

# NanoBioMedizin

-

**Forschungsbedarf und Randbedingungen zur Integration der  
Nanotechnologie in biomedizinische Anwendungen**

## Positionspapier

des

**ProcessNet Temporären Arbeitskreises  
„NanoBioMedizin“**



Deutsche Plattform  
**NanoBioMedizin**

## Impressum

### Autoren

Prof. Dr. Rüdiger Iden	nanid consulting, Dudenhofen
Dr. Hans-Peter Josel	Roche Diagnostics GmbH, Penzberg
Dr. Silke Megelski	DECHEMA e.V., Frankfurt a.M.
Dr. Christoph Steinbach	DECHEMA e.V., Frankfurt a.M.
Prof. Dr. Günter Tovar	Fraunhofer IGB und Universität Stuttgart
Dr. Klaus-Michael Weltring	Gesellschaft für Bioanalytik Münster e. V.

### Herausgeber

ProcessNet Temporärer Arbeitskreis NanoBioMedizin

### Verantwortlich im Sinne des Presserechts

DECHEMA – Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie

Dr. Silke Megelski

Theodor Heuss Allee 25

60486 Frankfurt am Main

Erschienen im Januar 2015

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Executive Summary</b> .....	5
<b>2. Einleitung</b> .....	7
<b>3. Fachthemen</b> .....	11
<b>3.1 Diagnostik</b> .....	11
3.1.1 Hintergrund .....	11
3.1.2 Forschungsthemen .....	12
3.1.3 Translationspezifika für Diagnostik .....	14
3.1.4 Handlungsempfehlungen .....	14
<b>3.2 Therapie</b> .....	15
3.2.1 Hintergrund .....	15
3.2.2 Forschungsthemen .....	16
3.2.3 Translationspezifika für die Therapie .....	17
3.2.4 Handlungsempfehlungen .....	17
<b>3.3 Regenerative Medizin</b> .....	18
3.3.1 Hintergrund .....	18
3.3.2 Forschungsthemen .....	18
3.3.3 Translationspezifika für die Regenerative Medizin .....	20
3.3.4 Handlungsempfehlungen .....	20
<b>4. Translation</b> .....	21
<b>4.1 Umfeld</b> .....	21
<b>4.2 Ausbildung</b> .....	21
<b>4.3 Transfer</b> .....	22
<b>4.4 Zulassung</b> .....	23
<b>5. Fazit</b> .....	24



## 1. EXECUTIVE SUMMARY

Trotz immenser Fortschritte in der modernen Medizin besteht immer noch großer Bedarf an neuen diagnostischen und therapeutischen Innovationen, um Krankheiten früher und gezielter diagnostizieren sowie besser und kostengünstiger therapieren zu können.

Eine Schlüsseltechnologie auf diesem Weg ist die Nanotechnologie, weil sie einerseits die Instrumente für eine noch detailliertere Analyse und ein daraus resultierendes besseres Verständnis der Krankheitsursachen und -abläufe liefert, und andererseits die Materialien zur Verfügung stellt, Krankheiten gezielter behandeln zu können.

**Megatrends wie Personalisierte oder Regenerative Medizin sind ohne nanotechnologische Lösungen nicht zu realisieren.**

Beispiele sind etwa

- die **Stratifizierung** (Einteilung in Therapiegruppen) von Patienten mittels **nanobasiertem „Next Generation Sequencing“** oder
- die **hochsensitive Detektion von Biomarkern** mittels Nanopartikel- oder Lab-on-Chip System basierter Diagnostik als Basis für eine personalisierte und die erkrankten Gewebe adressierende Therapie sowie
- das **Design biokompatibler 3D-Matrizes** mit **funktionalisierten Oberflächen** für die Regeneration von Geweben oder Organen auf der **Basis eines vertieften Wissens** über die **Entstehung und Biologie von Geweben**.

**Zukünftige Forschungsprogramme** sollten sich deshalb auf die

- Förderung **neuer Konzepte** für z. B. **verständnisbasierte Wirksysteme** und **Kombinationstherapien** auf Basis existierender Systeme fokussieren, die eine **Therapie begleitende Diagnostik** einschließen
- und einen gleichermaßen **integralen Ansatz** auch für die **Regenerative Medizin** fordern, wo **Material- und Oberflächenentwicklung** durch intensive **Rückkopplung** mit **neuem biomedizinischem Wissen** und **klinischen Anforderungen** erfolgen muss.

**Das Ziel muss eine integrierte Forschungsförderung von der Nanomaterialentwicklung bis zur Klinik sein.**

Die Integration der Nanotechnologie in biomedizinische Anwendungen, kurz NanoBioMedizin genannt, erfordert allerdings nicht nur neue **Forschungsdisziplin-übergreifende Konzepte** sondern auch **Wertschöpfungsketten** abdeckende Strukturen. Dazu müssen Technologieentwickler aus den Materialwissenschaften, Chemie und Physik mit medizinischen Anwendern wie Pharmazeuten, Klinikern und Industrieunternehmen zusammenarbeiten, um am Ende bedarfsgerechte Innovationen für Patienten auf den Markt bringen zu können. Erste Beispiele für solche Strukturen sind z. B. die **Translationszentren** für Regenerative Medizin oder die geplanten „Industrie-in-Klinik“ Plattformen auf nationaler Ebene sowie die „European Technology Platform Nanomedicine“ auf europäischer Ebene.

Diese **Plattformen** schaffen die erforderlichen Kommunikations- und Entwicklungsstrukturen für eine erfolgreiche Erforschung und Kommerzialisierung der NanoBioMedizin in Deutschland und Europa.

Das vorliegende Positionspapier stellt eine erste **Zusammenfassung der Fachthemen und strukturellen Erfordernisse der NanoBioMedizin in Deutschland** dar. Es basiert auf intensiven Diskussionen mit 20 Experten aus Akademia und Industrie während eines zweitägigen Workshops sowie Interviews mit weiteren Experten für spezielle Themen und redaktionellen Recherchen. Das Ergebnis sind Vorschläge für Forschungsthemen, Handlungsempfehlungen und Translationserfordernisse für die Bereiche Diagnostik, Therapie und Regenerative Medizin. Die Themen sollen in einem **folgenden Dialog mit weiteren Akteuren** aus Forschungseinrichtungen, Unternehmen, Kliniken und Ministerien diskutiert werden und in eine strategische Forschungsagenda für Deutschland einfließen. Als Rahmen für diesen Dialog **soll** eine **deutsche NanoBioMedizin Plattform** nach dem Vorbild bereits existierender anderer nationaler Plattformen in Europa **gegründet werden**. Das Ziel ist, das zweifellos vorhandene wissenschaftliche und wirtschaftliche Potenzial in der deutschen NanoBioMedizin durch nachhaltige Forschungsthemen und Strukturen weiterzuentwickeln und international sichtbar zu machen, **um die Spitzenposition Deutschlands in dieser Zukunftstechnologie zu festigen**.

## 2. EINLEITUNG

Die Bedeutung der Nanotechnologie als eine der Schlüsseltechnologien für zukünftige Innovationen mit erheblichem wirtschaftlichem Potenzial leitet sich im Wesentlichen aus drei technologischen Entwicklungen ab:

- Die Erfindung des Atomic Force Mikroskops (AFM) und die immer höhere Auflösung von massenspektrometrischen (TOF SIMS, MALDI) und optischen (4Pi, STED) Technologien erlauben es, Prozesse auf der Nanoskala zu sehen und zu verstehen,
- darüber hinaus ermöglicht die Nanotechnologie die geplante und gezielte Herstellung und Modifizierung von Oberflächen und 3D-Strukturen mit spezifischen Eigenschaften je nach Bedarf sowie
- den strukturierten Aufbau und die Funktionalisierung von Nanopartikeln und Kapseln.

Die Anwendung dieser Möglichkeiten auf die Biologie erlaubt es, zelluläre Prozesse zu sehen, zu verstehen und gezielt zu beeinflussen. **Für medizinische Anwendungen bedeutet die Nanotechnologie einen Quantensprung**, weil es durch sie möglich wird,

- die Entstehung von Krankheiten auf zellulärer Ebene noch genauer zu analysieren, noch besser zu verstehen und darauf aufbauend noch gezielter zu therapieren,
- Wirkstoffe zu verpacken und gezielt zu adressieren (Drug Targeting), sowie
- funktionalisierte Trägermaterialien (2D und 3D) für Zellen und Gewebe herzustellen, um Defekte durch Zelltherapien oder Gewebeersatzstoffe zu regenerieren.

Entsprechend dieser neuen Möglichkeiten gewinnt die Integration von Nanotechnologien in medizinische Anwendungen, kurz **NanoBioMedizin** genannt, wissenschaftlich wie wirtschaftlich außerordentlich an Bedeutung. Dieses ist sowohl an der stetig steigenden Zahl wissenschaftlicher Publikationen wie auch den **prognostizierten Marktzuwächsen** abzulesen. So erwartet BCC Research ein Wachstum in der Nanomedizin von \$ 13,9 Mrd. in 2010 auf \$ 53,5 Mrd. in 2017<sup>1</sup>.

