



Deutsche Plattform
NanoBioMedizin

Aktionspapier **NanoBioMedizin**



IMPRESSUM

Autoren

Dr. Klaus-Michael Weltring	Gesellschaft für Bioanalytik Münster e.V.
Prof. Dr. Rüdiger Iden	nanid consulting, Dudenhofen
Dr. Hans-Peter Josel	Roche Diagnostics GmbH, Penzberg
Prof. Dr. Cornelia M. Keck	Fachhochschule Kaiserslautern, Pirmasens
Prof. Dr. rer.nat. Konrad Kohler	Universitätsklinikum Tübingen
Prof. Dr. Robert Luxenhofer	Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Dr. Silke Megelski	DECHEMA e.V., Frankfurt am Main
Prof. Dr. med. Hans Jörg Meisel	Bergmannstrost Berufsgenossenschaftliche Kliniken Halle
Prof. Dr. Jürgen Rühle	Universität Freiburg
Prof. Dr. Katja Schenke-Layland	Universitätsklinikum Tübingen und Fraunhofer IGB, Stuttgart
Prof. Dr. Marc Schneider	Universität des Saarlandes, Saarbrücken
Dr. Christoph Steinbach	DECHEMA e.V., Frankfurt am Main
Dr. Arn Tellmann	Fresenius Kabi GmbH, Oberursel
Prof. Dr. Günter Tovar	Universität Stuttgart und Fraunhofer IGB, Stuttgart

Herausgeber

Deutsche Plattform NanoBioMedizin

Verantwortlich im Sinne des Presserechts

DECHEMA – Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V.

Dr. Silke Megelski

Theodor-Heuss-Allee 25

60486 Frankfurt am Main

Erschienen im Dezember 2015

ISBN: 978-3-89746-181-9

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund	2
2. Klinische Fragestellungen und nanobiomedizinische Forschungsansätze	3
2.1. Diagnostik	3
2.1.1. Herausforderungen	3
2.1.2. Lösungsansätze	4
2.1.3. Notwendige Rahmenbedingungen	6
2.2. Therapie	7
2.2.1. Herausforderungen	7
2.2.2. Lösungsansätze	7
2.2.3. Notwendige Rahmenbedingungen	10
2.3. Regenerative Medizin	11
2.3.1. Herausforderungen	11
2.3.2. Lösungsansätze	11
2.3.3. Notwendige Rahmenbedingungen	12
3. Translation in die Klinik und zum Patienten	14
3.1. Herausforderungen	14
3.2. Lösungsvorschläge	15
3.2.1. Vernetzung	15
3.2.2. Förder- und Finanzmodelle	15
3.2.3. Regulation	16
4. Vision 2050 und sozioökonomische Auswirkungen	17
5. Aktionsplan der Plattform	18

1. Hintergrund

Die Nanotechnologien eröffnen neue Möglichkeiten, Krankheiten früher zu diagnostizieren und gezielter zu therapieren, weil sie nanoskalige Werkzeuge und daraus resultierende Methoden für die Untersuchung und Behandlung der biologischen Ursachen auf molekularer Ebene liefern, auf der Krankheiten entstehen. Damit wird eine wichtige Voraussetzung für die immer weiter fortschreitende Individualisierung der Medizin geschaffen, die auf Prävention, Personalisierung, Regeneration und Telemedizin baut.

Die große Herausforderung bei der Integration von Nanotechnologien in medizinische Anwendungen, kurz NanoBioMedizin genannt, besteht darin, dass sowohl Wissenschaftler so unterschiedlicher Disziplinen wie Biologie, Medizin, Physik, Chemie sowie Ingenieur- und Materialwissenschaften als auch Unternehmen unterschiedlicher Industriezweige wie Chemie, Pharma, Biotechnologie, Gerätebau und Medizintechnik zusammenarbeiten müssen. Um die bisher fehlenden Strukturen für diese Zusammenarbeit zu schaffen, wurde am 4. März 2015 die Deutsche Plattform NanoBioMedizin von 90 Vertretern aus Industrie, Forschungseinrichtungen, Behörden und Verbänden gegründet, mit den Zielen

- » eine Kommunikationsplattform für Forscher, Unternehmen, Behörden, Ärzte und Patienten zu schaffen
- » nachhaltige Forschungsschwerpunkte basierend auf vorhandenen Kompetenzen und unter Einbeziehung von globalen Entwicklungen und Herausforderungen zu definieren
- » Konzepte für die Optimierung der Translation zu erarbeiten und für deren Umsetzung zu sorgen
- » die deutschen Interessen aller Beteiligten auf europäischer und internationaler Ebene zu vertreten

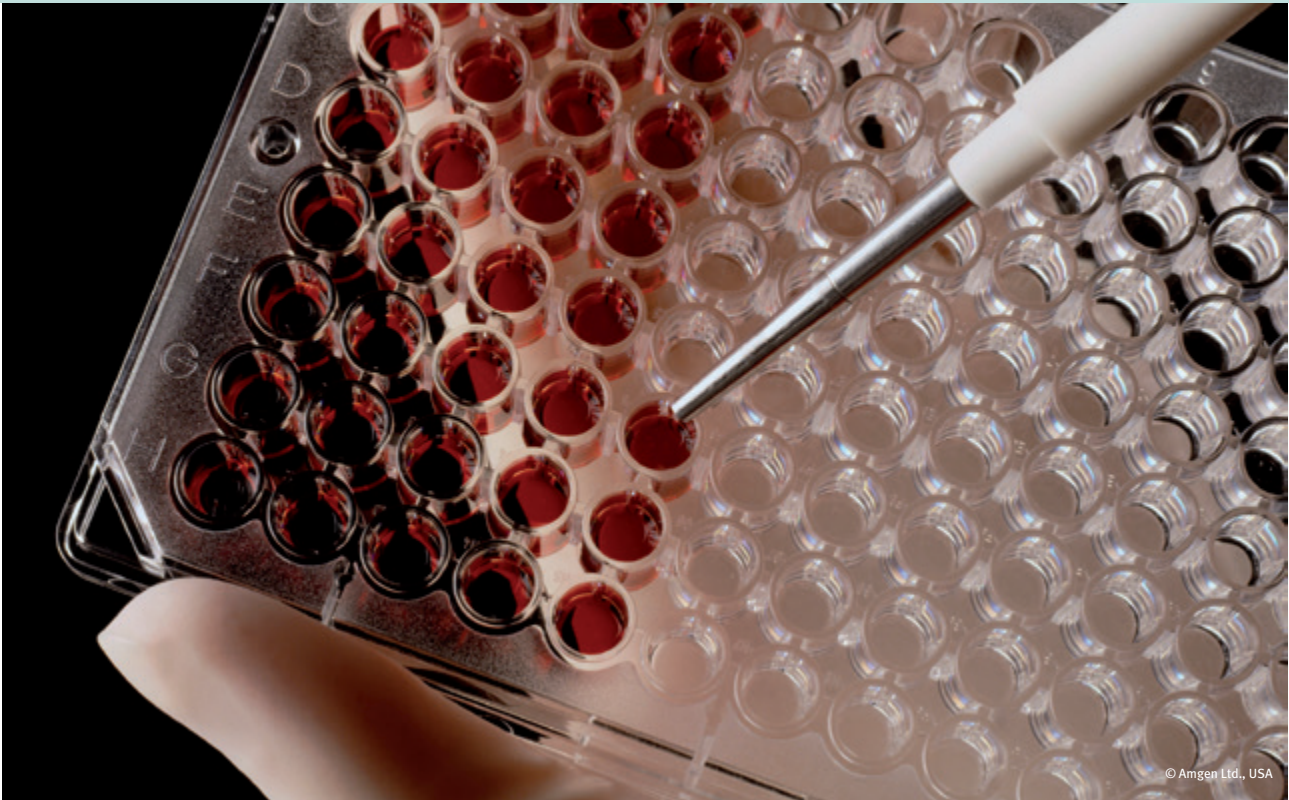
Diese Ziele wurden im Vorfeld der Plattform-Gründung im Rahmen eines Workshops von Wissenschaftlern und Unternehmern erarbeitet. Weitere Ergebnisse der Diskussionen waren

- » eine erste Beschreibung der nanobiomedizinischen Fachthemen in den Bereichen Diagnostik, Therapie und Regenerative Medizin
- » eine Auflistung von generellen Forschungsthemen in diesen Bereichen

- » eine Analyse der Bedingungen für die Translation entsprechender Forschungsergebnisse
- » erste Handlungsempfehlungen für die Optimierung der verschiedenen Bereiche

Alle Ergebnisse wurden in einem Positionspapier zusammengefasst und veröffentlicht, das als Grundlage für die Arbeit der Plattform dient. Das Fazit dieses Papiers ist, dass neue interdisziplinäre Forschungs- und Ausbildungsstrukturen geschaffen werden müssen, die Naturwissenschaftler, Technologen, Kliniker und KMUs einbinden und effektiv mit Industrieunternehmen und Zulassungsbehörden vernetzen. Insbesondere gilt es, eine bessere Verbindung aus präklinischer Forschung und klinischer Entwicklung zu ermöglichen. Insgesamt ist das Ziel, vollständige nanobiomedizinische Wertschöpfungsketten in Deutschland zu etablieren, um die wirtschaftliche Nutzung der NanoBioMedizin und die damit verbundenen Arbeitsplätze in Deutschland langfristig zu etablieren. Die Aufgabe der Plattform besteht darin, das dafür zweifellos vorhandene wissenschaftliche und wirtschaftliche Potenzial durch konkrete und erfolversprechende Vorschläge für Forschungsthemen und Strukturen weiterzuentwickeln, die es Deutschland erlauben, langfristig im globalen Wettbewerb zu bestehen.

