

|transkript LABORWELT

APRIL 2022

**ANALYTICA
2022**

Präzisionsproteomik: die nächste Welle

Die Nutzung quantitativer reproduzierbarer Proteomikansätze erscheinen nach Genomik als folgerichtiger Entwicklungsschritt in der Arzneimittelentwicklung. LABORWELT sprach mit Dr. Kristina Beeler, CBO bei Biognosys, über den aktuellen Entwicklungsstand.

LABORWELT. Was waren die Meilensteine bei der Entwicklung der von Forschern wie Matthias Mann und Ruedi Aebersold geprägten MS-basierten Proteomanalyse?

Beeler. Seit Biognosys 2008 aus dem Aebersold-Labor ausgegliedert wurde, hat das Unternehmen maßgeblich dazu beigetragen, die technologischen Grenzen der quantitativen Proteomik zu erweitern. Der erste Meilenstein wurde 2011 erreicht, als wir die SWATH-MS-basierte Proteomik miterfanden und patentierten. Diese neuartige Methode der Massenspektrometrie – auch bekannt als Data-Independent Acquisition (DIA) oder Hyper Reaction Monitoring (HRM) – gilt als eine der ersten Proteomikme-



DR. KRISTINA BEELER

Chief Business Officer
Biognosys AG, Schlieren, Schweiz

thoden der nächsten Generation. DIA stellt verlässlich eine Datenakquisition mit wesentlich höherer Genauigkeit und Reproduzierbarkeit als zuvor sicher und ist die Methode der Wahl für großange-

legte Studien. Die Datenanalyse war und ist eine der größten Herausforderungen für die Proteomik, und Biognosys hat maßgeblich dazu beigetragen, diese Hürde durch die Entwicklung der heute führenden DIA-Proteomics Software Spectronaut™ zu nehmen. Dies war ein wichtiger Meilenstein, um der Massenspektrometrie-Gemeinschaft einen einfachen Zugang zur DIA-Technologie zu gewähren. Seit unserer Gründung haben wir daran gearbeitet, die Technologie weiter zu verbessern, um die Quantifizierung des vollständigen Proteoms im großen Maßstab zu erreichen. In den Anfängen konnten wir etwa 2.000 Proteine pro Studie identifizieren und quantifizieren. Im Jahr 2018 erreichte unsere Technologie erstmalig die Marke von 10.000 Protei-

BIOFLOAT™ Sphäroidkultur

Die neue SARSTEDT BIOFLOAT™ Oberfläche bietet Ihnen neue Möglichkeiten in der Sphäroidkultur – selbst bei herausfordernden Zellen.

- Schnelle Sphäroidbildung
- Hohe Reproduzierbarkeit durch perfekte Sphäroide
- Robuste Oberfläche für einfache Handhabung



nen im Gewebe und Anfang dieses Jahres gelang es uns, 13.000 Proteine in einer Gewebestudie zu messen. Noch beeindruckender sind die Fortschritte, die wir bei der schwierigen Quantifizierung des Proteoms in Körperflüssigkeiten wie Blut und Urin gemacht haben. Im Jahr 2021 konnten wir – bis dahin unerreicht – mehr als 3.000 Proteine im Blutplasma und 5.000 Proteine im Urin und der zerebrospinalen Flüssigkeit biasfrei identifizieren und quantifizieren. Des Weiteren haben wir die Software SpectroDive™ und SpectroMine™ für die zielgerichtete und Data Dependent Acquisition (DDA)-Proteomik entwickelt. Für die Qualitätskontrolle und absolute Proteinquantifizierung haben wir den iRT-Kit beziehungsweise den PQ500-Kit auf den Markt gebracht. Erst vor kurzem haben wir drei Dienstleistungsplattformen für die Proteomik eingeführt – TrueDiscovery™, TrueTarget™ und TrueSignature™ – die Biotech- und Biopharma-Unternehmen von der frühen Forschung und Entwicklung bis hin zu klinischen Studien im Spätstadium nutzen können. Für uns sind diese Auftragsforschungsangebote genauso wichtig wie die Verbesserungen der Kerntechnologie, weil wir sicherstellen möchten, dass die Proteomik einen positiven Einfluss darauf hat, wie Wissenschaftler neue Medikamente erfinden und entwickeln. Durch den Aufbau eines starken Produkt- und Dienstleistungsportfolios haben wir uns zum umfassendsten Anbieter von Proteomiklösungen entwickelt, die sowohl den Bedürfnissen von Massenspektrometrie-Experten als auch der breiteren Life-Sciences-Community gerecht werden.