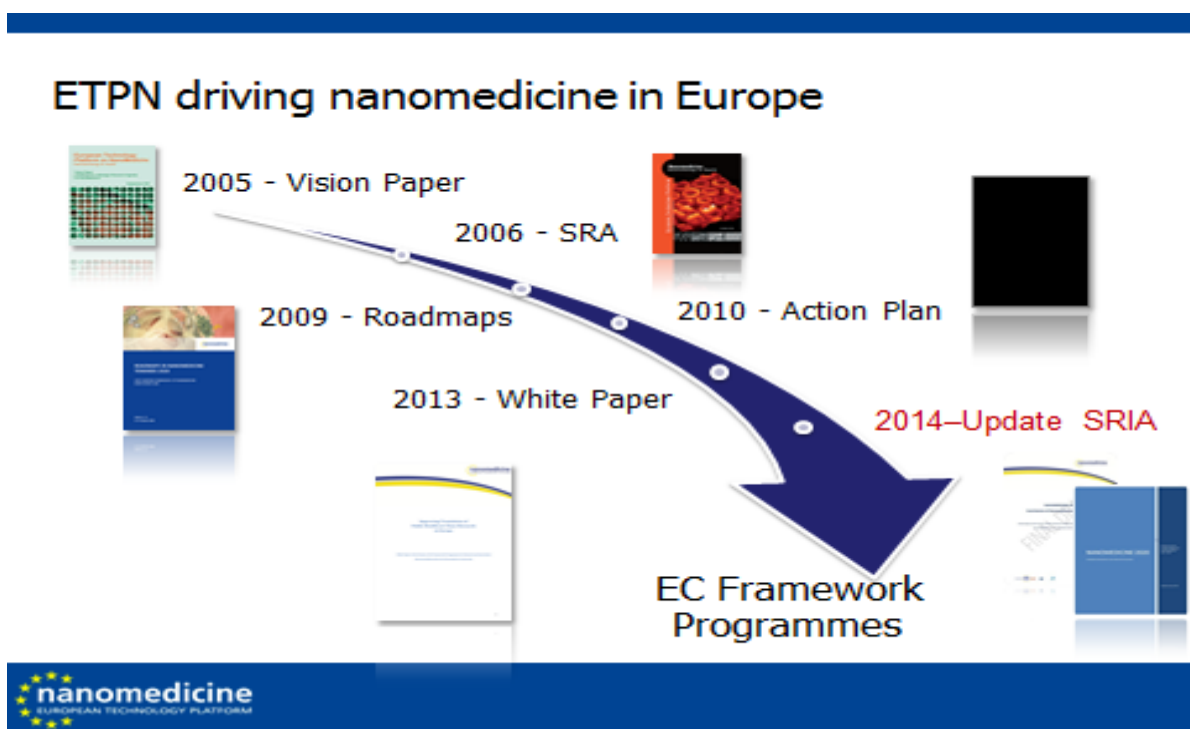
**Deutschland** hat dieses Potenzial als eines der ersten Länder in Europa erkannt. So wurde bereits Anfang 2005 im Rahmen der **Leitinnovation „NanoforLife“** ein BMBF-Förderprogramm für Verbundprojekte aufgelegt, die sich mit den Innovationsfeldern Wirkstofftransport, Implantat- und Regenerativmedizin sowie In-vivo-Diagnostik/Molekulare Bildgebung befassen. Dieses Programm war enorm wichtig, weil in der NanoBioMedizin Technologieentwickler aus den Materialwissenschaften, Chemie und Physik mit medizinischen Anwendern wie Pharmazeuten und Klinikern zusammenarbeiten müssen, um am Ende bedarfsgerechte Innovationen für Patienten auf den Markt zu bringen. Das Ziel war ein nachhaltiger Beitrag für die **Gesundheit der Gesellschaft** und zugleich für die **Wettbewerbsfähigkeit des Standorts Deutschland**.

---

<sup>1</sup> BCC Research; Market report 2012; Nanoparticles in biotechnology, drug development and drug delivery; <http://www.bccresearch.com>

Auch auf **europäischer Ebene** hat Deutschland von Anfang an eine Führungsrolle als einer der Initiatoren des ERA Nets **EuroNanoMed**<sup>2</sup> übernommen, das seit 2009 jährlich Ausschreibungen für länderübergreifende nanomedizinische Projekte veröffentlicht. Dieses frühe Engagement zielte darauf ab, deutsche Forscher unterschiedlicher Disziplinen und Unternehmen mit europäischen Partnern in Projekten zusammenzubringen, die zuvor kaum oder gar keinen Kontakt hatten. In den ersten vier Ausschreibungen (2009 – 2013) haben sich 28 Gruppen aus Deutschland mit einer Gesamtförderung von 10,1 Mio. € beteiligt. Leider hat sich Deutschland seit 2014 aus dem Programm zurückgezogen, so dass deutsche Forscher zu deren großem Bedauern von dieser Fördermöglichkeit abgeschnitten sind und die entstandenen internationalen Projektkonsortien ohne deutsche Beteiligung weitergeführt werden. Dies ist auch ein Wettbewerbsnachteil für Deutschland.

Der Rückzug Deutschlands aus dem EuroNanoMed Programm ist auch deshalb bedauerlich, weil das Thema Nanomedizin, getrieben durch die **Europäische Technologieplattform Nanomedicine (ETPN)**<sup>3</sup>, erheblich an Bedeutung gewonnen hat. Die ETPN treibt seit zehn Jahren die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Technologen und Klinikern, Wissenschaftlern und Unternehmen auf europäischer Ebene voran, um gemeinsam zukünftige Forschungsthemen zu beraten und für eine Förderung durch die Europäische Kommission vorzuschlagen.



So sind aus den in der Strategischen Forschungsagenda (2006) und den Roadmaps (2009) der ETPN vorgeschlagenen Themen inzwischen mehr als 80 geförderte Projekte mit einem Gesamtvolumen von

<sup>2</sup> <http://www.euronanomed.net/>

<sup>3</sup> <http://www.etp-nanomedicine.eu/public>



mehr als 500 Mio. € hervorgegangen. Zurzeit ist die ETPN dabei, ihr Themenspektrum zu aktualisieren und in eine neue „Strategic Research and Innovation Agenda“ (SRIA) für Europa zu integrieren.

Während in den vergangenen Jahren die Definition von Fachthemen und die Ausschreibungen für entsprechende F&E-Projekte im Vordergrund standen, spielen inzwischen mehr und mehr die Bedingungen für die **Translation von F&E-Ergebnissen in die klinische Anwendung** als entscheidende Voraussetzung für die Entwicklung nanobiomedizinischer Innovationen eine wichtige Rolle. Der Grund sind die spezifischen Herausforderungen, die durch die Anwendung der Nanotechnologie in der Medizin erzeugt werden, wie etwa

- die Notwendigkeit einer intensiven Zusammenarbeit und eines tiefen Verständnisses von Physikern, Chemikern und Ingenieuren einerseits und Klinikern, Biologen und Pharmakologen andererseits,
- die Etablierung neuer Produktionsmethoden (scale-up komplexer Partikelsynthesen und Formulierungsfragen), sowie
- neue regulatorische Anforderungen und toxikologische Testsysteme.

Um für diese Herausforderungen in Zukunft besser gerüstet zu sein, hat die ETPN eine Analyse der Translationshindernisse durchgeführt und in ihrem White Paper **“*Nanomedicine Contribution to Horizon 2020*”**<sup>4</sup> zusammengefasst.

Im Wesentlichen entstehen die Probleme zwischen dem technologischen Proof of Concept (PoC) und dem klinischen PoC. Hier fehlt es aus Sicht der Akteure der europäischen Technologieplattform vor allem an Strukturen und Informationen, die Forschungsgruppen und KMUs als Innovationstreiber helfen, das regulatorische Umfeld auf allen Ebenen (EU, Bund und Länder), die Produktionsfähigkeit ihrer Entwicklungen sowie den medizinischen Bedarf zu beurteilen. Das Ergebnis ist, dass viele Entwicklungen in diesem sog. „Valley of Death“ enden und damit große Summen an Fördergeldern nicht optimal eingesetzt werden. Die ETPN hat in ihrem White Paper verschiedene Vorschläge gemacht, wie entsprechende Unterstützungsmaßnahmen aussehen sollten. Die EU unterstützt die Forderungen nach einem **„Translation Hub“** bereits mit Ausschreibungen für die darin beschriebenen Elemente wie das EU Nano-Charakterisierungs-Labor (EU-NCL) oder verschiedenen GMP Pilot Lines im laufenden Horizont 2020 (H2020) Programm.

