



Deutsche Plattform
NanoBioMedizin

Aktionspapier 2020

NanoBioMedizin



IMPRESSUM

Autoren

Dr. Klaus-Michael Weltring	Gesellschaft für Bioanalytik Münster e.V.
Prof. Dr. Achim Aigner	Universität Leipzig
Dr. Nils Bohmer	DECHEMA e.V., Frankfurt a. M.
Prof. Dr. Dagmar Fischer	Friedrich-Schiller-Universität Jena
Dr. Silko Grimm	Evonik Industries, Darmstadt
Prof. Dr. Pauline Iden	nanid consulting, Ludwigshafen
Dr. Hans-Peter Josel	Roche Diagnostics GmbH, Penzberg
Prof. Dr. Cornelia M. Keck	Philipps-Universität Marburg
Prof. Dr. rer.nat. Konrad Kohler	Universitätsklinikum Tübingen
Prof. Dr. Robert Luxenhofer	Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Dr. Silke Megelski	DECHEMA e.V., Frankfurt a. M.
Prof. Dr. med. Hans Jörg Meisel	Bergmannstrost Berufsgenossenschaftliche Kliniken Halle
Prof. Dr. Jürgen Rühle	Universität Freiburg
Prof. Dr. Katja Schenke-Layland	Fraunhofer IGB, Stuttgart
Prof. Dr. Marc Schneider	Universität des Saarlandes, Saarbrücken
Dr. Christoph Steinbach	DECHEMA e.V., Frankfurt a. M.
Prof. Dr. Günter Tovar	Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und BioVT, Stuttgart

Herausgeber

Deutsche Plattform NanoBioMedizin

Verantwortlich im Sinne des Presserechts

DECHEMA – Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V.
Dr. Nils Bohmer
Theodor-Heuss-Allee 25
60486 Frankfurt am Main

Erschienen im November 2020

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund	4
2	Klinische Fragestellungen und nanobiomedizinische Forschungsansätze	6
2.1	Diagnostik	6
2.1.1	<i>In-vivo-Diagnostik</i>	7
2.1.2	<i>In-vitro-Diagnostik</i>	8
2.1.3	Sensoren	9
2.1.4	Notwendige Rahmenbedingungen	10
2.2	Therapie	10
2.2.1	Nanoobjekte in der Therapie	11
2.2.2	Funktionalisierte Oberflächen in der Therapie	14
2.2.3	Notwendige Rahmenbedingungen	14
2.3	Regenerative Medizin	14
2.3.1	<i>In-vitro-Tissue-Engineering</i>	15
2.3.2	<i>In-situ-Tissue-Engineering</i>	15
2.3.3	Notwendige Rahmenbedingungen	16
3	Translation in die Klinik und zum Patienten	17
3.1	Herausforderungen	17
3.2	Lösungsvorschläge	18
3.2.1	Vernetzung	18
3.2.2	Förder- und Finanzmodelle	18
3.2.3	Regulation	19
3.2.4	Internationale Einbindung	20
4	Vision 2050 und sozioökonomische Auswirkungen	21
5	Kommunikation der Plattform	23

Bildnachweis:

© Titelseite-Bildkollage v.l.: Cybrain / Sebastian Kaulitzki / fotoliarender / djama - Fotolia; S. 6: © ipopba - stock.adobe.com;
S. 12: © peterschreiber.media - stock.adobe.com; S. 17: © Elnur Amikishiyev - stock.adobe.com; S. 21: © ipopba - stock.adobe.com;
S. 22: © dandesign86 - stock.adobe.com; S. 24: © Siarhei - stock.adobe.com

1 Hintergrund

Die Medizin befindet sich in einem großen Umbruch, der mit dem Begriff „Präzisionsmedizin“ umschrieben wird. Gemeint ist damit die Verknüpfung einer immer präziseren Diagnostik mit immer gezielteren und effizienteren Therapiemöglichkeiten. Durch neue Wirkstoffe und neue Materialien („Advanced Materials“, hier vor allem nanoskalige Materialien¹), in Kombination mit Zukunftstechnologien wie Kommunikationstechnologien, Künstlicher Intelligenz, Digitalisierung und Datenbanken (Big Data), wird dabei auch eine immer individuellere Behandlung von Patienten erfolgen können („personalized medicine“). Diese Entwicklungen können wie z.B. im Falle von Krebs zu einer wesentlich verbesserten Therapie und Prognose führen. Bei chronischen Erkrankungen wie Diabetes bieten sie durch Regeneration der entsprechenden Organe oder Funktionen eine Aussicht auf Heilung. Ebenso können im Falle degenerativer Erkrankungen wie z.B. Osteoporose neue Materialien im Rahmen der regenerativen Medizin zum Einsatz kommen.

Es werden so neue und noch komplexere Wertschöpfungsketten, speziell durch neue Materialien und Technologien, erforderlich, die technische Anforderungen an F&E sowie an die Überführung zur Marktreife stellen und gleichzeitig aber auch große sozioökonomische Effekte nach sich ziehen.