LABORWELT. Worin bestehen die Hauptunterschiede zwischen dem beschriebenen Proteomik-Ansatz von Biognosys und alternativen Technologien wie etwa affinitätsbasierten Assays?

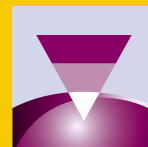
Beeler. Bei MS-basierten Proteomanalysen werden Proteine zunächst in kleinere Peptidfragmente zerlegt, dann anhand ihrer Sequenz, Masse und Ladung identifiziert und quantifiziert. Alternative Technologien – insbesondere affinitätsbasierte Verfahren – setzen auf den Proteinnachweis mit Hilfe spezifischer Antikörper oder Aptamere. Die Massenspektrometrie kann für die Proteomanalyse unbekannter Proteine mit einer Auflösung auf Peptid- und sogar Aminosäureebene verwendet werden, ohne dabei abhängig von der Verfügbarkeit oder Spezifität von Reagenzien zu sein. Während die Massenspektrometrie eine hypothesenfreie Analyse des gesamten Proteoms eröffnet, eignen sich affinitätsbasierte Methoden lediglich für die Panelanalyse bereits bekannter Proteine. Die Massenspektrometrie ist einfacher skalierbar, da sich die Instrumente und Arbeitsabläufe ohne wesentliche Kostensteigerungen einsetzen und verbessern lassen, während Kosten und Komplexität affinitätsbasierter Proteomanalysen mit der Zahl der nachzuweisenden Proteine wachsen, weil mehr Antikörper oder Aptamere benötigt werden.

LABORWELT. Welche Rolle spielen Proteomiktechnologien bei der Identifikation und dem Nachweis von Biomarkern, Markerpaneln, neuartigen Drug Targets, der Untersuchung und der



Individuelle Softwarelösungen für Laborautomation

Besuchen Sie uns:



analytica

21. Juni – 24. Juni 2022
Halle B2 | Stand 308

Ihr Ansprechpartner

Alexander Brendel
Director Life Science
Telefon: +49 9131 78 00-280
a.brendel@infoteam.de







Werbänke für anaerobe und hypoxische Anwendungen



Bactron®-Systeme für das Arbeiten und die Kultivierung unter strikt **anaeroben** Bedingungen

- patentiertes, handschuhfreies Design
- Rückwand- und/oder Seiteninkubator (Kapazität: 300, 600 oder 900 Platten)
- Gesicherte Schleusentür, einfaches Bedienfeld, Innenraummanometer, integrierte Vakuumpumpe, Alarmfunktionen

Bactrox®-Systeme für die Arbeit unter **hypoxischen** Bedingungen (0,5 – 20 % O₂, 1 – 20 % CO₂)

Dunn Labortechnik GmbH
 Thelenberg 6 · D-53567 Asbach · Tel. +49 (0) 26 83 / 4 30 94
 info@dunnlab.de · www.dunnlab.de

Evaluierung von On/Off-Targeteffekten sowie Drug-Targetinteraktionen neuartiger Wirkstoffkandidaten?