Dem Beispiel der ETPN folgend haben sich in verschiedenen europäischen Ländern **nationale Plattformen** gebildet, die die jeweilige nanomedizinische Community des Landes koordinieren. Diese Plattformen sind nicht nur Partner der jeweiligen Ministerien bei der **Definition von Forschungsthemen** und der **Lösung von Infrastrukturfragen**, sondern auch wichtige Instrumente der **nationalen Profilierung und Einflussnahme auf europäischer Ebene**. So sorgen die Plattformen in Frankreich, den Niederlanden, dem Vereinigten Königreich und Spanien dafür, dass sich die komplexen interdisziplinären Strukturen besser entwickeln und gleichzeitig die nationalen Interessen Eingang in strategische Papiere und Förderprogramme der EU finden.

---

<sup>4</sup> <http://www.etp-nanomedicine.eu/public/public/press-documents/publications/etpn-publications/etpn-white-paper-H2020>

Während auf europäischer Ebene und in vielen Ländern die Zusammenarbeit von Nanotechnologen und Medizinern weiter durch diese Programme und Strukturen gefördert wird, hat die anfänglich durch die oben genannten Fördermaßnahmen aufgebaute Dynamik und Sichtbarkeit der Nanomedizin in Deutschland nachgelassen. Ein Indiz ist die aktuelle **High-Tech-Strategie der Bundesregierung**<sup>5</sup>, in der „Gesundes Leben“ zu den sechs prioritären Innovationsfeldern gehört. Darin fehlen Hinweise auf den Beitrag der Nanotechnologie für die Lösung diagnostischer und therapeutischer Herausforderungen in den darin genannten Schwerpunkten „innovative personalisierte Medizin“ und „neue Therapien“, obwohl sich diese ohne neue Ansätze aus der NanoBioMedizin kaum realisieren lassen. Beispiele für solche Ansätze sind im **Dossier der acatech zum Innovationsdialog der Bundesregierung** zu finden:

- Personalisierte Medizin
  - Validierte Biomarker und deren Detektion (DNA-, Protein-, Bildgebung)
  - Therapie-Monitoring (multimodale Bildgebung, *in vitro* DNA-Diagnostik, therapiebegleitende Diagnostik)
- Effektive Therapien
  - Nanomaterialien als Therapeutikum (z. B. als Zytostatika in der Krebstherapie)
- Biotechnologie
  - Nanomaterialien für die regenerative Therapie
  - Künstliche Organsysteme
- Medizintechnik
  - Verbesserte multimodale Bildgebung von der Zelle zum Menschen
  - Neue Materialien und Sensoren für Implantate (Biofunktionale Oberflächen)
- Systemmedizin und Systembiologie
  - Betrachtung vieler molekularer und klinischer Parameter
  - Modellierung komplexer lebender Systeme

Alle hier genannten Beispiele benötigen unabdingbar Wissen über die biologischen Systeme auf der Nanoskala und in den meisten Fällen angepasste synthetische Nanosysteme.

Angesichts der **fehlenden Strukturierung und Sichtbarkeit der Nanomedizin in Deutschland** und der demgegenüber weiterhin hohen Dynamik und Bedeutung der Nanomedizin auf europäischer und internationaler Ebene ist es an der Zeit, eine **deutsche Plattform** aufzubauen, die basierend auf der zehnjährigen Förderung des BMBF die nationalen Fachthemen und Strukturverbesserungen definiert, auf deren Basis die führende wissenschaftliche und wirtschaftliche Rolle Deutschlands in der Nanomedizin gefestigt und ausgebaut werden kann. Zu diesem Zweck hat die ProcessNet-Fachgruppe „Nanotechnologie“ der DECHEMA einen **Temporären Arbeitskreis „NanoBioMedizin“** initiiert, der mit Hilfe von Experten aus Wissenschaft und Unternehmen in einem zweitägigen Workshop und der Befragung weiterer führender Technologen und Mediziner das vorliegende Positionspapier erarbeitet hat.

---

<sup>5</sup> <http://www.hightech-strategie.de>

Ein **Ziel des Workshops** war es, **für Deutschland relevante Forschungsthemen** zu definieren, die nanotechnologische Lösungsansätze für medizinische Herausforderungen auf den Gebieten Diagnostik, Therapie und Regenerative Medizin bieten. Als Grundlage dienten die Roadmaps 2009 und die aktuellen Diskussionen innerhalb der ETPN zur Aktualisierung der Forschungsthemen. Die aus den Diskussionen resultierenden Forschungsthemen für Deutschland sollen den Fördereinrichtungen im Bund und der EU als „Ideensammlung“ für ihre jeweiligen Forschungsförderprogramme dienen. Das zweite Ziel des Workshops bestand darin, die in Deutschland vorhandenen **Translationsstrukturen** auf die spezifischen Erfordernisse der NanoBioMedizin hin zu analysieren und Verbesserungsvorschläge zu erarbeiten, die dann mit den entsprechenden Ministerien diskutiert werden sollen.

Die in diesem Positionspapier zusammengefassten Ergebnisse sollen die Grundlage für **die Schaffung einer nationalen Plattform „NanoBioMedizin“** bilden, auf der Wissenschaftler, Kliniker, Unternehmen und Forschungseinrichtungen das inhaltlich, technologisch und strukturell komplexe Gebiet der NanoBioMedizin in Deutschland strukturieren und vorantreiben, um für Deutschland im globalen Wettbewerb in dieser Zukunftstechnologie eine Spitzenposition zu erhalten.

### **3. FACHTHEMEN**

Die Diskussion der drei Themenbereiche Diagnostik, Therapie und Regenerative Medizin beim Workshop hat deutlich gemacht, dass sich die Medizin derzeit in einem **Paradigmenwechsel** befindet. Neben einer weiteren Verbesserung der klassischen Behandlungsstrategien von Krankheiten nach deren Auftreten sollen verstärkt Strategien im Sinne einer Präventivmedizin entwickelt werden, die Krankheiten möglichst vor deren Ausbruch oder zumindest so früh wie möglich diagnostizieren und therapieren will. Die Grundlage für diesen Wechsel liegt zum einen in dem immer tieferen Verständnis von genetischen Ursachen, molekularen Signalketten und Stoffwechselfvorgängen beim Entstehen von Krankheiten, das durch hochauflösende Analyseverfahren auf der Nanoskala ermöglicht wird. Zum anderen stellt die Nanotechnologie Werkzeuge zur Verfügung, die nicht nur eine frühe Prognose und Erkennung von Krankheiten ermöglichen, sondern auch bei der Selektion und Überwachung immer spezifischerer pharmazeutischer wie regenerativer Therapien (personalisierte Medizin) eine zunehmende Rolle spielen. Entsprechend müssen die im Folgenden beschriebenen drei Themenbereiche Diagnostik, Therapie und Regenerative Medizin im Zusammenhang gesehen werden.

#### **3.1 DIAGNOSTIK**

##### **3.1.1 HINTERGRUND**

Moderne diagnostische Verfahren bilden die Grundlage für die Festlegung der medizinischen Behandlungsstrategie für einen Patienten. Schon heute sind mit Hilfe moderner Verfahren hochgenaue Aussagen über Art und ggf. auch Ort einer Erkrankung möglich. Es ist ein anspruchsvolles Ziel aktueller Forschung, immer früher immer genauere Aussagen bei immer niedriger konzentrierten Analyten bzw. aus immer kleineren Mengen zu analysierenden Materials zu treffen. Dabei ist es eine besondere

Herausforderung, die Genauigkeit zu erhöhen, ohne unspezifische Wechselwirkungen, die zu falsch-positiven Aussagen führen würden, ebenfalls zu begünstigen.

Aus diesem Grund wird moderne **Diagnostik zunehmend mit aktueller Nanotechnologie-Forschung und Nanotechnik-Anwendung verknüpft**, weil nanotechnologische Methoden äußerst wichtige Werkzeuge, „Enabling Technologies“, für die Diagnostik sind. Das liegt an der Vergleichbarkeit der Größenordnungen, die einerseits von der modernen Diagnostik benötigt, andererseits von der Nanotechnologie geliefert werden. Um z. B. nur noch wenige Moleküle eines Analyten nachweisen zu können, braucht es hinreichend empfindliche oder sensitive Indikatoren (Biomarker), die mit nanoskaligen Analysesystemen detektiert werden können.

Eine Reihe von Gebieten ist für nanotechnologische Innovationen besonders erfolgversprechend und damit besonders wichtig für künftige Forschungsarbeiten.