Um die im Positionspapier beschriebenen Forschungs- und Translationsthemen zu konkretisieren, wurde ein zweitägiger Workshop mit 70 Teilnehmern aus Forschung, Industrie und Kliniken sowie Ministerien durchgeführt. Das Ziel war, in mehreren Arbeitsgruppen krankheitsbezogene klinische Fragestellungen zu definieren und dafür konkrete nanobiomedizinische Lösungsansätze zu erarbeiten. Darüber hinaus sollten von den Experten Vorschläge gemacht werden, wie die Translationsbedingungen in Deutschland optimiert werden müssen, um in dem hochregulierten Bereich der Medizin nanobiomedizinische Innovationen schneller und effektiver zum Patienten bringen zu können. Die in den folgenden Kapiteln zusammengefassten Ergebnisse des Workshops benennen konkrete Lösungsvorschläge für vorhandenen nanobiomedizinischen F&E Bedarf bei den wichtigsten Volkskrankheiten und für die drängendsten Translationsthemen, die im nächsten Schritt mit den relevanten Akteuren aus Forschung, Industrie, Behörden und Ministerien diskutiert und umgesetzt werden sollen.



2. Klinische Fragestellungen und nanobiomedizinische Forschungsansätze

Aus der „Morbiditätsstudie 2050“ des Instituts für Gesundheitsforschung (IGSF) ist klar ersichtlich, dass enorme Anforderungen auf unser Gesundheitssystem zukommen. Vor allem mit dem Älterwerden der Bevölkerung wird eine Zunahme altersbedingter Morbidität einhergehen. So wird z. B. ein Anstieg der jährlichen Neuerkrankungen in 2050 im Vergleich zu 2007 von kardiovaskulären Erkrankungen (+109 %), altersbedingter Diabetes mellitus (+45 %), Osteoporose (+26 %), Arthrose (+9 %), Tumoren (+52 %), Schlaganfall (+94 %), Demenz (+155 %) prognostiziert. Da diese Krankheiten hohe Kosten im Gesundheitswesen verursachen, muss es Ziel sein, diese Krankheiten schneller zu erkennen und effektiver zu therapieren, bzw. optimaler Weise Maßnahmen zu ergreifen, diese Krankheiten vor der Entstehung zu verhindern (Prävention).

Um den Beitrag der NanoBioMedizin bei der Erreichung dieses Ziels zu erkennen, ist es nötig, die zurzeit und in Zukunft bei verschiedenen Krankheiten bestehenden konkreten klinischen Herausforderungen zu identifizieren,

und dann aufzeigen, wie diese durch nanobiomedizinische Innovationen in der Diagnostik, Therapie oder regenerativen Medizin gelöst werden können.

2.1. Diagnostik

Die zunehmende molekulare Entschlüsselung von Krankheitsursachen und Verläufen ermöglicht eine immer genauere und frühere Diagnostik. Dadurch können Patienten früher und gezielter therapiert werden, was langfristig zur Kostenreduktion führen wird, da die Ausgaben für die Therapie mehr als 95%¹ der Gesamtausgaben ausmachen. Die NanoBioMedizin bietet neue Lösungen für bestehende Herausforderungen und wird somit einen entscheidenden Anteil an der Realisierung dieses Ziels haben.

¹ http://www.vdgh.de/media/file/5139.VDGH_Leporello_Auf_einen_Blick_2015.pdf

2.1.1. Herausforderungen

Die generellen Herausforderungen bei der Diagnostik bestehen darin, vor allem kostengünstige Testverfahren und Systeme zu entwickeln. Technisch gilt es

- » die Sensitivität, Spezifität, Automatisierung und Genauigkeit von diagnostischen Tests weiter zu steigern, um Krankheiten möglichst früh und zuverlässig diagnostizieren zu können
- » weitere Biomarker und Signalkaskaden zu identifizieren und zu validieren, die eine bessere Wahl und Überwachung von Therapien erlauben sowie bisher nur unzureichend charakterisierte Multiparameter Krankheiten wie etwa Demenz besser diagnostizieren können
- » einfache und schnelle Multiparametertests zu entwickeln, um in einer akuten Situation möglichst sichere und schnelle Behandlungsmöglichkeiten aufzuzeigen
- » verschiedene Bildgebungsverfahren zu kombinieren, um morphologische mit physiologischen Daten kombinieren zu können
- » eine schnelle und einfache Infektionsdiagnostik für den Nachweis von multiresistenten Keimen und bei drohenden Epidemien zu entwickeln
- » den Zustand von Patienten kontinuierlich und wenn möglich telemetrisch überwachen zu können
- » sichere Bioinformatiksysteme für eine verknüpfte Auswertung und das Managen von verschiedenen Patientendaten zu entwickeln

Für die genannten Herausforderungen kann die NanoBio-Medizin vor allem durch hochauflösende Analysemethoden und mit Hilfe von Nanoobjekten sowie nanostrukturierten Materialien und Oberflächen neue diagnostische Möglichkeiten oder Verbesserungen anbieten. Dabei müssen die naturwissenschaftlichen, medizinischen und technologischen Akteure einen ethisch-gesellschaftlichen Diskurs begleiten, welcher notwendig ist um zu ergründen, ob oder in welchem Stadium angesichts einer immer früheren oder gar prognostizierenden Diagnostik eine Behandlung ethisch und gesundheitspolitisch vertretbar ist.

2.1.2. Lösungsansätze

Im Folgenden sind beispielhaft einige Lösungsansätze dargestellt.

2.1.2.1. *In vivo* Diagnostik

Für die *in vivo* Diagnostik bieten vor allem **Nanoobjekte** wie etwa Nanopartikel oder Nanokapseln ein großes Verbesserungspotential, weil sie aufgrund ihrer geringen Größe, ihrer unterschiedlichen chemischen Zusammensetzung (Polymere, Metalle und Metallsalze /-oxide, Liposomen), ihrer sehr großen und modifizierbaren Oberfläche sowie weiterer physikalisch-chemischer Eigenschaften wie Magnetisierbarkeit mehrere Funktionen gleichzeitig übernehmen können. Diese Eigenschaften eröffnen vor allem für klinische Bildgebungsverfahren neue Möglichkeiten. So kann durch Oberflächenfunktionalisierung des Nanoobjektes mit Erkennungsmolekülen erkranktes Gewebe spezifisch angesteuert und markiert werden. Durch Beladung mit unterschiedlichen Kontrastmitteln ist dasselbe Nanoobjekt mit verschiedenen Bildgebungsverfahren wie etwa MRT (Magnet Resonanz Therapie), CT (Computer Tomographie) oder PET (Positronen Emissionen Tomographie) gleichzeitig nachweisbar. Dieses sogenannte **multimodale Imaging** wird es erlauben

- » Tumorgewebe bei **Krebserkrankungen** früher und spezifischer zu identifizieren sowie **Tumorzellen** oder deren Biomarker in geringsten Konzentrationen im Blut nachzuweisen
- » den Status von Plaques, Gefäßen und Herzmuskeln bei **Herz-Kreislauf** Patienten genauer zu bestimmen und deren Entwicklung zu prognostizieren
- » **gastrointestinale-, neurale- oder muskuloskelettale Erkrankungen** differenzierter zu diagnostizieren
- » spezifischer und früher Biomarker für **neurodegenerative Erkrankungen** (Alzheimer, Parkinson oder Demenz) zu diagnostizieren, weil maßgeschneiderte Nanoobjekte auch den Vorteil haben können, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden

Das spezifische Anfärben erkrankter Gewebe wird darüber hinaus helfen, bei chirurgischen Eingriffen krankes von gesundem Gewebe unterscheiden und letzteres damit **intraoperativ** gezielter und vollständiger entfernen zu können.

Ein weiteres Beispiel ist die Entwicklung von **minimalinvasiven Sonden** mit Hilfe der Funktionalisierung von Oberflächen. Bei diesen werden „Fängermoleküle“ oder Oberflächenstrukturen auf die Sonden aufgebracht, mit deren Hilfe man im Blutkreislauf oder durch Punktion eines Zielgewebes die anhaftenden Metabolite mittels analytischer Verfahren bestimmen kann. Mit solchen minimal-invasiven

Verfahren (z.B. „**Liquid Biopsies**“) könnte man den metabolischen Status in bestimmten schwer zugänglichen Geweben wie z. B. dem Gehirn für eine entsprechende Therapieentscheidung ermitteln.

