die anfällig für MEK-Inhibitoren ist", berichtet Liana Bauer, Doktorandin am IBCS und Erstautorin der veröffentlichten Studie.

Zur Charakterisierung der Moleküle nutzte das Team die MALDI-MSI-Methode (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization–Mass Spectrometry Imaging). Diese Technik ermöglicht es, die chemische Zusammensetzung von Proben zu analysieren und ihre räumliche Verteilung bildlich darzustellen – ähnlich wie ein molekulares Röntgenbild. Die Analyse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Massenspektrometrie und Optische Spektroskopie der Technischen Hochschule

Mannheim in der Arbeitsgruppe von Professor Carsten Hopf.

Mithilfe des neuen Arrays war es möglich, alle 325 Produkte in dreifacher Ausführung, also 975 einzelne Proben, direkt auf dem Chip zu analysieren. „Wir konnten zeigen, dass diese Methode auch im extrem kleinen Maßstab mit Nanotröpfchen funktioniert“, führt Bauer aus.

Das Forschungsteam sieht in der neuen Plattform einen wegweisenden Fortschritt für die hochdurchsatzfähige Wirkstoffforschung. Sie verbindet Synthese, biologisches Testen sowie Analyse und macht so leistungsstarke Screening-Technologien auch für akademische Labore und kleine Biotech-Unternehmen zugänglich.

Publikation:
Maximilian Seifermann, Julius Höpfner, Liana Bauer, Divya Varadharajan, Stefan Schmidt, Björn Fröhlich, Benjamin Wellenhofer, Charlotte Luchena, Carsten Hopf, Anna A. Popova, Pavel A. Levkin: Nanodroplet Array Platform for Integrated Synthesis and Screening of MEK Inhibitors: a Miniaturized Approach to Early Drug Discovery. Angewandte Chemie, 2025. DOI: 10.1002/anie.202507586.

Pressemitteilung

21.08.2025
Quelle: Karlsruher Institut für Technologie (KIT)

Weitere Informationen

- Karlsruher Institut für Technologie (KIT)