### 3.1.2 FORSCHUNGSTHEMEN

#### ERKENNEN VON KRANKHEITEN

Die Erkennung von Krankheiten bevor Symptome auftreten mit der sog. „**Early Stratification**“ wird in der Diagnostik zukünftig eine immer größere Rolle spielen. Mit Hilfe von z. B. Gen-basierten Verfahren werden (potentielle) Krankheiten erkannt und dies ggf. für Vorsorgemaßnahmen berücksichtigt. Ein vielversprechender Ansatz ist die diagnostische Sequenzierung. Das sogenannte „**Next-Generation Sequencing**“ kombiniert mikrofluidische und nanotechnologische Technologien, die zu einer dramatischen Kostensenkung für humangenetische Diagnosen bzw. bei der Aufklärung des Gesamtgenoms eines Patienten führen werden. Als besonders groß wird das Potenzial für Konzepte basierend auf Nanoporen eingeschätzt. Hier sollen DNA-Einzelstränge in Nanoporen sequenziert und die jeweiligen Basen identifiziert werden. Nanotechnologische Ansätze können auch zu signifikanten **Verbesserungen in der Epigenetik** führen. Mit hochparallelisierte Pyrosequenzierung können entsprechend schnelle Aussagen zur DNA-Methylierung erhalten werden. Beide Ansätze werden die Patientenstratifikationen im Rahmen von „**Personalized Healthcare**“ signifikant verbessern.

Die **Detektion von Biomarkern** ist ein weiteres wichtiges Werkzeug, um eine Krankheit möglichst frühzeitig zu diagnostizieren. Bereits heute stehen hochsensitive *in vitro* Diagnostik-Verfahren zur Verfügung, die eine Markerbestimmung im niedrigen femtomolaren Konzentrationsbereich erlauben. Durch das Bestreben, den Ausbruch einer Krankheit zu einem möglichst frühen Zeitpunkt zu erfassen, werden die Sensitivitätsanforderungen in der Routinediagnostik weiter steigen. Das Ziel ist, durch die Entdeckung und Detektion neuer Biomarker zur besseren diagnostischen Erfassung eines Krankheitsbildes wie auch zur Stratifizierung von Patienten im Rahmen der personalisierten Medizin zu kommen. Die Nanotechnologie, z. B. in Form von innovativen **nanopartikulären Detektionssystemen**, die letztlich die Quantifizierung einzelner Partikel erlauben, hat hier das Potenzial, zu einer signifikanten Sensitivitätssteigerung beizutragen.

Auch in der *in vivo* Diagnostik, z. B. bei der **Tumordiagnostik**, steigen die Anforderungen weiter. Nanoimaging-Reagenzien bieten die Ausgangsbasis, in einem sehr frühen Stadium die Erkrankungsherde zu identifizieren und zu quantifizieren, um möglichst frühzeitig therapeutische

Maßnahmen einleiten zu können. Je nach Anwendungsgebiet können die partikulären Systeme z. B. für NMR-, Röntgen- oder Fluoreszenz-Verfahren maßgeschneidert werden. Daneben sind auch **multimodale Nanopartikel** Gegenstand aktueller Forschung. Neben dem Potenzial zu einer Sensitivitätssteigerung sind Nanopartikel vielfältig mit entsprechenden spezifischen Antikörpern gegen Biomarker modifizierbar und können dadurch eine **sehr genaue Lokalisation des erkrankten Gewebes** ermöglichen.

Neben der Früherkennung und Stratifizierung wird die patientennahe, sog. „**Point of Care**“ Diagnostik, z. B. beim Patienten vor Ort, in der ärztlichen Praxis bzw. im Notfallbereich, weiter an Bedeutung gewinnen, um sehr schnell zu Krankheitsaussagen zu kommen und unmittelbar entsprechende therapeutische Maßnahmen zu initiieren. Einen bedeutenden Beitrag zur Verbesserung können hier innovative **Lab-on-a-Chip** Konzepte leisten. Mobile tragbare Geräte mit mikro- oder nanostrukturierten Testelementen unter Verwendung entsprechend, detektierbarer Nanopartikel werden eine schnelle, parallele Durchführung von mehreren Tests (**Multiplexing**) mit geringen Probevolumina ermöglichen. Bei dem Aufbau von Testelementen könnte auch der Einsatz von 3D-Drucksystemen zu einem Quantensprung führen.

### THERAPIEBEGLEITENDE DIAGNOSTIK

**Diagnostik** kann nicht isoliert betrachtet werden, denn sie **ist integral mit therapeutischen Fragen verknüpft**. Ein diagnostisches Monitoring der Therapie kann je nach Ansprechen ein neues Therapieziel festlegen. So müssen etwa regenerative Ansätze in der Medizin in vielen Fällen durch geeignete diagnostische Maßnahmen begleitet werden, z. B. indem immunologische Abstoßungsreaktionen frühzeitig nachgewiesen werden. Ohne begleitende Diagnostik kann eine Therapie nicht genügend effektiv sein oder im schlimmsten Fall sogar in die falsche Richtung gehen. Zukünftige nanobiomedizinische Verfahren **kombinieren diagnostische und therapeutische Ansätze**: diagnostisch erkannte Krankheiten könnten durch entsprechend konzipierte und aufgebaute Nanopartikel während derselben Behandlung auch therapiert werden. Daneben bieten **implantierbare Nanosensoren** hierzu vielversprechende Ansätze, die über einen langen Zeitraum kontinuierlich entsprechende Daten zur Verfügung stellen, die zur Steuerung der Dosierung von Therapeutika genutzt werden können. Erste Ansätze sind in der Verwendung von Glukosesensoren zur Steuerung von Insulinpumpen zu sehen.

Ein neues, ebenfalls biomarkerbasiertes Diagnostikgebiet sind **intraoperative Bildgebungsverfahren (Imaging)**. Sie bieten die große Chance, beispielsweise die vollständige Entfernung des Krebsgewebes zu verfolgen und zu gewährleisten. Durch die Verwendung nanopartikulärer Label in Kombination mit tumorspezifischen Antikörpern kann die Sensitivität bis hin zur Erkennung einzelner Zellen gesteigert und damit der Therapieerfolg weiter verbessert werden. Nanopartikel können für die entsprechenden Detektionsmethoden spezifisch aufgebaut werden und mit multimodalen Eigenschaften für die Verwendung in komplexen Verfahren ausgelegt werden.

### ÜBERGREIFENDE FORSCHUNGSTHEMEN

Von zentraler Bedeutung für nanotechnologische Anwendungen in der Diagnostik ist die Entwicklung und **Bereitstellung von wohldefinierten Oberflächen im nanoskaligen Bereich**. Dies trifft sowohl für die Oberflächen, z. B. in mikrofluidischen und nanofluidischen Testdevices zu, wie auch für die

Oberflächenbeschaffenheit von Nanopartikeln, die zur Detektion verwendet werden. Gerade in dem für unterschiedlichste Applikationen geforderten hochsensitiven Messbereich kann die unspezifische Bindung von Analyten an Oberflächen das Resultat beeinflussen und verfälschen. Bei implantierbaren Nanosensoren wie auch bei Nanosystemen für molekulare *in vivo*- und interoperative Bildgebungsverfahren Bei implantierbaren Nanosensoren wie auch bei Nanosystemen für molekulare *in vivo*- und interoperative Bildgebungsverfahren müssen die entsprechenden Oberflächen so aufgebaut werden, dass unspezifische Wechselwirkungen mit Gewebe- und Blutbestandteilen minimiert werden.

Bis zu einer Anwendung der genannten nanobiomedizinischen Technologien in der Routine besteht allerdings noch großer **Forschungsbedarf**

- bei der Verbesserung der Gewebepenetration partikulärer Nanosysteme,
- bei der Verbesserung der Stabilität und Toxikologie von nanopartikulären Markern, die in der Bildgebung eingesetzt werden
- bei der weiteren nanoanalytischen Aufklärung der zellulären und physiologischen Krankheitsursachen, die letztendlich die Biomarker für eine frühe und personalisierte Diagnostik liefern
- und hinsichtlich der Etablierung von robusten, reproduzierbaren und skalierbaren Produktionsprozessen.

### 3.1.3 TRANSLATIONSSPEZIFIKA FÜR DIAGNOSTIK

Bis man von einem Forschungsergebnis zu einem kommerzialisierbaren Produkt kommt, ist es in der medizinischen Forschung immer ein langer Weg. Bei vielen Entwicklungen im Bereich der Diagnostik sind die Prozesse und Abläufe von F&E bis hin zum Produkt entsprechend etabliert. Besondere Anforderungen hinsichtlich der Entwicklung und **Zulassung von Diagnostika** werden aber im Umfeld der *in vivo* Diagnostik gestellt. Für die Anwendung im Menschen bedarf es einerseits umfassender Toxikologiestudien und des Weiteren der Etablierung hochreproduzierbarer Herstellverfahren und analytischer Untersuchungsmethoden. Bei diesen Fragestellungen stoßen KMUs aber auch Universitäten sehr schnell an die Grenzen ihrer personellen und finanziellen Ressourcen.

### 3.1.4 HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN

Für die Diagnostik gibt es eine Reihe von Randbedingungen, die unabhängig von den fachlichen Herausforderungen auf jeden Fall berücksichtigt werden müssen. So sollte die **Grundlagenforschung** weitergeführt werden, um ein allgemeines Verständnis der für die Diagnostik wichtigen chemischen, biologischen und medizinischen Mechanismen zu erhöhen und weitere Biomarker für die Früherkennung von Krankheiten zu finden.

