# Digitalisiert nicht gerührt

Mittels künstlicher Intelligenz zu neuen Medikamenten

Joachim Haupt, Florian Kaiser, PharmAl GmbH



Noch setzen Pharmaunternehmen bei der Arzneimittelforschung verhalten auf die Hilfe intelligenter Software. Das sächsische Unternehmen PharmAI will ihnen die Angst nehmen. Intelligente Software kann effizient Wirkstoffe suchen, die Millionen von Möglichkeiten auf eine überschaubare Größe reduzieren, Nebenwirkungen beachten und das alles in einem Bruchteil der herkömmlichen Zeit und mit weit weniger finanziellem Aufwand.

Zu den größten Leistungen der Menschheit gehört wohl die Fähigkeit, Krankheiten zu heilen. Seit Jahrhunderten trägt der Mensch Wissen darüber zusammen, wie Erkrankte wieder gesunden. Setzte er dabei in früheren Zeiten noch auf Salben und Tinkturen aus Pflanzen, sind es heute modernste Medikamente. Über 43 Milliarden Euro gaben die gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland allein im Jahr 2020 für Arzneimittel aus. Forschungsabteilungen der Pharmaindustrie arbeiten intensiv daran, Krankheiten umfassend zu verstehen und wirksame Therapien zu entwickeln. Das jedoch dauert lang und kostet viel. Entwicklungszeiten von über zehn Jahren sind die Regel und Ausgaben in Höhe von mehreren Milliarden US-Dollar sind keine Seltenheit. Mithilfe von künstlicher Intelligenz (KI) könnte der Weg bis zur Zulassung jedoch deutlich kürzer ausfallen. Das sächsische Startup PharmAI verfolgt genau dieses Ziel.

Es gleicht einer digitalen Spürnase. Lernfähige Software bietet ein riesiges Potenzial, neue Medikamente zügiger als bisher entwickeln zu können. Die KI bewältigt gigantische Datenmengen mit Leichtigkeit. Blitzschnell analysieren Big-Data-Anwendungen Millionen von Informationen gleichzeitig. Chemisch betrachtet existieren etwa 1040 Moleküle, die als Wirkstoffe Anwendung finden könnten. Das sind mindestens halb so viele Möglichkeiten, wie es Atome im Universum gibt. Will der Mensch auch nur einen Bruchteil davon hinsichtlich bestimmter Eigenschaften überprüfen, braucht er dafür viele Monate. Ein Algorithmus schafft das in wenigen Tagen. Er findet gezielt die Wirkstoffkandidaten, die gegen bestimmte Erkrankungen einsetzbar sind.

## **Intelligente Software sucht Wirkstoffe**

Die von PharmAI entwickelte Software trifft solche wichtigen Vorhersagen über Arzneimittelkandidaten und reduziert damit Millionen von Möglichkeiten auf eine überschaubare Größe. In den vergangenen fünf Jahren hat das Unternehmen die DiscoveryEngine entwickelt und fein abgestimmt. Die Software nutzt modernste Techniken des maschinellen Lernens und bioinformatische Algorithmen, die auf den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen. Grundlage dafür bilden die Analyse von Proteinstrukturdaten und eine umfangreiche Datenbank, die weltweit von Wissenschaftlern in der

Strukturbiologie gepflegt wird. Aus einer hoch konzentrierten Lösung von Proteinen züchten sie Kristalle, die anschließend mit Röntgenstrahlen bestrahlt werden. Die Art und Weise, wie sich diese Röntgenstrahlen an den Kristallen brechen, gibt Aufschluss über die Anordnung der Atome im Protein.

# Über 43 Milliarden Euro gaben die gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland allein im Jahr 2020 für Arzneimittel aus.

Die DiscoveryEngine nutzt diese Informationen über Proteine im menschlichen Körper (Viren oder Krankheiten), um für jedes dieser Proteine einen virtuellen Fingerabdruck zu erstellen. Sie durchsucht die Datenbank gezielt nach geeigneten Überlappungen der Fingerabdrücke der Proteine. Die gewonnenen Informationen werden anschließend genutzt, um für ein sogenanntes Wirkstoffziel passende Wirkstoffe aus Millionen von chemischen Substanzen auszuwählen. Auch ohne eigenes Know-how auf dem Gebiet der Chemoinformatik erhalten die Unternehmen somit einen einfachen Zugang zu fortschrittli-Berechnungswerkzeugen. PharmAI führt für sie das virtuelle Screening durch und liefert innerhalb eines Monats eine Auswahlliste von einigen hundert Verbindungen. Anschließende In-vitro-Tests zeigen Trefferquoten, die mehrere hundert Mal höher sind als bei konventionellen Methoden und mehr als zehn Mal höher als bei modernsten computergestützten Lösungen. Infolgedessen muss der Kunde weniger Verbindungen testen, erhält aber dennoch Treffer, als ob er Zehntausende überprüft hätte - und das alles in einem Bruchteil der herkömmlichen Zeit und mit viel weniger finanziellem Aufwand.