Die Nanotechnologie eröffnet hier ganz neue Möglichkeiten, die es weiter zu erschließen gilt. Eine große Herausforderung bei der Integration von Nanotechnologien und anderen Advanced Materials in medizinische Anwendungen, kurz NanoBioMedizin genannt, besteht hierbei darin, dass sowohl Wissenschaftler so unterschiedlicher Disziplinen wie Biologie, Medizin, Physik, Chemie und angrenzender Life Science-Fächer 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 und die Translation der Nanotechnologie zu schaffen, wurde im Jahr 2015 die Deutsche Plattform NanoBioMedizin von 90 Vertretern aus Industrie, For-

schungseinrichtungen, Behörden und Verbänden gegründet, mit den Zielen

- » eine **Kommunikationsplattform** für Wissenschaftler, Unternehmen, Behörden, Ärzte und Patienten zu schaffen,
- » **F&E-Schwerpunkte zu definieren**, basierend auf medizinischen Anforderungen und vorhandenen Kompetenzen sowie unter Einbeziehung von globalen Entwicklungen und Herausforderungen,
- » Konzepte für die Optimierung der **Translation** zu erarbeiten und deren Umsetzung zu unterstützen sowie
- » die **deutschen Interessen** aller Beteiligten auf europäischer und internationaler Ebene zu **vertreten**.

Wesentliche Beiträge wurden seither erarbeitet im Hinblick auf

- » eine **Beschreibung nanobiomedizinischer Fachthemen und Zielsetzungen** in den Bereichen Diagnostik, Therapie und Regenerative Medizin,
- » eine **Definition wichtiger Forschungsthemen und Entwicklungslinien** in diesen Bereichen,
- » eine **Analyse der Bedingungen für die Translation** entsprechender Forschungsergebnisse,
- » **Handlungsempfehlungen** für die Optimierung von Forschung, Entwicklung und Translation,
- » **Schaffung von Kommunikationsplattformen**, u. a. per Homepage sowie durch regelmäßige Workshops zum interdisziplinären Austausch.

Die Ergebnisse werden in diesem Positionspapier („Aktionspapier 2020 NanoBioMedizin“) zusammengefasst und veröffentlicht. Gleichzeitig werden hierbei wesentliche Herausforderungen, Felder hohen F&E Bedarfs und notwendige Rahmenbedingungen genannt, um die

Erforschung, Entwicklung und Markt-Implementierung von Advanced Materials und speziell Nanomaterialien in Deutschland kompetitiv zu gewährleisten.

So gilt es weiterhin, neue interdisziplinäre Forschungs-, Ausbildungs- und Translationsstrukturen zu schaffen, die Wissenschaftler, Technologen, Kliniker und KMUs einbinden und effektiv mit größeren Industrieunternehmen und Zulassungsbehörden vernetzen. 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. Hierbei gilt es auch, eine bessere Verbindung aus präklinischer Forschung und klinischer Entwicklung zu ermöglichen und so als Treiber für die Entwicklung und Umsetzung innovativer Technologien in die Anwendung zu fungieren.

Die Aufgabe der Plattform „NanoBioMedizin“ besteht somit darin, das dafür zweifellos vorhandene wissenschaftliche und wirtschaftliche Potenzial durch konkrete und erfolgversprechende Vorschläge, Initiativen und Strukturen weiterzuentwickeln. Nur so kann Deutschland langfristig im globalen Wettbewerb bestehen.

Dies beinhaltet, auf der Grundlage des jetzigen Sachstands wichtige krankheitsbezogene klinische Fragestellungen zu definieren und dafür konkrete nanobiomedizinische Lösungsansätze aufzuzeigen. Darüber hinaus werden von den Experten aus verschiedenen Bereichen von Wissenschaft, Industrie und Medizin hier auch Vorschläge gemacht, 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.

So sind die folgenden Kapitel strukturiert in die Beschreibung konkreter

- (1) Perspektiven und Lösungsansätze, aber auch daraus resultierender
- (2) Herausforderungen und Felder hohen nanobiomedizinischen F&E Bedarfs, sowie der
- (3) Notwendigen Rahmenbedingungen, um diese Ziele zu erreichen.

Dies erfolgt im Kontext wichtiger Volkskrankheiten und für die drängendsten Translationsthemen.

Diese Punkte sollen verstärkt mit den relevanten Akteuren aus Forschung, Industrie, Behörden und Ministerien diskutiert und umgesetzt werden. Hierzu dienen dieses Positionspapier und die darin genannten konkreten Ausführungen.

¹ Unter Advanced Materials sollen im Rahmen dieses Dokuments solche Materialien verstanden werden, die gegenüber herkömmlichen Materialien neue und ggf. verbesserte Eigenschaften aufweisen. Ganz ausdrücklich umfasst diese Definition auch Nanomaterialien (gemäß DIN CEN ISO/TS 80004-2 und -4), sie begrenzen die Definition aber nicht.



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. Schon heute sind kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs auf den Plätzen 1 und 2 bzgl. Mortalität. Mit der Steigerung der Lebenserwartung der Bevölkerung in der westlichen Welt, speziell auch in Deutschland, wird eine weitere 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. Nicht nur aufgrund der Tatsache, dass diese Krankheiten hohe Kosten im Gesundheitswesen verursachen, muss es zu den vordringlichen Zielen gehören, diese Krankheiten schneller zu erkennen und effektiver zu therapieren.

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 aufzuzeigen, wie diese durch nanobiomedizinische Innovationen in der Diagnostik, Therapie oder regenerativen Medizin gelöst werden können und was es dazu bedarf.

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 zu verbesserten Therapien beiträgt und langfristig zu einer Kostenreduktion führen wird, da die Ausgaben für die Therapie mehr als 95%² der Gesamtausgaben ausmachen. Die

NanoBioMedizin bietet neue Lösungen für bestehende Herausforderungen und wird somit einen entscheidenden Anteil an der Realisierung dieses Ziels haben („Nanodiagnostik“). Im Folgenden sind beispielhaft einige Lösungsansätze dargestellt.