Dem Bereich **Standardisierung, Charakterisierung** und **Referenzmaterialien** muss ausreichend Aufmerksamkeit gewidmet werden. Nur mit Hilfe von standardisierten Verfahren und Prozessen können reproduzierbare Forschungsergebnisse erzielt werden. Dieses gilt besonders für **toxikologische** Untersuchungen, vor allem dann, wenn die Diagnostik *in vivo* durchgeführt wird, ein Diagnostikum also im Körper eingesetzt wird. Diese Standardisierung umfasst sowohl die Herstellung von Materialien,

aber auch Charakterisierungsverfahren. Schließlich muss auch die Überprüfung der diagnostischen Potenz durch Standards reproduzierbar werden.

Im Hinblick auf die weiter wachsende Bedeutung der personalisierten Medizin werden die *in vitro* DNA-Diagnostik und die *in vivo* Bildgebung jeweils eine zentrale Rolle spielen. Der Einsatz der Nanotechnologie kann bei den Sequenziermethoden der nächsten Generation zu einem deutlichen Fortschritt führen, wie auch bei der multimodalen Bildgebung und der therapiebegleitenden Diagnostik. An diesen Themenbereichen wird an den Universitäten in Deutschland bereits geforscht, jedoch scheinen entsprechende kommerzielle Produkte von heimischen KMUs noch nicht absehbar zu sein, im Gegensatz zu den USA und teilweise auch anderen europäischen Ländern. Um die Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands in diesem Umfeld zu stärken, werden entsprechende **Förderaktivitäten für eine Optimierung der Translation** nötig sein. Dabei sollte allerdings auch darauf Wert gelegt werden, dass bei den prädiktiven Methoden erhebliche **ethische und gesellschaftliche Fragen** zu berücksichtigen sind, um einen entsprechend sorgsamem Umgang mit den erhaltenen Informationen zu gewährleisten.

## 3.2 THERAPIE

### 3.2.1 HINTERGRUND

Das Thema Therapie zeigt, wie zuvor beschrieben, deutliche Überschneidungsbereiche mit dem Themengebiet Diagnostik. Dies ist systemisch bedingt, denn ohne eine auf der Nanoskala verfeinerten und Therapie begleitenden Diagnostik sind neue NanoBioMedizin-Therapien nicht möglich.

Unter dem Begriff Therapie sind sowohl nanotechnologische Lösungen für die gezielte Freisetzung von Wirkstoffen (**Drug Delivery** bzw. **Drug Targeting**), **nanoskopische Hilfsmittel** (Excipients) und auch **nanoskopische originäre pharmakologische Wirkstoffe** zusammengefasst. Die Expertendiskussion demonstrierte klar, dass eine Verbesserung des Drug Targetings durch spezifischere Liganden und die Erforschung des Einflusses der Oberflächeneigenschaften von Nanopartikeln auf das Targeting und den Transport über Membranen große therapeutische Möglichkeiten eröffnet. Der Schwerpunkt zukünftiger öffentlicher Förderung sollte deshalb vermehrt diese Themen bedienen und nicht vordringlich auf dem Gebiet der Neuentwicklung nanoskopischer Hilfsmittel für Drug Delivery bzw. Drug Targeting liegen, weil:

- eine Vielzahl kolloidaler und nanopartikulärer Systeme bereits erforscht wurde und zum Teil auch kommerziell – häufig durch Start-Ups – angeboten wird. Hier ist besonderes Augenmerk auf die Optimierung der Translations- und Regulationsbedingungen zu legen.
- dieses Gebiet der gezielten Wirkstofffreisetzung als Aufgabe der Industrie angesehen wird. Förderung sollte hier in erster Linie den Unternehmensgründern auf dem Feld der Optimierung des Drug Delivery zu Gute kommen.
- die originäre NanoBioMedizin-Therapie ein hoch innovatives Gebiet ist, das einer integrierten Förderung der Translation vom Nanomaterial bis zur Klinik bedarf.

### 3.2.2 FORSCHUNGSTHEMEN

Der Werkzeugkasten der chemischen, physikalischen und biologischen Methoden und Materialien für die NanoBioMedizin-Forschung ist schon dank der Förderung in den letzten Jahren mit einer Reihe vielversprechender Ansätze gefüllt. Hier kann es in erster Linie nur noch um das Maßschneidern aus dem Werkzeugkasten der Nanomaterialien nach der Zielvorgabe einer systematischen medizinischen Forschung gehen.

Forschungsbedarf besteht aber ausdrücklich bei der Entwicklung neuer Konzepte für originäre Wirkstoffe jenseits des EPR-Effektes (**NanoMed 2.0**)<sup>6</sup>. Hier sollte verstärkt von reinen Delivery Systemen in Richtung **Wirksysteme** und Suche nach hochspezifischen Targeting-Liganden umgedacht werden. Voraussetzung dafür ist allerdings eine verständnisbasierte und von **Hypothesen** gestützte Forschung vor allem zu Biomarkern statt der bisher eher **stochastischen Ansätze**.

Daraus entsteht **Forschungsbedarf** insbesondere bei:

- dem **Verständnis der Grundlagen** von Wechselwirkungen zwischen nanostrukturierten Oberflächen und lebenden Systemen im ungestörten Zustand („*in corpore*“, *in vivo*)
- der **Therapie begleitenden Diagnostik** als Rückkopplung (s. dort) auch zur Entwicklung neuer Delivery Systeme
- der **Entwicklung von Biomarkern** als Target (EPR-Effekt und darüber hinaus)
- der Verifizierung auch bereits bekannter Biomarker, die dringend notwendig aber sehr aufwändig ist, und
- den **biomolekularen Imaging-Verfahren** zur Erstellung von „Biodistribution Studies“ (Untersuchung der Verteilung von Wirkstoffen in biologischen Systemen zu mehreren Zeitpunkten).

In Kombination mit der NanoBioMedizin benötigen wir neue Konzepte wie die **Kombinationstherapie** bspw. in der Onkologie, oder die Chemo-/Hyperthermie-Therapie. In der Kombinationstherapie werden die wichtigen Signalwege in Krebszellen auf verschiedenen Ebenen gleichzeitig angegriffen. Ziel wäre z. B. Nanotherapeutika so zu designen, dass sie gezielt zum Tod von Krebszellen führen, die gegen Chemotherapeutika resistent sind. Die Medizin scheint sich dazu in einem Prozess des Umdenkens zu befinden. In „Next generation therapeutics for Alzheimer's disease“, Mai 2013, Dale E. Bredesen und Joh. Varghese<sup>7</sup> heißt es:

„In der Wissenschaft vollzieht sich also ein Richtungswechsel. Mehr noch: Das Eingeständnis, dass Fachgebietsdiagnosen und Monotherapien nur selten zu wirklichen Behandlungserfolgen führen, ist ein Tabubruch. Diagnosen lösen sich immer weiter auf. An ihre Stelle tritt ein Denken in Biomarkern und Systemen.“

---

<sup>6</sup> EPR-Effekt: enhanced permeability and retention = „erhöhte Permeabilität und Retention“ von Wirkstoffen, der bei Nanoobjekten häufig beobachtet wird. NanoMed 2.0 zielt auf neue Wirksysteme.

<sup>7</sup> S. <http://arnold-hilgers-institute.com/tl/news-science-de.html> bzw. die Originalliteratur: EMBO Mol Med. Jun 2013; 5(6): 795–798; doi: 10.1002/emmm.201202307.



Umso entscheidender sind klinische Forschergruppen, in denen Entwickler von Nanotherapeutika mit klinischer Medizin, Bioinformatik, Immunologie, Virologie, Strukturbiologie, Pharmazeutischer Chemie, Pharmazeutischer Technologie und klinischer Pharmakologie kooperieren können. Dies erfordert zielgerichtete Projekte, welche die Wertschöpfungskette abbilden und umfassen.

### 3.2.3 TRANSLATIONSSPEZIFIKA FÜR DIE THERAPIE

Translatorische Aspekte sind auf dem Gebiet der Therapie besonders wichtig und sind als eine der großen Herausforderungen in der Entwicklung von nanobiomedizinischen Produkten erkannt worden. Defizite in Deutschland bei der **Translation** von Forschungsergebnissen in die industrielle Produktion und letztlich in die klinische Anwendung sind:

- Eine möglichst **vollständige Abbildung der gesamten Wertschöpfungskette** als unabdingbare Voraussetzung für eine effiziente Translation.
- Eine möglichst frühe **Einbeziehung forschender Kliniker** und deren konsequente Freistellung und Finanzierung in den Projekten. Die heutige Praxis des „nebenher Forschens“ der Kliniker erscheint sehr kontraproduktiv hinsichtlich Effektivität und Effizienz und fördert nicht die Translation.
- Die Definition und **Priorisierung therapeutischer Ziele** aus der Klinik, aber auch aus dem gesellschaftlichen Diskurs heraus.