Beeler. Bekanntermaßen haben sich genomikbasierte Technologien im vergangenen Jahrzehnt stark weiterentwickelt. Aus diesem Grund sind viele entsprechende Therapien mittlerweile zugelassen oder in Entwicklung – CRISPR-Cas, Gentherapien, die DNA-basierte Präzisionsmedizin etc. Doch viele der Krankheiten, die uns Probleme bereiten, sind überhaupt nicht in der Genomik verwurzelt. Zum Beispiel ist NASH (nichtalkoholische Steatohepatitis) eine Krankheit, für die es sich als sehr schwierig erwiesen hat, ein Medikament zu entwickeln, da es keine offensichtliche genetische Ursache gibt. Deshalb haben hier die Fortschritte in der Genomik nicht weitergeholfen.

Andererseits wird unser individuelles Proteom sowohl von genetischen Faktoren als auch spezifischen Umweltreizen beeinflusst. Bei Krankheiten wie NASH hat die Proteomik also das Potential, unser Verständnis darüber zu verbessern, wie diese Krankheiten das Proteom verändern, und somit helfen, Biomarker, zelluläre Signalwege und Protein-Arzneimittel-Wechselwirkungen zu identifizieren, die uns einer tragfähigen Therapie oder Diagnostik näherbringen. Das größte Potential der Proteomik liegt im Bereich der zielgerichteten Arzneien, wo die überwiegende Mehrheit der mit Arzneimitteln ansprechbaren Zielmoleküle bislang unauffindbar ist. Aus diesem Grund ist es schwierig, den Patienten mit dem individuell für ihn passenden Medikament zu versorgen.

Darüber hinaus kann Biognosys spezifisch andere Aspekte des Proteoms entschlüsseln, die über die Quantifizierung der Häufigkeit, mit der ein Protein auftritt, hinausgehen. Diese umfassen Proteinstrukturen und -konformationen, posttranslationale Modifikationen und Protein-Protein-Wechselwirkungen. Alle diese Daten können Teile funktioneller Informationen liefern, die helfen können, Arzneimittelziele und Biomarker aufzuspüren und Off-Target-Effekte zu bewerten. Wir haben den Nutzen dieses Ansatzes bereits in Therapiebereichen von der Onkologie, Immunologie und den Neurowissenschaften bis hin zu seltenen Krankheiten, zeigen können.

LABORWELT. Welche Technologien bietet derzeit die Biognosys AG an und warum nutzen Arzneimittelentwickler diese von Jahr zu Jahr stärker?

Beeler. Biognosys bietet drei verschiedene Hauptkategorien von Lösungen an: Auftragsforschungsdienste, Proteomik-Datenanalysesoftware und Laborreagenzien. Unsere Angebote decken die große Mehrheit der Proteomikanwendungen für unsere Kunden ab.

Unsere Auftragsforschungsdienste sind weiter in drei große Plattformen unterteilt – TrueTarget, TrueDiscovery und TrueSignature – die darauf ausgelegt sind, unsere Kunden in allen Phasen der Arzneimittelentwicklung zu unterstützen. TrueTarget wurde entwickelt, um On- und Off-Target-Effekte für die Identifizierung und Validierung von Wirkstoffzielen in der Wirkstoffforschung und -entwicklung zu bewerten. TrueDiscovery bietet ein breites Spektrum an biasfreien Discovery-Proteomik-Anwendungen für die Entdeckung von Arzneimitteln über die gesamte Pipeline der Arzneimittelforschung und Entwicklung hinweg: von der Entdeckung von Biomarkern, Studien zum Wirkmechanismus bis zur Messung von Phosphorylierung und von Immunpeptidomen. Schließlich sind die benutzerdefinierten Proteinpanels von True Signature für die absolute Quantifizierung besonders hilfreich, wie in klinischen Studien zur Bewertung pharmakodynamischer Marker und klinischer Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit. Sie können als eigenständige Lösung oder als integriertes Angebot bereitgestellt werden, bei welchem Erkenntnisse aus TrueDiscovery-Studien die Auswahl der Proteine anleiten, welche in ein benutzerdefiniertes Panel eingebunden werden.

Arzneimittelentwickler wenden sich der Proteomik zu, weil die Technologie viel ausgereifter ist als je zuvor. Wir sehen, dass Biopharma-Teams die Proteomik zunehmend in ihre Forschung und Entwicklung einbeziehen, da sie eine zusätzliche Schicht funktioneller Daten bietet.