2.1.1 In-vivo-Diagnostik

2.1.1.1 Perspektiven und Lösungsansätze

Für die *in-vivo*-Diagnostik bieten Nanoobjekte ein großes Verbesserungspotential, weil sie aufgrund ihrer geringen Größe, ihrer unterschiedlichen chemischen Zusammensetzung (Polymere, Metalle und Metallsalze/-oxide, Lipide), ihrer sehr großen und breit modifizierbaren Oberfläche sowie weiterer physikalisch-chemischer Eigenschaften wie etwa Magnetisierbarkeit mehrere Funktionen gleichzeitig übernehmen können und sich substanzial von größeren Formulierungen bzw. von einzelnen Molekülen unterscheiden. 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. Bereits heute werden verschiedene monoklonale Antikörper in der *in-vivo*-Diagnostik eingesetzt. Durch Beladung mit unterschiedlichen Kontrastmitteln ist dasselbe Nanoobjekt mit verschiedenen Bildgebungsverfahren wie etwa MRT (Magnet Resonanz Therapie), CT (Computer Tomographie) PET (Positronen Emissionen Tomographie) oder auch mittels Ultraschall und Photoakustik gleichzeitig nachweisbar. Dieses sogenannte **multimodale Imaging** wird es erlauben,

- » Biomarker zu nutzen, um Krankheiten vor Ausbruch zu erkennen, Informationen über die Ausprägung einer Krankheit zu erhalten und die Wirksamkeit von Wirkstoffen und Therapien zu kontrollieren,
- » 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-, neuronale- oder muskuloskeletale 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 sog. Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und somit nach systemischer Gabe ins Gehirn zu gelangen.

Das spezifische Anfärben erkrankten Gewebes (z.B. Tumorgewebe) wird darüber hinaus helfen, bei chirurgischen Eingriffen krankes von gesundem Gewebe zu unterscheiden und ersteres 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 nanoskalige Sonden aufgebracht, mit deren Hilfe man im Blutkreislauf oder durch Punktion eines Zielgewebes zirkulierende Analyte „einfängt“ und anschließend mittels analytischer Verfahren bestimmen kann. Mit solchen minimal-invasiven Verfahren ließe sich der pathologische Status in bestimmten schwer zugänglichen Geweben wie z. B. dem Gehirn für eine entsprechende Therapieentscheidung ermitteln.

Zudem kann bei sog. Theranostika zusätzlich zum diagnostischen Effekt ein therapeutischer Ansatz erreicht werden (siehe Abschnitt 2.2.).

2.1.1.2 Herausforderungen / F&E Bedarf

Basierend auf bereits bestehenden Nanoobjekten besteht der F&E Bedarf darin,

- » **ökonomisch konkurrenzfähige Nanoobjekte** zu identifizieren bzw. zu entwickeln, die existierenden Nachweismethoden in Bezug auf Spezifität, Multimodalität oder Nachweisgrenze überlegen sind,
- » hierbei **begleitende Studien** zu Kosten/Nutzen, Technikfolgen und Akzeptanz durch den Arzt oder Patienten einzubeziehen,
- » die **Beladung mit Wirkstoffen** wie Kontrastmitteln und die Funktionalisierung der Oberfläche mit Erkennungssequenzen bzgl. Technik und Effizienz zu optimieren, auch im Hinblick auf eine spätere möglichst einfache Produktion,
- » **Sondenmaterialien und Oberflächen** auf die zu „fangenden“ Moleküle und umgebenden Gewebebedingungen anzupassen,

² Quelle: Statistisches Bundesamt, Todesursachen nach Krankheitsarten 2017, https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html

- » Erweiterung der Möglichkeiten der **präventiven Diagnostik** zur Vermeidung späterer therapeutischer Interventionen („Vorsorge statt Nachsorge“),
- » geeignete **industrielle Herstellungsprozesse** zu entwickeln, unter Beachtung von GMP-Anforderungen.

Darüber hinaus bedarf es der Entwicklung neuer Nanomaterialien, vor allem im Kontrastmittelbereich, die ein ausreichendes Signal ermöglichen auch für Biomarker, deren Konzentrationen sehr gering sind.

2.1.2 *In-vitro*-Diagnostik

2.1.2.1 Perspektiven und Lösungsansätze

In der *in-vitro*-Diagnostik spielen Nanoobjekte aufgrund der schon beschriebenen Fähigkeit, Zielmoleküle spezifisch zu erkennen und mit mehreren Nachweisreagenzien beladen werden zu können, ebenfalls eine große Rolle. Diese Fähigkeit zum „Multiplexing“ ist u.a. eine 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 hinausgeht. Diese zumeist mikrofluidischen Einwegsysteme profitieren dabei 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. Nanobodies, Aptamere, Oligonukleotide oder Peptide können an Nanoobjekte gebunden werden, die magnetische, optische, akustische oder nukleare Signale auslösen können. Weiterhin ist es möglich, Nanoobjekte mit physiko-chemischen Sensoren auszustatten, so dass Reaktionen nur unter bestimmten Bedingungen (pH-Wert, Temperatur, Licht) ablaufen bzw. getriggert werden. Hierdurch wird eine weitere Möglichkeit für eine hochspezifische Diagnostik geschaffen.