### 3.2.4 HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN

Als technische Maßnahmen und Verbesserungen der Infrastrukturen könnten sehr hilfreich sein:

- Aufbau von **Pilot Lines zum Scale-Up** möglichst unter GLP (Good Laboratory Practice) bzw. GMP (Good Manufacturing Practice) Bedingungen mit zentralen Labors und Pilotanlagen. Hier macht sich aber der Mangel an Ingenieuren in der pharmazeutischen Produktion negativ bemerkbar. Eine mögliche Konsequenz für die Ingenieurausbildung sollte geprüft werden.
- Pflicht zur **Spezifikation nach standardisierten Methoden**. Dies bezieht sich insbesondere auf die Charakterisierung nanoskopischer Materialien wie sie z. B. in der DaNa Datenbank hinterlegt sind (vgl. <http://www.nanopartikel.info/nanoinfo/methodik>).
- **Zentrale Charakterisierung neuer Therapeutika** nach dem Vorbild des National Characterization Laboratory (NCL) in den USA
- Einrichtung eines **Kompetenzzentrum für die regulatorische Unterstützung** von KMUs zur Beschleunigung des Translationsprozesses

Bei der Entwicklung nanospezifischer Regularien für die Zulassung von Hilfsstoffen und Formulierungen, die die Innovation nicht zusätzlich behindert, sollte Deutschland eine Führungsrolle übernehmen. Vorbild könnte hier die Behandlung von Nanotechnologie in der EU Cosmetics Directive sein.

### 3.3 REGENERATIVE MEDIZIN

#### 3.3.1 HINTERGRUND

Das Ziel der Regenerativen Medizin besteht darin, durch Gewebezüchtung (Tissue Engineering) innerhalb oder außerhalb des Körpers erkranktes Gewebe zu ersetzen oder zu regenerieren. Dabei kann man zwei Anwendungsgebiete unterscheiden: zum einen das klassische ***in vitro* Tissue Engineering**, bei dem funktionale humane Gewebemodelle produziert und z. B. für Medikamententestung oder Krebs- und Infektionsforschung eingesetzt werden. Die wichtigste technologische Herausforderung besteht hier darin, die Kulturbedingungen so zu optimieren, dass das Modellgewebe die biologischen Eigenschaften des natürlichen Gewebes hat, einem High Throughput Screening (HTS) zugänglich ist, oder in extrakorporalen Systemen Körperfunktionen übernehmen kann (z. B. Leber). 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.

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. Indikationen sind z. B. Hautersatz bei Verbrennungen, neuronales Gewebe bei Nervenverletzungen, oder etwa die Regeneration von Leber-, Bauchspeichel- oder Herzmuskelgewebe bei physiologischen Erkrankungen. Das neue Gewebe kann dabei entweder zunächst außerhalb des Körpers gezüchtet und dann implantiert oder direkt im Körper induziert werden. In beiden Fällen ist auch hier die Schaffung einer der für den jeweiligen Zelltyp spezifischen extrazellulären Matrix analogen (EMA) Umgebung mit den passenden physikochemischen und strukturellen Eigenschaften essenziell. Darüber hinaus müssen allerdings noch zwei weitere Herausforderungen überwunden werden. Die eine ist die Gewebereifung, also der hierarchische Aufbau des Gewebes aus initialen (Stamm)zellen. Die zweite Herausforderung besteht in der Vaskularisierung des entstehenden Gewebes, das die inneren Zellen mit Nährstoffen versorgt. In beiden Fällen ist eine reaktive biochemische und nanostrukturierte 3D-Matrix nötig, die die Bildung der verschiedenen Zelltypen eines Gewebeverbundes in geeigneter zeitlicher Abfolge triggert und am Ende des Prozesses abgebaut ist.

#### 3.3.2 FORSCHUNGSTHEMEN

Der **Forschungsbedarf** in beiden Anwendungsgebieten besteht zunächst vor allem darin, die Biologie der Zelldifferenzierung besser zu verstehen, also welche Reaktionen einer Zelle durch welche chemischen und strukturellen Reize getriggert werden. **Konkrete Themen** sind:

- Erforschung der chemischen Reize (Signalmoleküle, Rezeptoren Timing)
- Erforschung der mechanischen Reize (Elastizität, Extrazelluläre Matrix)
- Identifizierung und Nachweismethoden für zellspezifische Biomarker
- Identifizierung von immunmodullierenden Faktoren.

Parallel zu diesen biologischen Forschungsthemen müssen die dort erzielten Resultate in die Entwicklung entsprechend strukturierter und funktionalisierter Nanobiomaterialien einfließen, die als Trägergerüst für den Aufbau der Gewebe dienen können

Aus den oben beschriebenen Anwendungen geht hervor, dass der dreidimensionalen Struktur und den chemischen sowie mechanischen Eigenschaften der Matrix eine entscheidende Bedeutung zukommt. Dieser Bedeutung werden vor allem **Nanomaterialien** gerecht, die folgende **Anforderungen** erfüllen:

- definierte nano- und mikroskalige 3D-Struktur
- chemisch funktionalisierte Oberfläche (freisetzend oder gebunden)
  - responsiv (mechanisch, chemisch, optisch)
  - biokompatibel
  - immunmodulierend
  - möglichst auch antimikrobiell
- biologisch abbaubar (zeitlich gesteuert)

Die erste Herausforderung besteht in der **Herstellung einer 3D-Struktur**, die den Anforderungen eines bestimmten Gewebetyps und den klinischen Anwendungen genügt. Natürliche Materialien wie aufgereinigte Kollagene xenogenen Ursprungs sind beispielsweise bereits als Wundabdeckung im Einsatz. Bei der **künstlichen 3D-Strukturierung** hat sich in den letzten Jahren der 3D-Druck zu einer vielversprechenden Technologie entwickelt. Mit dieser Technik können inzwischen viele Materialien in immer höherer Auflösung verarbeitet werden. Einige Metalle und Keramiken werden bereits mit Laserbasierten Verfahren 3D-strukturiert, während das 3D-Drucken von Gelen (beispielsweise Gelatine oder Alginat) und (Bio)Polymeren (beispielsweise Polylactid, Resomere (PLGA, PEEK) oder Chitosan) erst am Anfang stehen. Welches Material zum Einsatz kommt, wird durch die medizinische Indikation und die Anforderungen an das Gewebe festgelegt. So stellt z. B. ein schlagendes Herzmuskelgewebe andere Anforderungen an die mechanischen Eigenschaften der Matrix als ein Knochenersatz.

In allen Fällen muss die Matrix das Einwandern (das sog. „Homing“) und die Differenzierung von Zellen unterstützen. In vielen Fällen kommt dabei der chemischen und strukturellen **Beschaffenheit der Oberfläche** eine große Bedeutung zu. Diese Eigenschaften entscheiden nicht nur über die Adhäsion der gewünschten Zellen oder eine antimikrobielle Wirkung, sondern sie sind, wie oben bereits beschrieben, für die Stimulierung und damit verbundene Hierarchisierung der Zellen im Gewebe nötig. Die Einlagerung der Botenstoffe auf der Oberfläche oder im Matrixmaterial und deren zeitliche festgelegte Freisetzung erfordert neue **selbstaufbauende, selbstreplizierende und selbstreparierende Nanomaterialien**, die auf innere oder äußere Reize entsprechend reagieren können. Mit solchen Materialien wird es dann beispielsweise möglich, die Auskleidung gedruckter Blutbahnen mit Endothelzellen zu induzieren oder Nervenfasern gerichtet wachsen zu lassen. Auf diese Weise könnte es auch gelingen, Entzündungsreaktionen und Immunreaktionen so zu modulieren, dass sie die Wundheilung oder das Einwachsen von künstlichen Geweben fördern anstatt zu verhindern.

Eine weitere interessante Anwendung solcher 3D-Materialien entsteht zurzeit bei der **Zelltherapie**. Dabei besteht die Aufgabe des Materials darin, Stammzellen oder vordifferenzierte Zellen so einzukapseln, dass sie beim Einsetzen in den Körper nicht wegdiffundieren können oder abgebaut werden. In diesem Fall muss der Abbau der Matrix mit der zunehmenden Schutzfunktion des sich

ausdifferenzierenden Gewebes zunehmen. Der Abbau könnte dabei durch Freisetzung matrixgebundener oder körpereigener Enzyme passieren, was unterschiedliche Anforderungen und Lösungen bei der Steuerbarkeit des Prozesses erfordert.

**Konkreter Forschungsbedarf** der nächsten Jahre besteht zu folgenden Themen:

- Erweiterung und Optimierung der 3D-Drucktechnik auf abbaubare Biomaterialien, speziell weiche Materialien
- Chemie und Steuerung von selbstaufbauenden, selbstreplizierenden und selbstreparierenden Oberflächen
- Bedingungen für die Einkapselung von lebenden Zellen
- Up-Scaling unter GMP Bedingungen und Lagerung von 3D-Matrizes
- Entwicklung neuer biokompatibler und abbaubarer Verbundmaterialien
- Chemie und Toxikologie der Abbau- oder Freisetzungserzeugnisse im Körper.