#### Dr. Joachim Haupt

Dr. Joachim Haupt ist einer der Gründer und CEO von PharmAI. Er schloss sein Studium der Bioinformatik an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit Auszeichnung ab und promovierte in Informatik an der TU Dresden. Seine Karriere in der Arzneimittelforschung begann am Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie. Seitdem hat er eine lange wissenschaftliche Laufbahn in den Bereichen Chemoinformatik, computergestützte Arzneimittelforschung und Strukturbioinformatik aufgebaut. Neben seiner wissenschaftlichen Karriere gründete er eine Reihe von Unternehmen.

#### Kontakt

hello@pharm.ai www.pharm.ai.

### Mögliche Nebenwirkungen aufspüren

Solche neuen KI-basierten Ansätze sind vor allem auch eine Chance für Menschen, die an einer seltenen Krankheit leiden. Sinkende Kosten machen die Entwicklung von Medikamenten gegen diese Krankheiten künftig für Pharmaunternehmen attraktiver. scheuten sich viele Konzerne davor, weil bei hohen Forschungskosten nur geringe Einnahmen zu erwarten sind. Dabei sind Schätzungen zufolge weltweit rund 400 Millionen Menschen von seltenen Krankheiten betroffenen. Allein in der Europäischen Union existieren laut Erhebungen 8.000 solcher Krankheitsbilder. Momentan stehen jedoch lediglich 200 spezielle Medikamente, sogenannte "Orphan Drugs", für ihre Therapie zur Verfügung.

Das könnte sich in Zukunft wandeln. Schon jetzt sind erste Veränderungen in der Branche spürbar, die die neuen Technologien mit sich bringen. Im Jahr 2021 handelte es sich bereits bei einem Viertel der neu zugelassenen Medikamente um "Orphan Drugs". Trotzdem bleibt festzuhalten: Um funktionierende Wirkstoffe zu finden, braucht auch die KI verlässliche Daten. Weil von seltenen Erkrankungen aber nur wenige Menschen betroffen sind, fehlen oftmals ausreichende Informationen. Ein Umstand, den es auch in Zukunft klar zu kommunizieren gilt, damit sich Betroffene nicht falschen Hoffnungen hingeben.

Die neuen Möglichkeiten können alte Probleme lösen. Unerwünschte Nebenwirkungen bei der Therapie von Menschen gehören seit jeher dazu. Ursprünglich für die Suche nach Wirkstoffen entwickelt, spürt die DiscoveryEngine von PharmAI heute auch diese sogenannten Off-Targets auf. In einem Projekt mit der Regensburger Firma 2bind GmbH beschäftigte sich PharmAI mit dem Enzym MAPK14, das unter anderem an der Autophagie, der zellulären Müllabfuhr, beteiligt ist und damit für die Krebstherapie von Interesse ist.

# Branche ist KI gegenüber skeptisch

Mittels der Software suchten die Wissenschaftler Verbindungen zwischen einem sogenannten Kinase-Inhibitor namens SB203580 und anderen Proteinen. Kinase-Inhibitoren gehören zu den wirksamsten Mitteln gegen Krebs, weil sie das Tumorwachstum bremsen können. Sie agieren jedoch nicht selektiv und können damit

auch wichtige Enzyme ausschalten. Die Gefahr schädlicher und sogar potenziell tödlicher Nebenwirkungen ist deshalb groß.

Die Software stieß auf 13 Proteine, die potenzielle Off-Targets darstellten. Diese testete 2bind im Anschluss im Labor. Die neu entwickelte Methode ist nicht nur effektiv, schnell und kostengünstig, sondern auch ressourcenschonend. "Für die Validierung der rechnergestützten Vorhersagen in unserem Labor werden nur winzigste Mengen an Protein verwendet", erklärt Dr. Maximilian Plach, CSO bei 2bind. Ein wichtiger Punkt, denn in der Regel stehen keine finanziellen Mittel und Zeit für die Produktion großer Proteinmengen zur Verfügung. Darüber hinaus macht die Methode die Medikamentenentwicklung sicherer.

# KI-basierte Ansätze sind vor allem auch eine Chance für Menschen, die an einer seltenen Krankheit leiden.

Ein weiteres modernes Instrument, das die Laborarbeit effektiver gestalten soll, ist Proto. Im März 2022 brachten PharmAI und NanoTemper Technologies aus München diese gemeinsame Entwicklung auf den Markt. Es ist eine kostenlose KI-basierte Webanwendung (proto.nanotempertech.com), die die beste Markierungsstrategie aufzeigt. Forschende müssen wissen, wie gut Moleküle sich an Proteine binden. Um die entsprechenden Messungen durchführen zu können, ist es erforderlich, das Protein mit einem Farbstoff zu markieren. Wird die falsche Markierungsstrategie gewählt, führt das zu zeit- und kostenaufwendigen Untersuchungen. Proto nutzt mehr als 700.000 Proteinstrukturen, um den geeigneten Farbstoff für Bindungsmessungen vorzuschlagen. Das spart Zeit und eingesetzte Chemikalien, weil aufwendige Untersuchungen zum Finden der besten Markierungsstrategie entfallen.