Von in den letzten Jahren stark zunehmendem Interesse sind auch natürlich vorkommende, von Zellen stammende extrazelluläre Nanovesikel (Exosomen und andere extrazelluläre Vesikel (EVs bzw. ECVs)). Sie können z.B. bei Tumorkranken aus Blut, Urin oder anderen Körperflüssigkeiten gewonnen und auf die Präsenz bestimmter Biomarker getestet werden. Diese zur so genannten „Liquid Biopsy“ gehörenden Verfahren können die konventionelle Gewebeentnahme und -analytik ergänzen und das Potential haben, diese zukünftig in Einzelfällen sogar

zu ersetzen. Hierzu laufen bereits zahlreiche klinische Studien. Eine Definition geeigneter Analyten sowie die zuverlässige Gewinnung der extrazellulären Nanovesikel und Analytik der Biomarker in geringen Konzentrationen sind in diesem Bereich die Hauptherausforderungen. Bei löslichen Biomarkern, die nicht mit biologischen Nanovesikeln assoziiert sind, erlaubt die Anwendung von funktionalisierten Nano- und Metamaterialien deren spezifische Erkennung in Flüssigkeitsproben durch hochsensitive Verfahren, wie z.B. Raman- oder Plasmon-Resonanz. Alle diese Ansätze 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, das 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 ermöglichen somit vor allem

- » die Einordnung von Patienten in bestimmte Therapie-klassen (**Stratifizierung**),
- » immer präzisere Prognosen über mögliche Krankheits-gefährdungen (**Prävention**),
- » die Ermittlung von mehreren Parametern vor Ort (**Point of Care**), um den Status von **Akutupatienten** vor der Behandlung zu bestimmen,
- » eine **sichere Krankheitsdiagnose in einem Frühstadium** einer Erkrankung, wodurch eine frühzeitige Intervention erfolgen kann und somit bessere Heilungschancen ermöglicht werden,
- » die schnelle **Diagnose von Infektionskrankheiten** bei drohenden Epidemien in betroffenen Gebieten,
- » den Nachweis von **MRE (Multiresistente Erreger) Kontaminationen** bei Patienten oder in Therapieeinrichtungen.

2.1.2.2 Herausforderungen / F&E Bedarf

Die generellen Herausforderungen bei der *in-vitro*-Diagnostik bestehen darin, leistungsfähige, spezifische und kostengünstige Testverfahren und Systeme zu entwickeln. Technisch gilt es

- » die Sensitivität, Spezifität, Automatisierung und Genauigkeit von **diagnostischen Tests** weiter zu steigern,
- » weitere **Biomarker und Signalkaskaden** zu identifizieren und zu validieren, die eine bessere Wahl und Überwachung von Therapien erlauben sowie bisher nur unzureichend charakterisierte Krankheiten wie etwa Demenz besser diagnostizieren können,
- » einfache und schnelle **Multiparameter-tests** zu entwickeln, um in einer akuten Situation möglichst sichere und schnelle Behandlungsmöglichkeiten aufzuzeigen,
- » 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,
- » neue zukunftsweisende diagnostische patientenfreundliche **Applikationsformen** zur Einbettung von Nanodiagnostika zu entwickeln wie z.B. auf die Haut aufklebbare Patches oder Tattoos.

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 durch einen ethisch-gesellschaftlichen Diskurs begleitet werden, welcher notwendig ist um zu ergründen, ob oder in welchem Stadium eine immer frühere oder gar prognostizierende Diagnostik und eine dadurch mögliche frühere Behandlung ethisch und gesundheitspolitisch vertretbar ist.

F&E Bedarf besteht insbesondere bei der Optimierung der

- » **Beladung geeigneter Nanoobjekte** mit geeigneten 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 (z.B. Exosomen) und aus freizirkulierenden Komponenten in Körperflüssigkeiten, die es ermöglichen, Krankheiten besser zu erkennen und zu überwachen,
- » **Weiterentwicklung leistungsfähiger Analysemethoden** wie z.B. die Entwicklung funktionaler Nanoporen für das Next-Generation Sequencing.

2.1.3 Sensoren

2.1.3.1 Perspektiven und Lösungsansätze (Sensoren)

Die Funktionalisierung von Oberflächen wie etwa das gezielte „Drucken“ chemisch unterschiedlicher 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 sind etwa Sensoren zur kontinuierlichen Blutzuckerüberwachung, die bereits im Markt eingeführt sind. Neben der Miniaturisierung sorgt die Nanotechnologie für eine verbesserte Biokompatibilität der Oberflächen von intrakorporalen Sensoren und damit zu einer Unterdrückung der Fremd-Erkennung/Gewebs-Verkapselung. Die Fähigkeit dieser auch als „Smart Systems“ bezeichneten Sensoren, Daten beispielsweise 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, rekonvaleszenten oder pflegebedürftiger 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 einer Prädisposition (Veranlagung) oder eines postoperativen Zustands gefährdet sind,
- » eine **Verbesserung der Lebensqualität** pflegebedürftiger und älterer Patienten, die möglichst lange im häuslichen Bereich bleiben möchten.

2.1.3.2 Herausforderungen / 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,
- » einer **Standardisierung** von Datenübertragung, deren Empfang und Verarbeitung, sowie deren Sicherung,
- » und **Entwicklung von Formen**, die am Körper des Patienten angewendet werden können.

2.1.4 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 profitiert die Weiterentwicklung der Diagnostik unmittelbar von der molekularbiologischen Grundlagenforschung und der Übersetzung der Ergebnisse in nanobiomedizinische Lösungen. Hierzu müssen jedoch folgende Grundvoraussetzungen für diagnostische Verfahren erfüllt sein bzw. bedient werden:

- » 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**

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 muss 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 zugeschnittenen 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**.