F&E Bedarf

Da es bereits eine große Vielfalt an Nanoobjekten gibt, besteht der größte F&E Bedarf vor allem darin

- » ökonomisch konkurrenzfähige Nanoobjekte unter Einbeziehung von begleitenden Studien zu Kosten/Nutzen, Technikfolgen und Akzeptanz durch den Arzt oder Patienten zu identifizieren bzw. zu entwickeln, die existierenden Nachweismethoden in Bezug auf Spezifität, Multimodalität oder Nachweisgrenze überlegen sind
- » die Beladung mit Kontrastmitteln und die Funktionalisierung der Oberfläche mit Erkennungssequenzen im Hinblick auf eine spätere möglichst einfache Produktion hin zu optimieren
- » Sondenmaterialien und Oberflächen auf die zu „fangenden“ Moleküle und umgebenden Gewebebedingungen anzupassen
- » geeignete industrielle Herstellungsprozesse zu entwickeln

2.1.2.2. In vitro Diagnostik

In der *in vitro* Diagnostik spielen **Nanoobjekte** ebenfalls aufgrund der schon beschriebenen Fähigkeit, Zielmoleküle spezifisch zu erkennen und mit mehreren Nachweisreagenzien beladen werden zu können, eine große Rolle. Diese Fähigkeit zum „**Multiplexing**“ ist die Voraussetzung für die Entwicklung neuer **Lab-on-a-Chip Systeme**, die den gleichzeitigen Nachweis mehrerer Analyten in einer Probe und einem Arbeitsgang ermöglicht und damit über bestehende Systeme wie etwa Schwangerschaftstests hinausgehen. Diese zumeist mikrofluidischen Einwegsysteme profitieren dabei auch von nanostrukturierten Oberflächen, die dafür sorgen, dass selbst viskose und zu Aggregation neigende Körperflüssigkeiten wie Blut die Kanäle nicht verstopfen. Darüber hinaus können die Oberflächen noch in bestimmten Arealen des Systems mit Reagenzien funktionalisiert werden, die den Ablauf mehrerer Reaktionen hintereinander erlauben.

Eine weitere wichtige Entwicklung sind die so genannten „Liquid Biopsy“-Verfahren, die die konventionelle Gewebeentnahme ergänzen und in Einzelfällen das Potential haben, diese zukünftig zu ersetzen. Bei der „Liquid Bio-

psy“ werden Blutproben, Urin- oder andere Körperflüssigkeiten auf die Präsenz von bestimmten Biomarkern getestet. Bei Tumorpatienten wird das „Liquid Biopsy“-Prinzip zur Früherkennung und Vorhersage des Krankheitsverlaufs in der Klinik eingesetzt. Eine zuverlässige Erkennung von einzelnen zirkulierenden Tumorzellen, den von Tumoren stammenden extrazellulären Nanovesikeln (Exosomen) oder von frei-zirkulierenden Nukleinsäuren in geringen Konzentrationen, ist in diesem Bereich die Hauptherausforderung. Die Anwendung von funktionalisierten Nano- und Metamaterialien für die spezifische Erkennung der entsprechenden Biomarker in Flüssigkeitsproben durch hochsensitive Verfahren, wie z.B. Raman- oder Plasmon-Resonanz werden zurzeit intensiv untersucht.

Eine weitere diagnostische Entscheidungshilfe bietet die Entschlüsselung des menschlichen Genoms und die fortschreitende Zuordnung von DNA Sequenzen und Krankheitsbildern. Dies erlaubt es in zunehmendem Maße, die Disposition für bestimmte Krankheiten oder physiologische Besonderheiten von Personen zu bestimmen. Das nanotechnologisch optimierte „**Next Generation Sequencing**“ hat die Analyse der genetischen Ursachen von Krankheiten inzwischen so beschleunigt und preiswert gemacht, dass nur noch wenige Schritte in der F&E-Kette notwendig sind, um es in absehbarer Zeit in der klinischen Routine einzusetzen.

Die beschriebenen Optimierungen der *in vitro* Diagnostik mittels Nanotechnologie ermöglicht vor allem

- » die Einordnung von Patienten in bestimmte Therapieklassen (**Stratifizierung**)
- » immer präzisere Prognosen über mögliche Krankheitsgefährdungen (**Prävention**)
- » die Ermittlung von mehreren Parametern vor Ort (**Point of Care**), um den Status von Akutpatienten vor der Behandlung zu bestimmen
- » die schnelle **Diagnose von Infektionskrankheiten** bei drohenden Epidemien in betroffenen Gebieten
- » den Nachweis von **MRE (Multiresistente Erreger) Kontaminationen** bei Patienten oder in Therapieeinrichtungen

F&E Bedarf

F&E Bedarf besteht insbesondere bei der Optimierung der

- » Beladung geeigneter Nanoobjekte mit Reagenzien und Erkennungssequenzen
- » gezielte Nanostrukturierung und Funktionalisierung von Oberflächen
- » Integration der Nanokomponenten wie Elektroden oder Partikel in das Lab-on-a-Chip Gesamtsystem
- » nicht- oder minimalinvasiven Messung von Biomarkern aus Nanovesikeln (Exosomen) und aus frei-zirkulierenden Komponenten in Körperflüssigkeiten, die es ermöglichen, Krankheiten besser zu erkennen und zu überwachen
- » Zuordnung von genetischen oder physiologischen Biomarkern und Symptomen
- » Softwareentwicklung für die Integration von Daten verschiedener Diagnostiksysteme in eine elektronische Patientendatei unter Berücksichtigung der Datensicherheit (Big Data) zur Verbesserung einer auf den individuellen Patientenstatus zugeschnittenen Therapie
- » Entwicklung funktionaler Nanoporen für die Sequenzierung

2.1.2.3. Sensoren

Die Funktionalisierung von Oberflächen wie etwa das gezielte „Drucken“ chemisch verschiedener Areale auf Silizium-, Metall- oder Polymeroberflächen im Nanometermaßstab ermöglicht eine weitere Miniaturisierung von **Sensoren**, die im oder am Körper dessen Funktionen überwachen und ggf. die Abgabe von Medikamenten aus einem verbundenen System steuern können (**Triggered Release**). Ein Beispiel ist etwa der Blutzuckersensor der Firma Abbott, der von der DAK Diabetespatienten zur Verfügung gestellt wird. Neben der Miniaturisierung sorgt die Nanotechnologie für verbesserte biokompatible Oberflächen von intrakorporalen Sensoren. Die Fähigkeit dieser auch als „Smart Systems“ bezeichneten Sensoren, Daten z. Bsp. auf Smartphones des Patienten oder telemetrisch an den Arzt oder medizinische Einrichtungen zu übertragen, eröffnet ganz neue Möglichkeiten beim Patienten-Selbstmonitoring oder bei der Fernüberwachung chronisch kranker, rekonvaleszenter oder pflegebedürftige Patienten, um bei Bedarf eingreifen zu können. Damit ergeben sich neue Lösungen für

- » eine verbesserte kontinuierliche Überwachung von **Diabetes-Patienten** bis hin zur sensorgesteuerten Abgabe von Insulin aus einem im oder am Körper vorhandenen Depot
- » **Herz-Kreislauf** Patienten, die aufgrund von Veranlassungen oder postoperativ gefährdet sind
- » die Beobachtung von **Tumorpatienten** nach der Therapie, bei denen eine Rezidivmöglichkeit besteht
- » **pflegebedürftige und ältere Patienten**, die möglichst lange im häuslichen Bereich bleiben möchten
- » eine **Kostenreduktion im Gesundheits- und Pflegedienst** durch eine Verringerung der Patientenzahlen in kostenintensiven Kranken- und Pflegeeinrichtungen
- » eine **Verbesserung der Lebensqualität**, da Patienten in gewohnter, heimischer Umgebung bei Bedarf versorgt werden können

F&E Bedarf

Sensoren sind wie Lab-on-a-Chip Systeme gute Beispiele dafür, dass die Nanotechnologie häufig wichtige Komponenten und Eigenschaften zu einem komplexen Gesamtsystem beitragen kann. Das bedeutet auch, dass nanotechnologische Entwicklungen in enger Abstimmung mit anderen Disziplinen wie der Biotechnologie, der Elektronik, der Informations- und Kommunikationstechnologie wie auch Technologien zum Design neuer (Bio)-Materialien entwickelt werden müssen. Der F&E Bedarf besteht hier vor allem in

- » einer auf die Sensorfunktion und dessen biologische Umgebung abgestimmten Entwicklung von **funktionalisierten Oberflächen** in transdisziplinären Konsortien
- » der Optimierung der **Energieversorgung** bzw. der Entwicklung von energieautarken intrakorporaler Sensoren
- » einer **Standardisierung** von Datenübertragung, deren Empfang und Verarbeitung, sowie deren Sicherung

2.1.3. Notwendige Rahmenbedingungen

Die neue präventive und personalisierte Diagnostik basiert vor allem auf dem immer weiter fortschreitenden nanobiomedizinischen Erkenntnisgewinn über Ursachen, Entstehung und Verlauf von Krankheiten. Deshalb „lebt“ die **Weiterentwicklung der Diagnostik** von der fortgesetzten molekularbiologischen Grundlagenforschung und

der Übersetzung der Ergebnisse in nanobiomedizinische Lösungen. Diese können aber nur dann zum Tragen kommen, wenn folgende **Grundvoraussetzungen** für diagnostische Verfahren erfüllt sind:

- » Ausreichende **Robustheit** der Systeme
- » **Gewährleistung der Reproduzierbarkeit und Validität** der Ergebnisse (Qualitätssicherung)
- » Verfügbarkeit einfacher, schneller und sehr **preiswerter (Einweg)Systeme** speziell bei der Point of Care Diagnostik
- » **Standardisierbarkeit** der Vorbereitung komplexer Proben wie z.B. Urin, Speichel oder Blut möglichst ohne weitere Aufarbeitung oder Vorbereitung in kleinen Volumina (**Liquid Biopsy**)
- » Übertragbarkeit von *in vitro* – auf *in vivo* **Daten**

Neben diesen technischen Voraussetzungen müssen auch sozio-ökonomische Rahmenbedingungen untersucht und weiterentwickelt werden wie etwa

- » **Konzepte und Regularien**, die den Zugriff und die Sicherheit telemetrisch übertragener **Daten** regeln
- » Auswirkungen auf das **Arzt-Patientenverhältnis** und **Sozialstrukturen** innerhalb der Gesellschaft
- » neue **Berechnungsmodelle** für die Anpassung der **Vergütungssysteme** an die neuen diagnostischen Möglichkeiten, um die prognostizierte Kostenreduktion im **Gesundheitswesen** zu ermöglichen
- » Klärung der **Haftungsfragen** bei sensorgesteuerten Systemen

Die Berücksichtigung dieser technischen Anforderungen bereits zu Beginn der Entwicklung bildet eine essenzielle Voraussetzung für die Erfüllung der Zulassungskriterien und Kostenerstattung medizintechnischer Produkte, die ebenfalls von Anfang an einbezogen werden sollten. Darüber hinaus sollte sich jedes neue Produkt möglichst einfach in die klinische oder Laborroutine integrieren lassen. Nur wenn auch diese Rahmenbedingungen erfüllt sind, können nanobiomedizinische Produkte den Markt, also auch den Patienten erreichen.

2.2. Therapie

Bei der Therapie geht der Trend immer mehr zu spezifischen, personalisiert auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Behandlungsmethoden. Die Basis dafür sind die zuvor beschriebenen Fortschritte in der Diagnostik. Das führt nicht nur zu **gezielteren Therapieansätzen**, sondern ermöglicht auch die **Überwachung des Therapiefortschritts** oder sogar die Kombination von Diagnose und Therapie in einem Behandlungsschritt, die sogenannte Theranostik. Zur Realisierung dieser Trends werden entscheidende Beiträge der NanoBioMedizin benötigt.

2.2.1. Herausforderungen

Die großen Herausforderungen im therapeutischen Bereich sind die

- » **Erhöhung der Lebensqualität** von Patienten durch Vermeidung von Nebenwirkungen. Dies wird durch eine gezielte Freisetzung hoher Dosen des Arzneistoffes möglichst nur im Zielgewebe bzw. am Zielort erreicht
- » **Erhöhung der Verweildauer** von Implantaten durch verbesserte Biokompatibilität der Materialien
- » **Reduktion chirurgischer Eingriffe** durch minimalinvasive Verfahren
- » **Entwicklung von effektiveren Therapien** durch Kombination verschiedener Therapieformen
- » **Bekämpfung von Krankheitsursachen** und nicht nur von Symptomen anhand eines besseren molekularen Verständnisses von Krankheiten
- » **Ermöglichung neuartiger Therapieformen** mittels neuer Technologien für bisher unheilbare Krankheiten
- » **Ansteuerung bisher unerreichbarer Zielgewebe** oder -zellen

Die NanoBioMedizin kann hier wiederum vor allem mit Hilfe von Nanoobjekten und funktionalisierten Oberflächen Lösungen anbieten.

2.2.2. Lösungsansätze

Im Folgenden sind beispielhaft einige nanobiomedizinische Lösungsansätze beschrieben.

2.2.2.1. Nanoobjekte in der Therapie

Nanoobjekte können sich durch drei Eigenschaften auszeichnen, die neue therapeutische Lösungen versprechen:

- » sie können schwerlösliche Wirkstoffe aufnehmen, schützen, transportieren und verfügbar machen (**Carrier**),
- » ihre Oberflächen können mit Molekülen funktionalisiert werden, die ein Ansteuern des Wirkorts ermöglichen und dort auf externe oder wirkortspezifische Reize hin den Wirkstoff in den Zielzellen freisetzen (**Targeted Delivery und Release**) und
- » sie sind aufgrund ihrer geringen Größe, chemischen Natur und entsprechender Oberflächenmodifikation potenziell in der Lage, biologische Schranken (**Barrieren**) wie z. B. die Blut-Hirn-Schranke oder die Darmschleimhaut zu **überwinden**

Es gibt bereits ein sehr großes Portfolio an **Nanocarriern** wie z. B. Nanobubbles, Nanokapseln, Mizellen, Nanopartikel, Liposome oder Nanokristalle aus chemisch unterschiedlichen Materialien wie Polymeren, Cyclodextrinen, Lipiden oder Dendrimeren. Jedes Carrier-System hat Vor- und Nachteile. Welches System am besten für eine bestimmte Therapie geeignet ist, muss im Einzelfall untersucht werden.

Neben den Partikeln, die Wirkstoffe „verpacken“, werden auch Nanomaterialien entwickelt, die durch ihre physikalischen Eigenschaften direkt auf das kranke Gewebe wirken. Ein Beispiel für solche „**Nanoactives**“ ist das Produkt NBTXR3 der Firma Nanobiotix², bei dem die Partikel im Tumorgewebe die Wirkung einer niedrigen Röntgenstrahlendosis lokal besser nutzen und so die Belastung für das umgebende Gewebe signifikant reduzieren.

Die **Nanocarriersysteme** und **Nanoactives** bieten vor allem neue Möglichkeiten bei

- » **Krebserkrankungen**, bei denen durch gezielte Ansteuerung des Tumors
 - die vielfach schweren Nebenwirkungen durch Effizienzsteigerung der Zytostatika reduziert werden können,
 - die Strahlenbelastung, etwa durch Marker-gesteuerte Radiologie (Kombinationstherapie), reduziert werden kann und
 - bisher völlig unerreichbare und nicht therapierbare Tumore wie DIPG (Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas) therapierbar gemacht werden können
- » **Herz-Kreislauf Erkrankungen**, indem Plaques gezielt gelöst werden können

² <http://www.nanobiotix.com>



Krebszellen-Forschung im Biologie-Labor
(© Forschungszentrum Karlsruhe (KIT))

- » **neurodegenerativen Erkrankungen**, bei denen aktive Substanzen z. B. gegen Parkinson oder Alzheimer durch Überwindung der Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn transportiert werden können
- » **Infektionen**, weil höhere Dosen von Antibiotika im Infektionsherd konzentriert oder durch Nanokristalle (Hafnium, Silber, Eisenoxid) neue Wirkprinzipien entwickelt werden können
- » **lokalen Entzündungen der Haut**, die mit photoaktiven Nanoobjekten behandelt werden können
- » der Zell- und Zellorganellen spezifischen Versorgung von **lysosomalen Speicherkrankheiten**, sogenannte LSDs, mit Enzymen, wobei die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, hilft, die schwerwiegenden neuropathologischen Anteile dieser Krankheiten zu therapieren

F&E Bedarf

Trotz der bereits vorhandenen Vielfalt nanoskaliger Partikelsysteme besteht verstärkter F&E Bedarf darin,

- » auf den jeweiligen klinischen Bedarf spezifisch zugeschnittene Partikel zu entwickeln,
 - die lange genug im Körper zirkulieren, um den Zielort zu erreichen
 - die körpereigene Barrieren überwinden können
 - die durch Reize steuerbar sind
 - deren Komplexität und Herstellungskosten eine Produktion im Industriemaßstab ermöglicht
 - die den Zulassungsregularien (z. B. Toxizität) entsprechen
- » die Reproduzierbarkeit und Homogenität vor allem kolloidaler Wirkstoffträger zu erhöhen und durch standardisierte Charakterisierung zu gewährleisten
- » Prozesse für ein Up-Scaling und die industrielle Produzierbarkeit zu entwickeln
- » Bedingungen für die Stabilität von Wirkstoff-Nanoteilchen über die erforderliche Lagerzeit von ca. drei Jahren gegenüber Koaleszenz oder Kristallinität (Polymorphie) zu definieren
- » die Redispergierbarkeit der formulierten und für orale Anwendungen getrockneten Nanoteilchen zu gewährleisten
- » im Rahmen von „life cycle“ Analysen die Umwelteffekte zu untersuchen

Neben diesen angewandten Forschungsthemen muss die **Grundlagenforschung** in folgenden Bereichen fortgesetzt werden:

- » Identifizierung weiterer Nanoactives und deren Wirkmechanismen
- » Erforschung der Heterogenität von Tumorgeweben, um geeignete Zielsequenzen für die unterschiedlichen Gewebetypen von Multi-Targeting Ansätzen zu identifizieren
- » Optimierung gezielter Zelltherapien und zellfreier Serumtherapien
- » Erforschung von Biomarkern und deren Freisetzung, die mit nicht- oder minimalinvasiven Methoden die Qualität von diagnostischen Aussagen sowie Prognosen über Krankheitsverläufe verbessern
- » Entwicklung vollständig neuer Nanopartikel-Oberflächenstrukturen für neue Drug Targeting Ansätze, die die Bildung einer unspezifischen Proteinkorona verhindern

Darüber hinaus muss **die Forschung in verstärktem Maße von Klinikern, Zulassungsbehörden und Pharmaunternehmen begleitet werden**, um möglichst frühzeitig darüber entscheiden zu können, ob die Entwicklung eines komplexen Nanocarriers eine Chance hat, den Patienten in einem Medikament zu erreichen.