LABORWELT. Inwieweit sind diese Auftragsforschungsdienste GLP- beziehungsweise GCP-gerecht?

Beeler. Unsere Auftragsforschungsdienste werden von unserer Laboreinrichtung in Schlieren, außerhalb Zürichs, Schweiz, durchgeführt. Die Einrichtung ist von den Schweizer Überwachungsbehörden für vorklinische und Entdeckungsforschung vollständig nach Good Laboratory Practice (GLP) zertifiziert. Darüber hinaus

erfüllt unsere Einrichtung die Anforderungen der Good Clinical Practice (GCP) für Anwendungen in klinischen Studien.

LABORWELT. Biognosys hat unlängst eine Kooperation mit der auf den gezielten Abbau von Proteinen spezialisierten Kymera Therapeutics abgeschlossen. Wie können die von Biognosys eingesetzten gezielten Proteomiktechnologien dazu beitragen, die Entwicklung von Kymera voranzubringen?

Beeler. Der gezielte Proteinabbau durch Target Protein Degradation (TPD) hat zuletzt an Bedeutung gewonnen. Während für diese Therapien einige klinische Studien im Gange sind, bleibt noch viel zu tun, um wirklich zu verstehen, wie wirksam und sicher die Medikamente sind und ob ihre unkonventionelle, voluminöse Struktur (zumindest für niedermolekulare Substanzen) ihre pharmakodynamische Leistung beeinflusst. Da es sich bei TPDs um eine Modalität auf Proteinebene

handelt, ist die Proteomik am besten geeignet, um diese Art von Analyse vorzunehmen. Für Kymera war Biognosys der bevorzugte Partner für die Entwicklung kundenspezifischer Proteinpanels mit unserer TrueSignature-Plattform. Diese Panels wurden unter Verwendung von Proteomikdaten aus unvoreingenommener Massenspektrometrie erstellt, bei der die genauen Biomarker identifiziert wurden, die einen Einblick in Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakodynamik geben würden. Die Daten aus den Panels, die wir für Kymera erstellt haben, werden verwendet, um zu quantifizieren, ob ihre therapeutischen Modalitäten die klinischen Endpunkte erreicht haben. Die Panels können auch wertvolle Einblicke in die frühzeitige Risikominimierung von Programmen im vorklinischen Umfeld liefern.

LABORWELT. Wo sieht Biognosys aktuelle und künftige Einsatzgebiete seiner Technologien?

Beeler. Wir verfeinern und optimieren unsere Lösungen und Analysewerkzeuge kontinuierlich, um tiefer in das Proteom einzutauchen und transformative Erkenntnisse für die Wirkstoffforschung und -entwicklung zu liefern.

Darüber hinaus veröffentlichen wir unsere technologischen und wissenschaftlichen Fortschritte regelmäßig in begutachteten Fachzeitschriften und präsentieren auf großen Konferenzen, wie zum Beispiel dem Jahrestreffen der American Association for Cancer Research (AACR) im April 2022, bei welchem wir fünf Poster präsentierten und einen Vortrag hielten. Wir erweitern und vertiefen auch unsere strategischen und wissenschaftlichen Kooperationen im Life-Sciences-Sektor und in der akademischen Forschung erheblich, wo wir mit einigen der innovativsten Organisationen und Arbeitsgruppen der Welt zusammenarbeiten. Es ist in der Tat eine sehr aufregende Zeit für die Proteomik.

TG

Decipher your T-Cells

With BD Rhapsody™ Single-Cell Analysis System



Profile cell surface markers without panel optimization...

- BD® AbSeq antibodies
- BD® AbSeq Immune Discovery Panel



...study the expression level of thousands of mRNAs...

- BD Rhapsody™ WTA Kit
- BD Rhapsody™ Targeted Kit



...unravel the TCR repertoire, covering α-, β-, γ- and δ-chains.

- BD Rhapsody™ VDJ-protocols



Scan me

bd.com/biosciences