Ebenso werden ganz neue Wirkstoff-Klassen in die Therapie eingeführt, die aber unter Umständen spezieller (nanoskaliger) Formulierungen bedürfen. Beispielhaft seien hier RNA-Therapeutika genannt, die als Einzel-Molekül zu instabil und für eine Anwendung im Patienten ungeeignet wären und erst durch eine Verpackung in Nanoobjekte als therapeutisch wirksames Medikament zur Verfügung stehen. Mit Patisiran® ist im Jahr 2018 das erste RNA-Therapeutikum in einer Lipid-Formulierung zugelassen worden.

Doch auch die Verpackung bereits etablierter Wirkstoffe in Nanomaterialien kann zu verbesserten Eigenschaften führen, etwa im Hinblick auf Stabilität, verstärkte Wirkung und/oder verminderte Nebenwirkung aufgrund ziel- oder gewebegesteuerter Einschleusung an den Wirkort unter Vermeidung anderer Organe oder Gewebe (Beispiel: Doxorubicin – Doxil®). Gleichfalls spielen nanoskalige Formulierungen bei sog. „controlled release“-Systemen eine Rolle, wo eine zeitlich und lokal vordefinierte Freisetzung eines Therapeutikums über einen längeren Zeitraum angestrebt wird.

Insbesondere fokussieren sich Untersuchungen auf die Anwendung von Nanosystemen in der Krebstherapie mittels passiver Zielzellsteuerung, obwohl letztendlich weniger als 1% der intravenös applizierten Dosis überhaupt die Tumorzellen erreicht, und eine Erhöhung der Effizienz dieser Systeme dringend notwendig ist.

Viele offene Fragen werfen derzeit die Translation in die Klinik und auch das Erreichen der Marktzulassung für Nanosysteme in der Medizin auf, da diese oftmals sehr komplexe Strukturen darstellen, die Produktionsprozesse mit sehr viel mehr und neuen Schritten umfassen im Vergleich zu klassischen Formulierungen. Zudem existieren die ersten Nanosimilars, Kombinationsprodukte wie z.B. **Theranostika** und Nanosysteme zur personalisierten Medizin, die eine zusätzliche Herausforderung bei Herstellung, toxikologischer Bewertung und Zulassung darstellen. Als zusätzliche Schwierigkeit wurde in den letzten Jahren auch immer mehr die Bedeutung der natürlichen Umgebung der Nanosysteme nach Einbringen in den Körper deutlich. Die Auflagerung von körpereigenen Proteinen auf die Oberfläche von Nanoobjekt unter Bildung einer sog. **Proteincorona** gibt den Nanoobjekt eine völlig neue Identität und verändert Verteilung, Zellaufnahme, Verträglichkeit, Verweildauer im Körper und teilweise auch die Wirksamkeit der Nanoteilchen. Verteilung, Stabilität und Zelltargeting können in einem strömenden dynamischen System wie der Blutbahn anders ausgeprägt sein im Vergleich zu den oftmals präklinisch als Testsystem verwendeten statischen *in-vitro*-Zellkulturen. Und auch der Einfluss des körpereigenen Mikrobioms wird diskutiert. Solche Aspekte erfordern generell ein Überdenken und eine Neuausrichtung der derzeitigen Testsysteme in der Entwicklung.

Nanopartikel und andere nanoskalige Systeme spielen somit in der Therapie in vielerlei Hinsicht eine wichtige Rolle, die in Zukunft noch weiter zunehmen wird, um neue Therapien und -prinzipien zu verwirklichen. Zur Realisierung dieser Trends werden entscheidende Beiträge der NanoBioMedizin benötigt.

Die großen Herausforderungen im therapeutischen Bereich sind im Kontext der Nanotechnologie die

- » Entwicklung von **effektiveren Therapien durch Kombination** verschiedener Therapieformen, durch Einführung neuer Nanoobjekte-verpackter Wirkstoffe oder neuer, auf Nanoobjekte basierender Wirkstoff-Formulierungen,

- » **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,
- » **Bekämpfung von Krankheitsursachen** und nicht nur von Symptomen anhand eines besseren molekularen Verständnisses von Krankheiten und Umsetzung in zielgerichtete Therapeutika,
- » Ermöglichung **neuartiger Therapieformen** mittels neuer Technologien für bisher unheilbare Krankheiten,
- » Ansteuerung bisher unerreichbarer **Zielgewebe oder -zellen**,
- » Verbesserung von **modernen Ansätzen der Zelltherapie** z.B. in der Onkologie, durch nunmehr nicht-virale, Nanoobjekt-vermittelte Modifikation von Immunzellen (T-Zellen, NK-Zellen),
- » Erweiterung dieser Strategie auf die **gezielte nicht-virale Modifikation von Stammzellen** z.B. in der regenerativen Medizin,
- » Entwicklung und regulatorischer Umgang mit **Nanosimilars**.

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

2.2.1 Nanoobjekte in der Therapie

2.2.1.1 Perspektiven und Lösungsansätze

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

- » Sie können instabile, nicht membrangängige oder schwerlösliche Wirkstoffe aufnehmen, schützen, transportieren und verfügbar machen sowie toxische Effekte durch Verpackung des Wirkstoffs reduzieren (**Carrier**).
- » Ihre Oberflächen können mit Molekülen funktionalisiert werden, die gegen die Erkennung durch das Immunsystem schützen und eine selektive Anreicherung am Wirkort ermöglichen (**Targeted Delivery**), welche derzeit nach i.v.-Applikation bei unter 1% liegt.

- » Sie können so konstruiert sein, dass sie auf externe oder ortsspezifische Reize hin am Wirkort den Wirkstoff in den Zielzellen freisetzen (**Triggered Release**) und
- » sie sind aufgrund ihrer geringen Größe, chemischen Natur und entsprechender Oberflächenmodifikation in der Lage, biologische Schranken (**Barrieren**) wie z.B. die Blut-Hirn-Schranke, das Riechepithel, die Darmschleimhaut oder die Haut zu überwinden.
- » Sie können zudem dem **Life-Cycle-Management** dienen.