2.2.2.2. Funktionalisierte Oberflächen in der Therapie

Die Fähigkeit, mit Hilfe der Nanotechnologie Oberflächen **gezielt strukturieren und funktionalisieren** zu können, eröffnet neue Möglichkeiten, die Biokompatibilität, den Korrosionsschutz und die antimikrobielle Wirkung von Implantaten zu optimieren. Dabei kann man zwei Wirkungsweisen unterscheiden:

PASSIV: Oberflächen von Zahnimplantaten, Hüftgelenken, Stents oder chirurgischen Materialien wie Schrauben, Fäden oder Metallstangen können so strukturiert werden, dass eine Besiedlung von Körperzellen gegenüber mikrobiologischem Befall favorisiert wird. Darüber hinaus werden Biomaterialien für Fäden oder Knochenimplantate entwickelt, die durch den Körper abgebaut werden können.

AKTIV: Funktionalisierung der Oberflächen der genannten Implantate durch Beschichtung mit Signalmolekülen wie etwa Wachstumsfaktoren, entzündungshemmende oder

die Immunantwort unterdrückende Substanzen, um die Integration und Verweildauer dieser Materialien im Körper zu optimieren.

Von den so verbesserten Oberflächen profitieren vor allem

- » Stents oder Katheder in der **Kardiologie, Urologie** und im **gastrointestinalen Bereich**, bei denen die Funktionalisierung der Oberflächen das Verstopfen verhindert
- » Knochen und Zahnimplantate in der **Orthopädie und Kieferchirurgie** aufgrund des verbesserten Einwachsens bei gleichzeitiger Reduktion des Infektionsrisikos
- » Elektroden oder Sonden in der **Neuroprothetik** durch verbesserte Biokompatibilität

F&E Bedarf

Die Oberfläche aller Implantate stellt die Grenzfläche zwischen Material und biologischem Umfeld dar. Entsprechend muss die Forschung in diesem Bereich zwingend gemeinsam von Biologen und Klinikern einerseits und Materialwissenschaftlern und Chemikern andererseits durchgeführt werden. Nur dann ist es möglich

- » Substanzen zu identifizieren, die in einem gegebenen Implantatumfeld eine physiologische Wirkung haben
- » eine funktionalisierte Oberfläche so zu entwickeln, dass die Freisetzung des Wirkstoffs zeitlich und räumlich gesteuert werden kann
- » Biomaterialien zu entwickeln, die sich dem Heilungsprozess folgend zu nicht toxischen Metaboliten abbauen

2.2.3. Notwendige Rahmenbedingungen

Die auf der Nanotechnologie basierenden Möglichkeiten, Wirkstoffe gezielt und örtlich begrenzt an den Wirkort zu transportieren und dadurch Nebenwirkungen zu reduzieren, ist sicher die in der Öffentlichkeit am stärksten beachtete Vision der NanoBioMedizin. Diese Ansätze funktionieren vielfach schon im Labormaßstab und in Einzelfällen auch in der klinischen Anwendung (Abraxane). Für eine effektivere Translation von Laborergebnissen ist es allerdings verstärkt nötig

- » frühzeitig auf die **Reproduzierbarkeit** in der Herstellung der Nanomaterialien zu achten und die Skalierbarkeit ihrer Produktion zu **optimieren**

- » **Infrastrukturen** für die präklinische **Charakterisierung** unter regulatorisch akzeptierten Qualitätsstandards **aufzubauen** welche insbesondere Universitäten und KMUs in Kooperation zur Verfügung steht

- » CMOs (Contract Manufacturing Organisation) zu etablieren, die Nanocarriersysteme in **ausreichenden Mengen** für klinische Studien **produzieren** können, und die für solche Materialien geeigneten Kliniken zu identifizieren

- » **Förderinstrumente für Klinikärzte** auszubauen, die ihnen erlauben, neben der regulären Arbeit in der Klinik auch in ausreichendem Maße Forschung zu betreiben

- » neue Instrumente für einen intensiveren **Austausch** zwischen Klinikern, Wissenschaftlern und Industrie zu etablieren

- » im Rahmen von „Life long learning“ **Weiterbildungstudiengänge** mit nanowissenschaftlichen, regulatorischen oder wirtschaftlichen Lerninhalten und zertifiziertem Abschluss (z. B. Master of Science) an Universitäten einrichten (z. B. Bonn und Krems)

- » die **regulatorischen Anforderungen** für ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Products) und „Borderline“ Produkte **praktikabler** und den Prozess effizienter und **schneller** zu machen

- » ausreichende **Förder- und Finanzierungsinstrumente** vor allem für die **präklinische** und die frühen **klinischen Phasen I und II** für die dort häufig aktiven **KMUs** zur Verfügung zu stellen

Insgesamt sollte gerade bei der Therapie der **Nutzen für den Patienten** mehr in den Vordergrund gerückt werden, indem Patienten z. B. bei Verhandlungen über Erstattungsfähigkeit neuer Therapien oder bei der Definition neuer Zuzahlungsoptionen stärkeres Gewicht erhalten.

2.3. Regenerative Medizin

Natürliche Gewebe sind aus nanostrukturierter Materie aufgebaut und es ist bekannt, dass die 3D-Umgebung neben biochemischen Faktoren eine entscheidende Rolle für die Funktion eines Gewebes spielt. Das Verständnis des Aufbaus, der Biologie und der Funktion dieser Strukturen in verschiedenen Geweben und Organen des Körpers ist die Grundlage für die Regenerative Medizin. Deren Ziel besteht darin, durch Gewebezüchtung (**Tissue Engineering**) innerhalb oder außerhalb des Körpers erkranktes Gewebe oder dessen Funktion zu ersetzen oder zu regenerieren. Damit zielt diese spezielle Form der Therapie vor allem auf die Behandlung chronisch kranker Patienten bis hin zu einer möglichen Heilung.

2.3.1. Herausforderungen

Beispiele für Herausforderungen, denen man mit Regenerativer Medizin begegnen kann, bestehen in

- » dem Mangel an Spenderorganen für akut oder chronisch kranke Patienten
- » den Risiken bei der Immunsuppressionstherapie
- » der Behandlung von Verletzungen z.B. von Nerven- und Hautgeweben
- » der Entwicklung von Hochdurchsatztestsystemen mit pathologischen Zelltypen für das Screening neuer Medikamente
- » Abstoßungsreaktionen von Transplantaten oder Prothesen

Durch die Fähigkeit, nanostrukturierte oder nanoskalige Gerüsteinheiten mit funktionalisierten Oberflächen gezielt zu produzieren, kann die Nanotechnologie neue mögliche Lösungen anbieten.

2.3.2. Lösungsansätze

Im Folgenden sind einige nanobiomedizinische Lösungsansätze beispielhaft beschrieben. Zwei Gebiete können unterschieden werden: *in vitro* und *in situ* Tissue Engineering.

2.3.2.1. *In vitro* Tissue Engineering

Das extrakorporale Züchten von Zellen und Geweben mit definierten Eigenschaften wird als „*in vitro* Tissue Engineering“ bezeichnet. Nanostrukturierte und chemisch

funktionalisierte Materialien gewinnen in diesem Zusammenhang zunehmend an Bedeutung, weil sie eine 3D-Umgebung mit physikalischen, mechanischen und chemischen Eigenschaften erzeugen können, die für die Induktion und Erhaltung eines bestimmten Zelltyps erforderlich sind. Die hier erzeugten funktionalen humanen Gewebemodelle werden z. B. eingesetzt für

- » die Medikamententestung
- » die Krebs- und Infektionsforschung
- » extrakorporale Systeme, die Körperfunktionen übernehmen können (z. B. Kartuschen mit Leberzellen)

F&E Bedarf

Die wichtigste technologische Herausforderung besteht hier darin, die Kulturbedingungen so zu optimieren, dass das Modellgewebe die biologischen Eigenschaften des natürlichen Gewebes hat, einem Hochdurchsatztest (High Throughput Screening, HTS) zugänglich ist, oder in extrakorporalen Systemen Körperfunktionen übernehmen kann (z. B. Leber). Entsprechend besteht Bedarf an

- » der Entwicklung der notwendigen strukturellen (2D und 3D) und biochemischen Umgebung für die Umwandlung von Stammzellen in einen bestimmten Zelltyp
- » der Massenproduktion von Testsysteme oder Systemen für den Ersatz von Organfunktionen
- » der Erhöhung der Lagerfähigkeit von Zellsystemen (Shelf life)
- » der kostengünstigen Produktion von patientenspezifischen künstlichen Geweben und Organen