Doch auch so etwas überzeugt längst nicht jeden. Immer noch steht ein Großteil der Chemie- und Pharmabranche der künstlichen Intelligenz skeptisch gegenüber. Laut einer repräsentativen Umfrage von Bitkom Research im Auftrag des IT-Dienstleisters Tata Consultancy Services aus dem Jahr 2021 zeigen sich nur vier von zehn Unternehmen offen für das Thema. Nur 14 Prozent der Chemie- und Pharmaunternehmen setzen bereits KI-basierte Tools ein. Dabei ist mehr als die Hälfte der Firmen davon überzeugt, dass KI eine wichtige Technologie für die Wettbewerbsfähigkeit ist. Als größte Hürde sieht die Branche jedoch Anforderungen an den Datenschutz sowie die Datensicherheit, die hohen Investitionskosten und fehlendes Know-how im eigenen Unternehmen.

### Es braucht den Menschen

Wie wird die Zukunft der Medikamentenforschung also aussehen? Übernimmt die KI komplett? Wird alles automatisiert?

Wohl kaum. Es bleibt ein Zusammenspiel zwischen Mensch und Maschine, zwischen Forschenden und KI. Spürt der Algorithmus in den Datenbergen potenzielle Wirkstoffkandidaten auf, obliegt es auch in Zukunft seinem menschlichen Kollegen, diese im Labor zu überprüfen. Der Mensch ist und bleibt die Kontrollinstanz für die Technologie.

Er ist aber auch Entscheider in Entwicklungsprozessen. Überließe er es einem Algorithmus, für welche Krankheiten Therapeutika gesucht werden, orientiert sich die KI an nackten Zahlen, etwa am erwartbaren wirtschaftlichen Erfolg für ein Produkt. Medikamente für seltene Erkrankungen fielen durchs Raster der Maschinen. Es braucht die ethischen und moralischen Abwägungen menschlicher Intelligenz, um solche Entscheidungen zu treffen.

Ohne den Menschen funktionieren auch klinische Studien nicht. Diese bauen auf Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie neue

Der Mensch ist und bleibt die Kontrollinstanz für die Technologie. Medikamente und Therapien testen. Zugegebenermaßen hält auch bei klinischen Studien neue Technologie Einzug. Kontrollgruppen, die Placebopräparate erhalten, können schon heute am Computer virtuell simuliert werden. Basis dafür bilden die Daten vergleichbarer Patienten, die die Standardbehandlung bereits außerhalb von Studien erhalten haben. Der Vorteil dieses Ansatzes: Für Studien müssen weniger Teilnehmende gefunden werden, die dann auch nur die neu entwickelte und womöglich besser wirksame Therapie erhalten.

Für all das braucht die KI Daten - viele Daten: aus digitalen Patientenakten der Krankenhäuser und Praxen, von wissenschaftlichen Einrichtungen, die Krankheiten erforschen, aus medizinischen Studien und vielleicht sogar natürlich mit Zustimmung - von den modernen Fitnesstrackern der Menschen. Je größer die Datenmenge, desto besser die Qualität der gemachten Vorhersagen und erreichten Ergebnisse. Die Gesellschaft muss deshalb in den nächsten Jahren vor allem eines diskutieren. wenn das Potenzial moderner KI-Anwendungen auch in der Medikamentenforschung umfangreich genutzt werden soll: Dürfen Forschende Zugang zu all diesen Informationen erhalten oder nicht?



Dr. Florian Kaiser

Dr. Florian Kaiser ist CTO und Mitbegründer von PharmAI. Er hat einen Doktortitel in Informatik von der TU Dresden. Während seiner akademischen Laufbahn am BIOTEC trug er zur Entwicklung von Algorithmen für die groß angelegte Proteinstrukturanalyse bei. Florian Kaiser beschäftigt sich intensiv mit der Anwendung von KI auf biologische Probleme und ist stets daran interessiert, neue Herausforderungen zu identifizieren und zu bewältigen. Bei PharmAl setzt er modernste KI-Technologien ein, um die Arzneimittelforschung zu beschleunigen.

#### Kontakt

hello@pharm.ai www.pharm.ai

# Kurz und Bündig

Algorithmen können neuen Medikamente schneller und kostengünstiger entwickeln als die bisherigen Testverfahren im Labor. Dabei nutzt die Software Informationen über Proteine im menschlichen Körper (Viren oder Krankheiten), um für jedes dieser Proteine einen virtuellen Fingerabdruck zu erstellen. Sie durchsucht die Datenbanken gezielt nach geeigneten Überlappungen. Die gewonnenen Informationen werden anschließend genutzt, um für ein sogenanntes Wirkstoffziel passende Wirkstoffe aus Millionen von chemischen Substanzen auszuwählen.