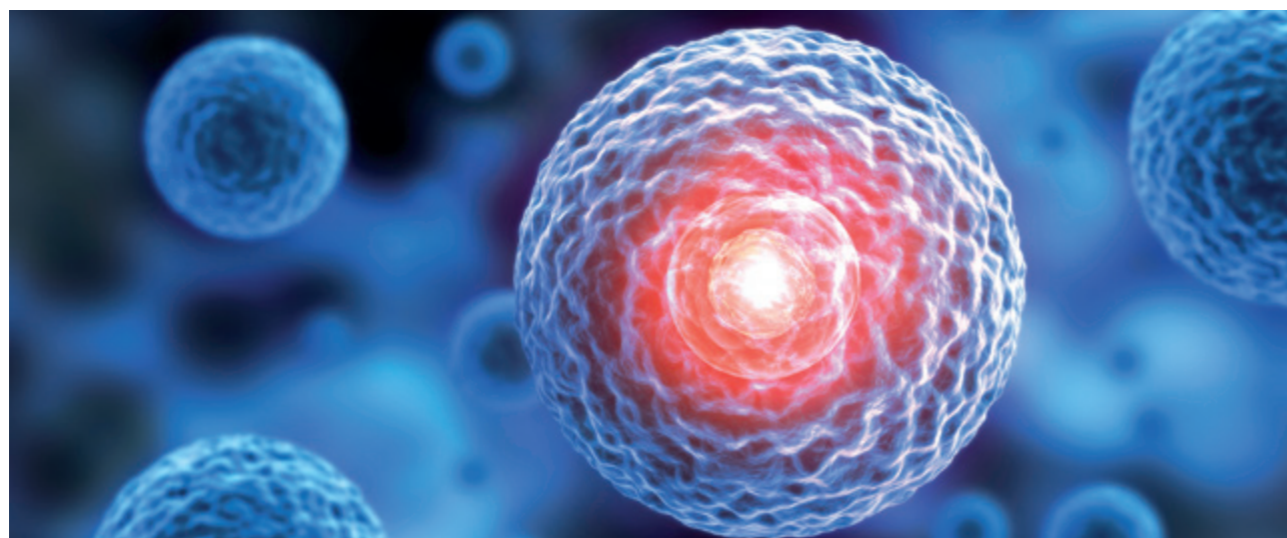
Es gibt bereits einige Nanocarrier, die den Markt erreicht haben. Dies sind überwiegend Trägersysteme aus weicher Materie wie Liposomen, Nanoemulsionen, Wirkstoff-Polymer-Systeme, und Mizellen, etc., aber auch Nanokristalle bestehend aus dem Wirkstoff selbst. Seltener sind harte Materialien zu finden wie Metalle, Quantum Dots oder Silikate. Die Diversität der in der Entwicklung befindlichen Nanocarrier ist jedoch weitaus größer als das was der Markt derzeit repräsentiert. Jedes Carrier-System hat für bestimmte Anwendungen jeweils Vor- und Nachteile. Welches System am besten für eine bestimmte Therapie geeignet ist, muss im Einzelfall definiert und optimiert werden. Die meisten Systeme werden derzeit oral und parenteral appliziert. Die bevorzugten Anwendungen sind die Tumorthherapie, Infektionen und Entzündungen, vor allem aufgrund des Enhanced Permeability and Retention Effect (EPR), der durch die Nanoskaligkeit der Partikel möglich gemacht wird.

Neben den Partikeln, die Wirkstoffe „verpacken“, werden auch Nanomaterialien entwickelt, die durch ihre physikalischen Eigenschaften direkt auf das kranke Gewebe wirken. Beispiele für solche „Nanoactives“ sind Nanoob-

jekte, die im Tumorgewebe die Wirkung einer niedrigen Röntgenstrahldosis lokal besser nutzen und so die Belastung für das umgebende Gewebe signifikant reduzieren, oder die nach einer Bestrahlung lokal begrenzt thermische Energie (Hitze) freisetzen.

Die Nanocarriersysteme und Nanoactives bieten somit vor allem neue Möglichkeiten bei

- » **Kreislauferkrankungen**, bei denen durch gezielte Ansteuerung des Tumors
 - die vielfach schweren Nebenwirkungen durch Effizienzsteigerung der Zytostatika reduziert werden können,
 - wie bei Kombinationstherapien, etwa durch Marker gesteuerte Radiologie, die Strahlenbelastung reduziert werden kann,
 - bisher völlig unerreichbare und nicht therapierbare Tumore wie DIPG (Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas) therapierbar gemacht werden können und
 - neue Wirkstoffe wie RNA-Therapeutika zum Onkogen-Knockdown eingesetzt werden können.
- » **Herz-Kreislauf Erkrankungen**, indem Plaques gezielt gelöst werden können,
- » **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, durch z.B. Nanokristalle



- (Hafnium, Silber, Eisenoxid) neue Wirkprinzipien entwickelt werden können oder Antibiotika, gegen die Resistenzen vorliegen, reaktiviert werden können durch Nano-Verpackungen,
- » **Entzündungen und Wunden, z.B. der Haut**, die z.B. 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.