2.3.2.2. *In situ* Tissue Engineering

Das zweite Anwendungsgebiet ist das *in situ* Tissue Engineering, bei dem es um den Ersatz oder die Regeneration von Geweben oder Organen im Körper geht. Das neue Gewebe kann dabei entweder zunächst außerhalb des Körpers gezüchtet und dann implantiert oder direkt im Körper induziert werden. Bisher kann man nur in Ansätzen auf nanostrukturierte Trägerstrukturen (Scaffolds) für eine Besiedlung mit Zellen zurückgreifen. Verfahren der generativen Fertigung (inklusive „3D-Druck“) oder auch Elektrosponning eröffnen nun neue Möglichkeiten, nanostrukturierte Scaffolds herzustellen, die die natürliche Umgebung von Zellen nachbilden. Die Weiterentwicklung von 2D- und 3D-Materialien und deren Oberflächenfunk-

tionalisierung schafft die Voraussetzungen für die Regeneration von Organen, Knochen, Retina, oder Nervenschäden aus Stammzellen, die vorzugsweise vom Patienten selber stammen. Damit besteht die Hoffnung zur Heilung von schweren Erkrankungen durch Regeneration von

- » Inselzellen bei **Diabetes**
- » Organen wie Leber, Niere oder Blase im **gastrointestinal und urologischen Bereich**
- » Herzklappen, Herzmuskeln (Patches) oder einem vollständigen biohybriden Herz bei **Herz-Kreislauf** Patienten
- » Neuroprothetik bei **Querschnittslähmungen** nach Unfällen
- » **Augenschäden** durch Retina Implantate
- » Hautpartien bei großflächigen **Verbrennungen**
- » strukturiertem funktionalem Knorpel bei **Gelenkerkrankungen**
- » Stammzellen basierte Therapien bei **neurodegenerativen Erkrankungen**

Eine Heilung dieser schwerwiegenden und langwierigen Erkrankungen bedeutet nicht nur für die Patienten eine große Erleichterung, sondern würde gleichzeitig die Kosten für die Langzeitbehandlung dieser Patienten erheblich reduzieren.

F&E Bedarf

Die Herausforderungen beim Ersetzen oder Regenerieren von Geweben oder Organen im Körper liegen beispielsweise in der

- » Optimierung der Bedingungen für das **Anlocken und Festhalten von Stammzellen** im Zielgewebe (homing)
- » Erforschung der **chemischen Reize** (Signalmoleküle, Rezeptoren, Timing)
- » Erforschung der **mechanischen Reize** (Elastizität, Extrazelluläre Matrix)
- » Identifizierung von **Nachweismethoden** für zellspezifische **Biomarker**
- » Identifizierung von **immunmodulierenden Faktoren**

- » Herstellung von **2D- und 3D-Biomaterialien**, die ein geschädigtes Gewebe bis zur Regeneration durch körpereigene Zellen ersetzen und dann rückstandslos abgebaut werden
- » **Verkapselung von Zellen**, um sie geschützt an den Zielort zu bringen
- » Entwicklung **chemisch funktionalisierter Oberflächen** (freisetzend oder gebunden)
 - responsiv (mechanisch, chemisch, optisch)
 - biokompatibel
 - immunmodulierend
 - möglichst auch antimikrobiell
 - biologisch abbaubar (zeitlich gesteuert)
- » Entwicklung geeigneter **Sterilisationsverfahren** für vitale Implantate

Neben diesen Beispielen für technische F&E Themen ist vor allem die weitere Erforschung der Re-Programmierung von Stammzellen sowie der **Vaskularisierung und Inervierung von Geweben** erforderlich, die für den Aufbau von komplexen Geweben essentiell sind.

2.3.3. Notwendige Rahmenbedingungen

Eine der wichtigsten Rahmenbedingungen für die Weiterentwicklung der Regenerativen Medizin ist die **Klärung der Zulassungs- und Erstattungsbedingungen für Kombinationsprodukte** aus Biomaterialien und Zellen, den sogenannten „Advanced Therapy Medicinal Products“ (ATMPs). Der bereits begonnene Dialog zwischen den Regulierungsbehörden und den Entwicklern muss intensiviert werden. Dieses ist auch eine wichtige Voraussetzung für die Erarbeitung realistischer Zeitrahmen für die Translation. Im Wesentlichen muß allen Beteiligten und Förderinstitutionen verdeutlicht werden, wie lange ein Translationsvorhaben in den unterschiedlichen klinischen Phasen dauert, bis von einer Markt- oder Produktreife gesprochen werden kann. Weiterhin sollte klar herausgearbeitet werden, wer tatsächlich **Phase-I- und II-Studien finanzieren** soll bzw. kann. Diese Ausarbeitung wird für alle Projekte im Vorfeld notwendig sein, damit tatsächlich Finanzierungsentscheidungen von Investoren getroffen werden können. Ein klares Problem stellt dabei die **Unterfinanzierung vieler deutscher KMUs** in diesem Bereich dar. Die Akquise von notwendigen Finanzierungen für regulatorisch aufwändige ATMP-Projekte sind von den KMUs allein kaum zu bewältigen.

Weiterhin ist es wichtig, dass die **Grundlagenforschung innerhalb der Regenerativen Medizin** erhalten bleibt und darauf hinzuweisen, dass Translationsprojekte letztendlich auch in Zukunft von Seiten der Grundlagenforschung „gefüttert“ werden müssen.

In folgenden Gebieten ist die Entwicklung speziell für Fortschritte in der Regenerativen Medizin von ausschlaggebender Bedeutung

- » Molekularbiologische Analyse von Signalketten bei der
 - Re-Programmierung von Zellen
 - Vaskularisierung und Innervierung von Geweben

- » Abbaubarkeit/Langzeiteffekte/Immunogenität von Nano-BioMaterialien unter Einbeziehung der Administrationsrouten

- » Verstärkter Einsatz von Großtiermodellen in der Präklinik wegen der besseren Übertragbarkeit der Befunde auf den menschlichen Organismus im Vergleich zu Nagermodeellen

Nur bei einer konzertierten Weiterentwicklung dieser Forschungsbereiche im Zusammenspiel mit anderen Technologien wie Biotechnologie und Materialwissenschaften ist zu gewährleisten, dass auch in Zukunft genügend Ideen und Projekte in der Pipeline vorhanden sind, die eine nächste Generation von Produkten für die Regenerative Medizin ermöglichen.



© sudok1 – fotolia

3. Translation in die Klinik und zum Patienten

3.1. Herausforderungen

Limitierende Rahmenbedingungen für die Translation von Forschungsergebnissen in Produkte für Patienten sind vor allem

- » langwierige, weil technologisch komplexe Entwicklungszyklen aufgrund
 - Kombination verschiedener Technologien in einem Produkt
 - neuer Produktionsprozesse und Wertschöpfungsketten
- » unterschiedliche Interessen, Denkweisen und Zeithorizonte bei Wissenschaftlern, Klinikern, Unternehmen und Fördermittelgebern
- » Unwissenheit über regulatorische, industrielle und klinische Anforderungen
- » fehlender Kontakt von Forschern zu Unternehmen und Klinikern
- » mehrschichtige und langwierige Zulassungs- und Erstattungs-systeme mit häufig nicht klar definierten Anforderungen (z. B. ATMPs und HTA (Health Technology Assessment))
- » unsichere Finanzierung des vollständigen Translationsprozesses
- » fehlende professionelle Infrastrukturen für die präklinische Charakterisierung und Produktion von Nanomaterialien für die Medizin
- » Blockierung von Innovationen durch Klinikrahmenverträge
- » fehlende Untersuchungen zur Akzeptanz und Zahlungsbereitschaft von Patienten

Um die genannten Herausforderungen meistern zu können, müssen teilweise alternative Denkweisen angestoßen, neue (Infra-)Strukturen konzipiert und mit ganz unterschiedlichen Akteuren auf verschiedenen Ebenen umgesetzt werden. Die **Deutsche Plattform NanoBioMedizin** ist aufgrund der Beteiligung aller relevanten Gruppen und Disziplinen die geeignete Organisation für den Austausch über vorhandene oder die Erarbeitung neuer Konzepte und deren Umsetzung.