### 3.3.3 TRANSLATIONSSPEZIFIKA FÜR DIE REGENERATIVE MEDIZIN

Im Vergleich zum Ersatz von Körperfunktionen durch künstliche Implantate wie Zahnersatz, Gelenkprothesen oder Stents bzw. transplantierte Organe, die inzwischen zum klinischen Alltag gehören, befindet sich die Regenerative Medizin im oben beschriebenen Sinn noch weitgehend im Forschungsstadium. Eine **Translation in die Klinik** hängt nicht nur von der erfolgreichen Bearbeitung der zuvor genannten Forschungsthemen ab, sondern auch von regulatorischen, klinischen und Zulassungsanforderungen. Beispiele für zu klärende Fragen sind:

- Was ist der **medizinische Nutzen** und wie passt die neue Behandlung in die **klinische Praxis**?
- Gibt es zwar einen medizinischen Nutzen, aber das **industrielle (kommerzielles) Risiko** ist zu hoch?
- Zuordnung zu den beiden **Regulationsregimen** (Arzneimittel oder Medizinprodukt)?
- **Kosten und deren Erstattung** (Patientenspezifische Behandlungen)?

Zur Klärung dieser Fragen müssen bereits jetzt die betroffenen Akteure aus Wissenschaft, Industrie und Behörden an einen Tisch gebracht werden, um Fehlentwicklungen und unnötigen Einsatz von Ressourcen zu vermeiden.

### 3.3.4 HANDLUNGSEMPFEHLUNGEN

Von den drei Fachthemen befindet sich die Regenerative Medizin noch am stärksten im Forschungsstadium. Entsprechend wichtig ist die weitere Förderung der **biomedizinischen und materialwissenschaftlichen Grundlagenforschung**. Dabei müssen verstärkt interdisziplinäre Forschungsstrukturen geschaffen werden, die eine Zusammenarbeit der beteiligten Forschungsdisziplinen unter einem Dach ermöglichen und fördern.

Die frühe Entwicklungsphase und enorme Komplexität der Regenerativen Medizin erfordern aber nicht nur **neue Forschungsstrukturen**, sondern auch eine frühzeitige Einbindung von Unternehmen und Klinikern in Projektkonsortien, um die Verwertbarkeit der Forschungsergebnisse durch die Industrie

und in der klinischen Praxis zu gewährleisten. Das Ziel muss sein, **die gesamte Prozesskette komplett in Deutschland** zu etablieren. Positive Ansätze in diese Richtung sind die vom BMBF geförderten **Translationszentren** für Regenerative Medizin<sup>8</sup> sowie das neue Programm „**Industrie-in-Klinik-Plattform**“<sup>9</sup> für die Medizintechnik, in denen Akteure entlang der Wertschöpfungskette zusammenarbeiten. Diese Programme sollten weiter ausgebaut und langfristig durch gemeinsame flexible Finanzierungsmodelle von der Industrie und der öffentlichen Hand unterstützt werden.

Das Ziel der Regenerativen Medizin, verlorene Körperfunktionen zu regenerieren, wirft neben der Realisierbarkeit weitreichende **gesundheitswirtschaftliche, soziale und ethische Fragen** auf. Welchen Einfluss hat die Heilung von Langzeiterkrankungen wie etwa Diabetes durch Regeneration der Bauchspeicheldrüsenfunktion auf die Kostenentwicklung im Gesundheitssystem? Sollen teure neue Therapieformen in jedem Alter der Patienten angewendet werden? Wo verläuft die Grenze zwischen Heilung und Optimierung von Körperfunktionen (Transhumanismus). Diese Themen erfordern einen **frühzeitigen sozialen und ethischen Diskurs** und sollten in der Ausgestaltung von Förderprogrammen ausreichend berücksichtigt werden.

## 4. TRANSLATION

### 4.1 UMFELD

Die **NanoBioMedizin** ist ein sich schnell entwickelndes Gebiet der Medizin mit großem **wirtschaftlichem Entwicklungspotenzial**. Um dieses Potenzial in Deutschland voll ausschöpfen zu können, gilt es **die gesamte Wertschöpfungskette** von der Forschung bis in die Klinik zu etablieren. Wichtigste Glieder dieser Kette sind neben der zuvor beschriebenen exzellenten Forschung vor allem die Ausbildung von Studierenden, der Transfer der Forschung in die industrielle Verwertung, sowie förderliche Zulassungs- und Finanzierungssysteme für präklinische und klinische Studien.

### 4.2 AUSBILDUNG

Die Nanotechnologie ist eine sehr **interdisziplinäre Technologie** angesiedelt in der Chemie, Physik, Biologie und den Ingenieurwissenschaften. Entsprechend breit sollte die Ausbildung der Beschäftigten sein. **Neue Studienangebote**, wie beispielsweise der Bachelor-Studiengang „Angewandte Pharmazie“ der Universität Kaiserslautern, sind eine Reaktion auf diese Anforderung, indem sie gleich zu Beginn der akademischen Ausbildung Studierende in Fach-, Herstellungs-, Zulassungs- und Qualitätsmanagementthemen unterrichten. Ob sich solche frühen interdisziplinären Angebote durchsetzen bleibt abzuwarten, weil vor allem die Erfahrung der Industrie gezeigt hat, dass insbesondere eine solide Ausbildung in einer der Naturwissenschaften bis zum Master die nötige

---

<sup>8</sup> Siehe <http://www.bmbf.de/de/22987.php>

<sup>9</sup> siehe <http://www.bmbf.de/de/23803.php>

Grundlage für eine **erweiterte interdisziplinäre Ausbildung in der Promotions- oder Postdoktoranden-Zeit** schafft. Es ist allerdings wünschenswert, Module im Masterstudiengang einzubauen, in denen das Fach betreffende Nanotechnologiethemen bedarfsgerecht gelehrt werden, um für die Spezifika dieser Schlüsseltechnologie zu sensibilisieren. Darauf können dann interdisziplinäre Graduiertenkollegs oder Doktorandenprogramme aufbauen, die allerdings nicht zu verschult sein sollten, wie das momentan häufig der Fall ist. In dieser Phase der Ausbildung sollten dann auch spätestens Module angeboten werden, die Studierende mit der Denkweise und den Bedingungen in der Industrie vertraut machen. Dieses Angebot wird auch dafür sorgen, dass Forschungsergebnisse stärker unter dem Gesichtspunkt der industriellen Verwertbarkeit gesehen und ggf. weiterentwickelt werden, wodurch weniger exzellente Forschung für die wirtschaftliche Nutzung verloren geht. Insgesamt muss das Ziel sein, Nachwuchskräfte auszubilden, die interdisziplinär denken und forschen können, denn **Innovationen entstehen vor allem an den Schnittstellen zwischen den Disziplinen.**

### 4.3 TRANSFER

Angesichts knapper finanzieller Ressourcen stellen Fördermittelgeber zunehmend die Frage nach der wirtschaftlichen Verwertbarkeit von Forschungsergebnissen. Bekanntermaßen ist die Grundlagenforschung in Deutschland international führend, die Umsetzung in Produkte allerdings oftmals unzureichend. Während dieses Problem bei der Max-Planck-Gesellschaft und der Fraunhofer Gesellschaft durch **professionelle Abteilungen** oder eigene Strukturen (MP-Innovativ) angegangen wurde, sind vor allem die wissenschaftlichen Hochschulen hierbei zumeist überfordert. Zwar werden an den Hochschulen inzwischen viele Ergebnisse patentiert, aber die Weiterentwicklung zu industriekompatiblen Prototypen bleibt aus, so dass viele Hochschulen viel Geld für Patente ausgeben, die letztendlich nicht für eine Verwertung weiter entwickelt werden. Gründe für diesen Zustand sind vor allem **mangelnde finanzielle Anreize** für Professoren oder deren Mitarbeiter (kein entsprechendes Förderprogramm), **fehlende Kenntnis über die industriellen Anforderungen** (mangelnde Kontakte und Informationsangebote), sowie die **höhere Bewertung des wissenschaftlichen Erfolgs** durch Publikationen anstatt durch langwierige Patentverwertung zum vorzeigbaren Prototypen. Ein weiterer Grund liegt in der Struktur der Förderprogramme. Zwar werden Forschungsthemen mit der Industrie definiert, aber die Beurteilung von Anträgen erfolgt dann vorwiegend anhand wissenschaftlicher Kriterien, weil häufig die Industriekompetenz in den Gutachtergremien nur unzureichend berücksichtigt wird. Hinzu kommt, dass es bei erfolgreichen Projekten nach der dreijährigen Projektförderung keine Verlängerungsmöglichkeit gibt, die eine Weiterentwicklung bis zur industriellen Verwertbarkeit erlaubt. Auf diese Weise bleiben viele interessante Projektergebnisse in der Verwertungs pipeline stecken, was einer Verschwendung der Fördermittel gleichkommt. Es ist dringend erforderlich, diese forschungspolitisch wie volkswirtschaftlich unbefriedigende Lücke durch eine **zeitliche und inhaltliche Flexibilisierung der Förderung** zu schließen.