2.2.1.2 Herausforderungen / F&E Bedarf

Trotz der bereits vorhandenen Vielfalt nanoskaliger Partikelsysteme besteht weiterhin F&E Bedarf dahingehend, auf den jeweiligen klinischen Bedarf spezifisch zugeschnittene Partikel zu entwickeln, die

- » effizienter den **Zielort erreichen, körpereigene Barrieren überwinden** und/oder **neue Wirkstoffe tragen** können,
- » eine durch Reize zeitlich und lokal definierte, **steuerbare Freisetzung von Wirkstoffen** gestatten (insbesondere sog. „multiresponsive“ Systeme),
- » durch eine günstigere Bioverteilung **Nebenwirkungen von Medikamenten vermindern**, und/oder
- » mit **umfassender Kenntnis des gesamten Lebenszyklus der Nanomaterialien** und ihren dabei durchlaufenen Veränderungen im Organismus verbunden sind,
- » eine Entwicklung geeigneter **Vorhersagemodelle** für Toxikologie, Lebenszyklus, etc. erlauben.

Ferner müssen hierbei

- » deren Komplexität und Herstellungskosten eine **Produktion im Industriemaßstab unter GMP-Bedingungen** ermöglichen,
- » Möglichkeiten zur **Anpassung an moderne Produktionsformen** wie Continuous Manufacturing bestehen,
- » die Nanoobjekte den **Zulassungsregularien** entsprechen (insbesondere neue Formen wie Nanosimilars, Kombinationsprodukte, Theranostika, personalisierte Ansätze),

- » Prozesse für ein **Up-Scaling** und die industrielle Produzierbarkeit entwickelt werden,
- » Bedingungen für die **Stabilität** von Wirkstoff-Nanopartikeln über die erforderliche Lagerzeit bzgl. Koaleszenz oder Kristallinität (Polymorphie) definiert und gewährleistet sein,
- » die **Redispergierbarkeit** der formulierten und für orale Anwendungen getrockneten Nanopartikeln gewährleistet sein,
- » im Rahmen von Life-Cycle-Analysen die **Umwelteffekte** untersucht werden.

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

- » **Identifizierung weiterer Nanoobjekte und Nanoactives** und deren Untersuchung bzgl. Einsetzbarkeit/Wirkweisen, insbesondere auch unter Aufstellung von Struktur/Aktivitäts-Beziehungen,
- » **Erforschung der molekularen Signaturen von Tumorgeweben**, um geeignete Zielsequenzen für die unterschiedlichen Gewebetypen zu identifizieren,
- » **Optimierung gezielter Zelltherapien** und zellfreier Serumtherapien,
- » **Entwicklung vollständig neuer und schaltbarer Nanoobjekte** für innovative Drug Targeting Ansätze,
- » **Systematische Untersuchungen** und Entwicklung geeigneter *in-vitro*- bzw. *ex-vivo*-Modelle **zur Rolle der Umgebung** wie Proteincorona, Dynamik des Blutflusses, Mikrobiom und die mögliche Nutzung zur gezielten Steuerung von Eigenschaften,
- » **Data Mining** zur effektiven und nachhaltigen Nutzung bestehender und künftiger Datensätze.

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 mit einem Medikament zu erreichen.

2.2.2 Funktionalisierte Oberflächen in der Therapie

2.2.2.1 Perspektiven und Lösungsansätze

Die Fähigkeit, mit Hilfe der Nanotechnologie Oberflächen gezielt strukturieren und funktionalisieren zu können, eröffnet neue Möglichkeiten, die Biokompatibilität, den Korrosionsschutz, die antimikrobielle Wirkung sowie insgesamt die Verweildauer 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 durch Körperzellen begünstigt wird.

Aktiv: Oberflächen der genannten Implantate können durch Beschichtung mit Signalmolekülen wie etwa Wachstumsfaktoren, entzündungshemmenden oder die Immunantwort unterdrückenden Substanzen so funktionalisiert werden, dass die Integration und Verweildauer dieser Materialien im Körper optimiert und die Interaktion mit dem umgebenden Gewebe verbessert wird.

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.

2.2.2.2 Herausforderungen / F&E Bedarf

Die Oberflächen aller Implantate stellen die Grenzfläche zwischen Material und biologischem Umfeld dar. Entsprechend muss die Forschung in diesem Bereich zwingend gemeinsam von Life Scientists und Medizinern 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,

- » die Charakterisierung und Entwicklung von Nanomaterialien und Nanobeschichtungen mit Hinblick auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften und biologischen Interaktionen zu ermöglichen. Technische Hürden sind bei letzterem vor allem geringe Stoffmengen und damit einhergehend die Detektionsgrenzen vieler verfügbarer Methoden.

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 eine der in der Öffentlichkeit am stärksten beachteten Visionen der NanoBioMedizin. Diese Ansätze funktionieren vielfach schon im Labormaßstab und in einigen Fällen auch bereits seit längerem in der klinischen Anwendung. Für eine effektivere Translation von Laborergebnissen ist es allerdings verstärkt notwendig,

- » 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 stehen,
- » CMOs (Contract Manufacturing Organisation) zu etablieren, die Nanocarriersysteme in **ausreichenden Mengen** für klinische Studien **produzieren** können,
- » die **regulatorischen Anforderungen** für ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Products) und „Borderline“ Produkte **praktikabler** und den Prozess effizienter und **schneller** zu machen.

2.3 Regenerative Medizin

Natürliche Gewebe sind vollständig nanostrukturiert 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. Beispiele für Herausforderungen im Kontext der Regenerativen Medizin 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 Lösungen anbieten.

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

2.3.1 In-vitro-Tissue-Engineering

2.3.1.1 Perspektiven und Lösungsansätze

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 oder
- » extrakorporale Systeme, die Körperfunktionen übernehmen können (z. B. Kartuschen mit Leberzellen).