3.2. Lösungsvorschläge

3.2.1. Vernetzung

Die Basis für eine erfolgreiche Translation in einem so komplexen Gebiet wie der NanoBioMedizin ist die **Gewährleistung eines frühzeitigen und andauernden Dialogs** zwischen akademischen Forschern, Klinikern und Industrie, um industrielle und klinische Anforderungen in die Planung und Durchführung von F&E Projekten einfließen zu lassen. Ein solcher Dialog ist aber nur dann möglich, wenn Aus- und Weiterbildungsangebote über andere Disziplinen sowie Denk- und Arbeitsweisen aller an der Translation beteiligten Akteure anbieten. Deshalb muss die **transdisziplinäre Ausbildung** weiter ausgebaut werden. Konkrete Vorschläge sind

- » Ausbau von disziplinübergreifenden Studiengängen, z. B. indem Masterstudiengänge über Fachbereichsgrenzen hinweg konzipiert werden, etwa durch Integration medizinischer Module in Ingenieurstudiengängen und umgekehrt
- » Erweiterung interdisziplinärer Doktoranden und Postdoktoranden Programme, um Lerninhalte über industrierelevante Themen wie Management, Standardisierung, Produktionsprozesse, etc.
- » Ausbau von Weiterbildungsmaßnahmen und übergreifenden Traineeprogrammen in Zusammenarbeit mit Behörden und Industrieverbänden zu Themen wie Zulassung und Erstattung³, angewandte Ethik⁴ oder Big Data⁵
- » für die effektive Konzipierung von F&E Projekten unter Beteiligung von Klinikern, Wissenschaftlern und Unternehmern sind entsprechende **Kommunikations- und Kooperationsmodelle** nötig. Das beginnt z. B. mit dem **Austausch von Personal** zwischen Forschungseinrichtungen, Kliniken und Unternehmen, für den allerdings entsprechende Beschäftigungs- und Finanzierungsmodelle vorhanden sein müssen. Das gilt auch für die vermehrte Einrichtung von **klinischen Forschungsprofessuren**, die es Klinikern erlauben, neben der Patientenversorgung 50 % ihrer Arbeitskraft in Forschung zu investieren⁶. Erste Modelle sind z. B. in Münster⁷ und Jena⁸ vorhanden.

Die Bedeutung der räumlichen Nähe aller an der Translation Beteiligten wurde inzwischen auch von BMBF und DFG erkannt, die **Translationszentren für Regenerative Medizin und „Industrie in Klinik“** Modelle fördern. Während die Translationszentren vor allem akademische Forschungszentren und Kliniken vernetzen und deren Entwicklungen mit Abteilungen für die Bewertung und Kommerzialisierung der regenerativen Therapien begleiten, fördert das zweite Programm eine engere Verzahnung von Medizintechnikunternehmen mit Kliniken. Erfahrungen aus beiden Programmen werden helfen, entsprechende Modelle für weitere Themen und Standorte zu entwickeln.

Eine relativ neues Modell der Vernetzung sind die **Industrieinkubatoren** wie etwa der CoLaborator von Bayer⁹ oder das Innovationszentrum von Merck¹⁰, die Start-ups und KMUs optimale Bedingungen für die Entwicklung ihrer Technologien bieten. Diese „open innovation“ Infrastrukturen sollen den großen Unternehmen helfen, neue und ggf. mehrere Technologien schneller für die eigenen Entwicklungen nutzbar zu machen, die sie aufgrund der schrumpfenden eigenen Forschungskapazitäten nur noch eingeschränkt selber entwickeln können. Für Start-ups und KMUs erhöhen diese Inkubatoren die Chance, ihre Technologie auf den Markt zu bringen.

3.2.2. Förder- und Finanzmodelle

Eine effektivere Translation hängt neben der Vernetzung vor allem von **durchgängigen Förder- und Finanzierungsmöglichkeiten** von der Grundlagenforschung (TRL1) bis zur Marktzulassung (TRL8) ab. Die Voraussetzungen dafür sind ineinander greifende Förderprogramme mit „Übergabepunkten“ z. B. von DFG geförderter Grundlagenforschung zu BMBF geförderten angewandten F&E Projekten bis hin zu öffentlich und privat co-finanzierten klinischen Studien der Phasen I – IIa. Dabei müssen in zunehmendem Maße Industrie- und Klinikanforderungen den Ausschlag für eine Weiterförderung in der nächsten Entwicklungsstufe geben. Die flexibel aufeinander aufbauenden Förderinstrumente würden den heute vielfach zu beobachtenden Abbruch erfolgreicher Entwicklungen durch fehlende Anschlussfinanzierung verhindern. Bedingung ist allerdings, dass der Prozess von klaren Entscheidungskriterien mit einer zunehmenden Gewichtung des Marktpotenzials definiert werden muss.

3 <http://dgra.de>

4 www.uni-muenster.de/AngewandteEthik

5 <http://p-medicine.eu/>

6 www.dfg.de/formulare/50_o8/50_o8_de.pdf

7 <http://klinikum.uni-muenster.de/index.php?id=6452>

8 www.cscs.uniklinikum-jena.de/Karriere.html

9 www.colaborator.bayer.com/en/about-the-colaborator

10 www.merck.de/de/innovation/innovation_center/innovation_center.html

Die Förderbedingungen müssen weiterhin der zunehmenden Komplexität der nanobiomedizinischen Produkte und der damit verbundenen Notwendigkeit einer stärkeren Zusammenarbeit verschiedener Technologieentwickler und Anwender in neuen Wertschöpfungsketten Rechnung tragen. Das bedeutet, dass immer häufiger F&E Förderung und Infrastrukturentwicklung Hand-in-Hand gehen müssen, wie das bei den Translationszentren und Industrie in Klinik Modellen oder auch den Spitzenclustern schon der Fall ist. Die Entwicklung der NanoBioMedizin würde ganz wesentlich profitieren, wenn es gelingt, diese Modelle auf Standorte anzupassen, die die nötige kritische Masse und den politischen Willen aller öffentlichen und privaten Beteiligten zur Umsetzung eines kollaborativen Modells haben. Ein Anreiz, solche Regionen zu entwickeln, bietet das „Smart Specialisation of Regions“ Programm der EU, bei dem ein abgestimmtes Vorgehen von öffentlichen Förderern auf regionaler, Bundes- und EU-Ebene sowie privaten Investoren gefordert ist.

3.2.3. Regulation

Das größte Hindernis für eine effektive Translation ist das regulatorische Umfeld. Das betrifft sowohl mangelnde Informationen und entsprechend geringe Kenntnisse über die Anforderungen und Prozesse wie auch die Langwierigkeit und Komplexität der Entscheidungsstrukturen. **Vorschläge für Lösungen** für diese, vor allem für neue Technologien wie die NanoBioMedizin und für KMUs unbefriedigende Situation sind

- » Bereitstellung detaillierter Informationen über und Begleitung durch den regulatorischen Prozess von der Präklinik über die klinischen Phasen hin zu HTA und Erstattungssystemen, ein Beispiel ist das EU-Projekt ENATRANS¹¹, das entsprechende Information im Internet bereitstellt
- » Förderung der frühzeitigen Information aller Beteiligten dieses Prozesses über neue Technologien und Produkte, wie es von EMA (European Medicines Agency) und den deutschen Behörden schon z. T. angeboten wird. Eine weitere Option wäre ein regelmäßiger Austausch (Workshop für regulatorische Strategien) zu verschiedenen Technologien unter Beteiligung der Behörden
- » Förderung einer offenen Kommunikation mit allen Beteiligten über mögliche Verkürzungen, Vereinfachun-

gen und Erhöhung der Transparenz einzelner Prozesskomponenten

- » Unterstützung für die Harmonisierung der europäischen und nationalen (regionalen) Regularien in diesen Prozessen

Darüber hinaus sollten professionelle Angebote für die präklinische Charakterisierung neuer nanobiomedizinischer Materialien und für die Pilotproduktion von Materialien unter GMP Bedingungen für klinische Studien geschaffen werden. Einige spezielle Forderungen sind

- » der Aufbau eines deutschen Analogons zum US Nano-Characterisation Lab (NCL), dieses sollte mit dem gerade angelaufenen EU-NCL Projekt¹² abgestimmt werden, das ein entsprechendes Angebot auf EU-Ebene etabliert
- » der Aufbau eines Labors zur Synthese von Nanoobjekten, das allen Akteuren (insbesondere Akademia, KMU) zugänglich sein soll, analog zum NCL. Die Projekte sollten in unabhängigen, kompetitiven Auswahlverfahren evaluiert und im Erfolgsfall gefördert werden
- » die Erforschung von physiologischen und Langzeiteffekten von Nanomaterialien im Organismus (Regulatory Science). Die Ergebnisse dieser Projekte liefern wichtige Erkenntnisse für die Anpassung der regulatorischen Anforderungen für neue nanobiomedizinische Produkte

Der Hauptvorteil dieser aufzubauenden Infrastrukturen ist die unabhängige Validierung von Methoden, Verfahren und Konstrukten und die professionelle Begleitung der kritischsten Translations Schritte. Ist die Validierung erfolgreich, ist ein erleichterter Zugang zur Finanzierung zu erwarten und entscheidende Probleme für z.B. die Auftrags synthese werden möglicherweise ausgeräumt.

Eine Umsetzung der Vorschläge ist durch die Deutsche Plattform NanoBioMedizin nur in Bereichen zu leisten, in denen es um Beschaffung und Verbreitung von Informationen geht. Veränderungen oder Optimierungen des Translationsprozesses können nur durch Sensibilisierung der relevanten Akteure mittels Fallbeispielen oder Round Table Diskussionen angestoßen werden.