Eine weitere Möglichkeit, das „Valley of Death“ zu überwinden, könnten professionelle Strukturen wie etwa **Verwertungs-GmbHs** sein. Allerdings sollten solche Strukturen im Unterschied zu den z. T. schon bei Fachhochschulen oder technischen Universitäten entstandenen professionellen Transferabteilungen außerhalb der Universitäten agieren und Fachpersonal haben, das die

Prototypenentwicklung bis zur Marktreife durchführen kann. Nur durch die Entwicklungsarbeit des technischen Personals kann die Lücke zwischen den zumeist weit von einer Verwertbarkeit entfernten Patenten und der Übernahme durch die Industrie geschlossen werden. Die Finanzierung kann über industrielle Entwicklungsaufträge, Förderprogramme und den Verkauf von Lizenzen oder fertigen Produkten erfolgen. Voraussetzung ist, dass die Hochschulen den Organisationen uneingeschränkten Zugriff auf die Patente gewähren. Solche Strukturen ermöglichen durch den Lückenschluss eine nachhaltige Forschungsförderung, weil die Mittel für die Grundlagenforschung besser als bisher wirtschaftlich genutzt werden und so für einen Rückfluss der eingesetzten Gelder sorgen. Darüber hinaus werden in solchen Strukturen die Arbeitsplätze geschaffen, die für den Erfolg einer wissensbasierten Wirtschaft essenziell sind und bisher weitgehend fehlen. Die bereits erwähnten BMBF-Programme „Industrie-in-Klinik“ und „Translationszentren Regenerative Medizin“ sind Schritte in die richtige Richtung, wobei auch hier die Anschlussfinanzierung noch nicht gesichert ist. Hier gilt es von Beginn der ersten Förderperiode an, Modelle für den oben genannten **anpassungsfähigen Finanzierungsmix** aus öffentlicher Förderung, Industriebeteiligung und Einnahmen in Abhängigkeit vom kommerziellen Entwicklungsstand zu entwickeln.

Ein für medizinische Nanomaterialien spezielles Transferthema ist die Herstellung ausreichender Mengen in Industriequalität für toxikologische und klinische Tests. Die für das entsprechende **Up-Scaling** notwendigen GMP-Labore und Produktionsprozesse sind an Universitäten nur selten vorhanden (beispielsweise in Hannover und Dresden). Allerdings ist dieses Manko aus Sicht der Industrie zu vernachlässigen, wenn reproduzierbare und robuste Syntheseprozesse entwickelt wurden, auf deren Basis die Industrie ein Up-Scaling in ihren eigenen Produktionsstätten etablieren kann. Voraussetzung ist, dass an den Hochschulen ein Bewusstsein (Mind-Set) für die Anforderung an solche Prozesse vorhanden ist und berücksichtigt wird, was wiederum von der Verfügbarkeit entsprechender Informationen durch die Industrie abhängt. **Eine Intensivierung der Kommunikation zwischen Industrie und Forschungseinrichtungen ist dringend erforderlich.**

## 4.4 ZULASSUNG

In den Kapiteln zuvor wurde bereits das Problem der Zulassung von nanobiomedizinischen Produkten thematisiert. Die noch weitgehend unklaren Anforderungen und Kriterien sowie die verwirrende Vielzahl zuständiger Zulassungsbehörden auf regionaler, nationaler oder internationaler Ebene wirken sich aufgrund des schwer kalkulierbaren Risikos hemmend auf die Translation neuer Produkte in die klinische Praxis aus. Dazu kommen noch die Fragen nach der Erstattungsfähigkeit neuer Produkte und deren Akzeptanz im klinischen Alltag. Auch in diesem Themenbereich gilt es, eine frühzeitige Kommunikation aller Akteure zu etablieren, um Fehlentwicklungen und die damit verbundene Verschwendung von Ressourcen zu reduzieren. Die Einrichtung eines nationalen „**Helpdesks**“ und die obligatorische Verpflichtung bei F&E-Projekten, diese Themen angemessen zu berücksichtigen, wäre ein erster Schritt in die richtige Richtung. Solche Instrumente wären auch dazu geeignet, die immer schneller wachsende Kluft zwischen technologischer Entwicklung und Anpassung der Zulassungs- und Erstattungskriterien zu verringern.

## 5. FAZIT

Die Nutzung der Nanotechnologie für die Medizin wird neue Lösungsansätze für die Diagnose und Therapie vieler Krankheiten liefern. Um das volle Potenzial dieser Schlüsseltechnologie ausschöpfen zu können, muss **die Schaffung interdisziplinärer Forschungsstrukturen intensiviert** werden, die nicht nur Naturwissenschaftler, sondern auch Kliniker und Industrieunternehmen einbinden. Das Ziel muss sein, die **nanobiomedizinische Wertschöpfungskette vollständig in Deutschland abzubilden**. Nur so können auf Dauer **zukunftsfähige Arbeitsplätze** geschaffen und eine zeitlich wie finanziell vertretbare Entwicklung innovativer Produkte und Methoden für die Behandlung von Patienten gewährleistet werden.

Ein **wesentlicher Erfolgsfaktor** für die Etablierung der Wertschöpfungsketten und den damit verbundenen Aufbau einer wissenschaftlich wie wirtschaftlich erfolgreichen deutschen NanoBioMedizin ist **die Etablierung einer entsprechenden nationalen Plattform**. Die erfolgreiche Arbeit der ETPN auf europäischer Ebene hat gezeigt, dass vor allem Forscher und KMUs als Treiber der Innovationen eine solche Plattform brauchen, um Ihre F&E-Ergebnisse in den Verwertungsprozess mit all seinen Regularien einzubringen. Die ETPN und die schon vorhandenen nationalen Plattformen in anderen europäischen Staaten haben sich dieser Herausforderung angenommen und Vorschläge für erfolgsversprechende F&E-Themen und nachhaltige Strukturen mit allen relevanten Akteuren erarbeitet, die es Europa erlauben, im globalen Wettbewerb zu bestehen. Um die ursprüngliche Führungsrolle Deutschlands auf diesem Gebiet zu erhalten, soll eine deutsche NanoBioMedizin Plattform aufgebaut werden, die alle relevanten Akteure aus Forschung, Industrie und Verbänden einschließt. Das Ziel ist, das zweifellos vorhandene wissenschaftliche und wirtschaftliche Potenzial durch nachhaltige Forschungsthemen und Strukturen weiterzuentwickeln und international sichtbar zu machen. Darüber hinaus bietet eine solche Plattform ein ideales Forum für den **sozialen und ethischen Diskurs** der zu erwartenden Entwicklungen, der letztendlich für die Akzeptanz der NanoBioMedizin durch Ärzte, Patienten und die Gesellschaft unabdingbar ist.



## **ANHANG: TEILNEHMER DES WORKSHOPS**

<b>Dr. Jörg Bossert</b>	<b>Universität Jena</b>
<b>Dr. Sofia Dembski</b>	<b>Fraunhofer ISC, Würzburg</b>
<b>Prof. Dr. Günter Gauglitz</b>	<b>Universität Tübingen</b>
<b>Prof. Dr. Michael Gelinsky</b>	<b>Technische Universität Dresden</b>
<b>Prof. Dr. Jürgen Groll</b>	<b>Universitätsklinikum Würzburg</b>
<b>Dr. Silko Grimm</b>	<b>Evonik Industries AG, Darmstadt</b>
<b>Dr. Ina Gruh</b>	<b>Medizinische Hochschule Hannover</b>
<b>Dr. Andrea Hanefeld</b>	<b>Merck KGaA, Darmstadt</b>
<b>Dr. Werner Hoheisel</b>	<b>Bayer Technology Services GmbH, Leverkusen</b>
<b>Prof. Dr. Rüdiger Iden</b>	<b>nanid consulting, Dudenhofen</b>
<b>Dr. Hans-Peter Josel</b>	<b>Roche Diagnostics GmbH, Penzberg</b>
<b>Prof. Dr. Cornelia Keck</b>	<b>Fachhochschule Kaiserslautern</b>
<b>Prof. Dr. Jörg Kreuter</b>	<b>em. Universität Frankfurt</b>
<b>Dr. Silke Megelski</b>	<b>DECHEMA e. V., Frankfurt a.M.</b>
<b>Dr. Bernd Mühlenweg</b>	<b>nanobiotix S.A., Paris, FR</b>
<b>Dr. Norman Stark</b>	<b>Zimmer GmbH, Zürich, CH</b>
<b>Dr. Christoph Steinbach</b>	<b>DECHEMA e. V., Frankfurt a.M.</b>
<b>Prof. Dr. Günter Tovar</b>	<b>Fraunhofer IGB und Universität Stuttgart</b>
<b>Dr. Klaus-Michael Weltring</b>	<b>Gesellschaft für Bioanalytik Münster e. V.</b>