¹¹ www.enatrans.eu/public

¹² www.eu-ncl.eu



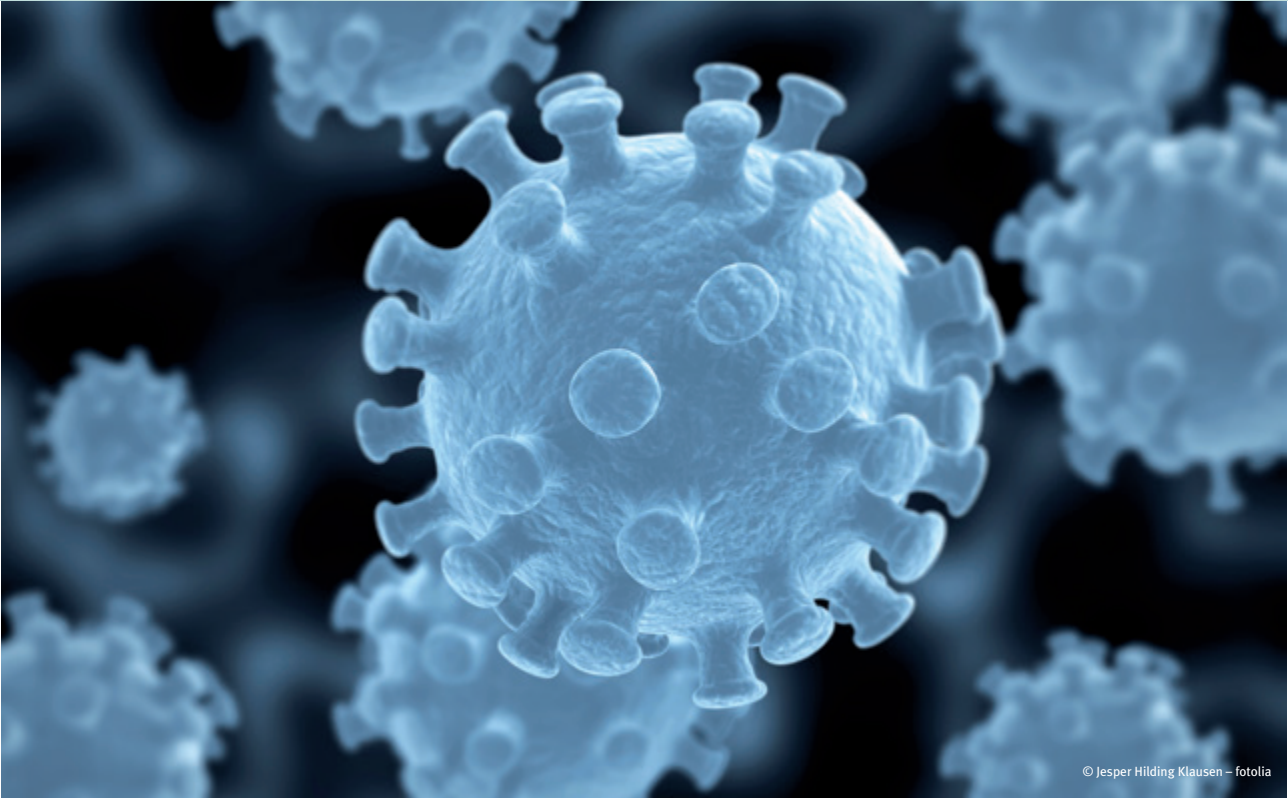
4. Vision 2050 und sozioökonomische Auswirkungen

Die Medizin befindet sich in einem großen Umbruch, der mit dem neuen Begriff „Präzisionsmedizin“ umschrieben wird. Gemeint ist damit die Verknüpfung der immer präziseren Diagnostik- und gezielteren Therapiemöglichkeiten durch NanoBioMedizin mit Kommunikationstechnologien, Elektronik und Datenbanken (Big Data), die eine immer individuellere Behandlung von Patienten erlauben wird.

Hinzu kommt, dass sich das Arzt/Patientenverhältnis durch die neuen technischen Möglichkeiten des Arztes und das Informationsangebot für Patienten stark verändern wird. Ferndiagnose mittels Körpersensoren und das Arztgespräch via Internet macht den Arztbesuch überflüssig und die Medikamente werden auf den Patienten und seinen individuellen Status in der Apotheke oder per Internetbestellung individuell zugeschnitten und produziert. Kooperationen wie die von Google und Sanofi sind klare Indizien in diese Richtung.

Diese Entwicklungen wie auch die Aussicht einer Heilung von chronischen Erkrankungen wie Diabetes durch Regeneration der entsprechenden Organe oder Funktionen werden nicht nur neue und noch komplexere Wertschöpfungsketten erfordern, sondern auch große sozioökonomische Effekte nach sich ziehen. So werden nicht nur die Unternehmen der Gesundheitswirtschaft sondern auch die Gesundheits- und Sozialsysteme neue Geschäftsmodelle und strukturelle Anpassungen entwickeln müssen. Auch hier plant die Plattform einen Beitrag durch die Initiierung von sozioökonomischen Studien im Zusammenhang mit neuen technologischen Entwicklungen zu leisten.

Der Anspruch ist, den Umbruch in der Medizin durch neue Technologien ausgehend von der NanoBioMedizin als „Blaupause“ thematisch und technologisch zu begleiten, so dass sich die Entwicklungen für Patienten, Wirtschaft und Gesellschaft zum Wohle aller Beteiligten vollziehen.



© Jesper Hilding Klausen – fotolia

5. Aktionsplan der Plattform

Die Stärke der Deutschen Plattform NanoBioMedizin besteht darin, dass sie ein neutrales Kommunikationsforum für alle relevanten Akteure aus Wissenschaft, Kliniken, Wirtschaft und öffentlichen Institutionen darstellt, die an der Entwicklung der NanoBioMedizin interessiert sind. Entsprechend groß war das Interesse und die Beteiligung an der Gründung und den Workshops durch alle genannten Gruppen. Insgesamt waren der Austausch von Informationen, die Schaffung von Transparenz auf allen Gebieten der NanoBioMedizin und die Erhöhung der Sichtbarkeit dieses Gebietes auf Bundes und EU-Ebene zentrale Forderungen an die Plattform. Daraus leitet die Plattform den Auftrag und die Legitimation ab, folgende Aktivitäten anzugehen

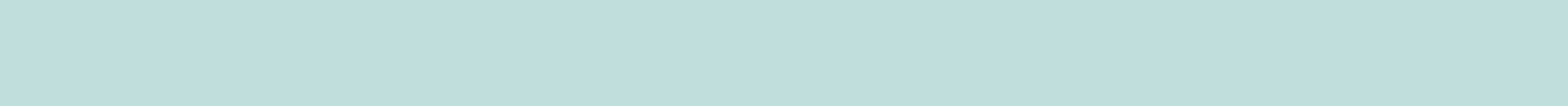
- » Kommunikation der in Kapitel 2 beschriebenen Forschungsthemen an deutsche und europäische Förderinstitutionen und Ministerien verbunden mit dem Anspruch, diese Themen alle zwei Jahre zu aktualisieren
- » Organisation von zwei Informationstagen pro Jahr, an denen z.B. Translationsmodelle oder neue Technologieentwicklungen vorgestellt werden, die als Anregung und Best Practice Beispiele für andere Standorte oder Akteure dienen können, oder deren Optimierungsbedarf diskutiert werden kann. Bei diesen Veranstaltungen können auch Kooperationsan-

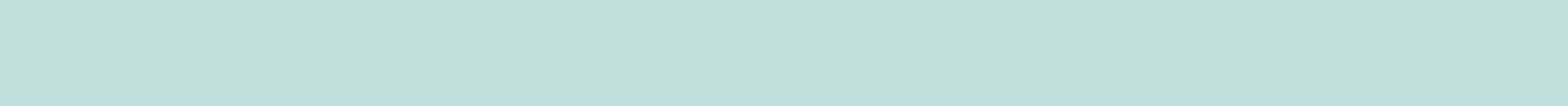
bahnungen durch entsprechende Brokerage Formate stattfinden. Eine erste Version fand am 23. November 2015 zum Thema „Translation – Erfahrungen und Best Practice“ mit mehreren Translationszentren statt.

- » Veranstaltung eines Runden-Tisch-Gesprächs pro Jahr mit Zulassungsbehörden, an dem anhand von Fallbeispielen Probleme im Zulassungsprozess besprochen werden
- » Verlinkung der Internetseite der Plattform mit Internetseiten anderer Portale und Projekte, die für die Mitglieder fachliche oder beratende Inhalte zur Verfügung stellen, Beispiele sind die Projekte ENATRANS, EU-NCL und DANA oder die Nanomedicine Map der ETP Nanomedicine
- » Vertretung der deutschen NanoBioMedizin Szene im In- und Ausland, etwa durch die Teilnahme an den Treffen der nationalen Plattformen anderer Länder oder auf Messen und Kongressen

Eine Aktivität in eigener Sache wird es sein, nach Finanzierungsmöglichkeiten zu suchen, um diese geplanten Aktivitäten möglichst professionell und effektiv angehen zu können.









DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V.
Theodor-Heuss-Allee 25
D - 60486 Frankfurt am Main

Telefon: 0049 (0)69 7564-0
Telefax: 0049 (0)69 7564-117
Internet: www.dechema.de
www.dp-nbm.de