2.3.1.2 Herausforderungen / 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). Für die Entwicklung der notwendigen strukturellen (2D und 3D) und biochemischen Umgebung für die Umwandlung von Stammzellen in einen bestimmten Zelltyp besteht Bedarf an

- » **Grundlagenforschung**, welche die für einen bestimmten Zell- oder Gewebetyp nötigen 2D- und 3D-Nanostrukturen sowie Signalmoleküle identifiziert,
- » der **Entwicklung von (Bio) Materialien** mit der nötigen Flexibilität und chemischen Beschaffenheit für die Induktion und den Funktionserhalt des gewünschten Zelltyps,
- » **2D- und 3D-Druckverfahren**, die eine geeignete nanostrukturierte und funktionalisierte Oberfläche erzeugen.

2.3.2 In-situ-Tissue-Engineering

2.3.2.1 Perspektiven und Lösungsansätze

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 wie der 3D-Druck oder das Elektrosponnen eröffnen hier jedoch neue Möglichkeiten, nanostrukturierte Scaffolds herzustellen, die die natürliche Umgebung von Zellen nachbilden. Die Weiterentwicklung von 2D- und 3D-Materialien und deren Oberflächenfunktionalisierung 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 **gastrointestinalen 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.

2.3.2.2 Herausforderungen / F&E Bedarf

Die Herausforderungen beim Ersetzen oder Regenerieren von Geweben oder Organen im Körper liegen u.a. 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), die biokompatibel sowie ggf. responsiv (mechanisch, chemisch, optisch), immunmodulierend, möglichst auch antimikrobiell und biologisch abbaubar (zeitlich gesteuert) sind,

- » 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 Innervierung 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 hier weiter intensiviert werden. Dieses ist auch eine wichtige Voraussetzung für die Erarbeitung realistischer Zeitrahmen für die Translation (s. hierzu auch Ziffer 3.). 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** z.B. bei der Re-Programmierung von Zellen oder der Vaskularisierung und Innervierung von Geweben,
- » **Abbaubarkeit/Langzeiteffekte/Immunogenität von NanoBioMaterialien** unter Einbeziehung der jeweiligen Art der Verabreichung,
- » **Verstärkter Einsatz von Großtiermodellen in der Präklinik** wegen der besseren Übertragbarkeit der Befunde auf den menschlichen Organismus im Vergleich zu Nagermodellen.

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.



3 Translation in die Klinik und zum Patienten

3.1 Herausforderungen

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

- » langwierige, technologisch **komplexe Entwicklungszyklen** aufgrund
 - der erforderlichen 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 Erstattungssysteme** 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 und Kostenträgern.

Dazu entstehen neue Herausforderungen nicht nur durch die Verknüpfung mit Technologien wie Photonik, Nanoelektronik oder Quantentechnologien. Parallel dazu dringen Big Data und Künstliche Intelligenz immer breiter in viele Bereiche der Medizin vor. Damit können in Kombination mit der Nanobiomedizin schneller und präziser z.B. die molekularen Ursachen von Krankheiten de-

tektiert werden. Gleichzeitig wird der Translationsprozess noch komplexer, damit sind alle Akteure im Gesundheitswesen aufgerufen, ihre Zusammenarbeit neu auszurichten. Dies gilt insbesondere für die Regulierung, die mit ihren stark partikularen Ansätzen der Komplexität ineinander greifender neuer Technologien nicht mehr gerecht wird.

Es muss allen Beteiligten und Förderinstitutionen verdeutlicht werden, wie lange ohnehin schon ein Translationsvorhaben in den unterschiedlichen klinischen Phasen dauert, bis von einer Markt- oder Produktreife gesprochen werden kann. Im Bereich der Nanobiomedizin muss dabei 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 dabei stellt die Unterfinanzierung vieler deutscher KMUs in diesem Bereich dar. Die Akquise von notwendigen Finanzierungen für regulatorisch aufwändige ATPM-Projekte sind von den KMUs allein nicht zu bewältigen. Um die genannten Herausforderungen meistern zu können, müssen alternative Denkweisen angestoßen, neue (Infra)-Strukturen konzipiert und mit ganz unterschiedlichen Akteuren auf verschiedenen Ebenen diskutiert und umgesetzt werden. Die Deutsche Plattform NanoBioMedizin ist aufgrund der Beteiligung aller relevanten Gruppen und Disziplinen die geeignete Organisation für den Austausch über vorhandene und die Erarbeitung neuer Konzepte und deren Umsetzung.

3.2 Lösungsvorschläge

3.2.1 Vernetzung

Die Basis für eine erfolgreiche Bewältigung der beschriebenen Herausforderungen ist die Gewährleistung eines frühzeitigen und andauernden Dialogs zwischen akademischen Wissenschaftlern, Klinikern, Industrie und Behörden, um industrielle und klinische Anforderungen in die Planung und Durchführung von F&E Projekten frühzeitig einfließen zu lassen. Ein solcher Dialog ist aber nur dann möglich, wenn Aus- und Weiterbildungskonzepte ein Informationsangebot 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 Fachbereichs-

grenzen hinweg konzipiert werden, etwa durch Integration medizinischer Module in MINT-Studiengängen und umgekehrt

- » Erweiterung **interdisziplinärer Doktoranden und Postdoktoranden Programme**, um Lerninhalte über industrie-relevante Themen wie Management, Standardisierung, Produktionsprozesse, etc.
- » Ausbau von **Weiterbildungsmaßnahmen und übergreifenden Traineeprogrammen** in Zusammenarbeit mit Behörden und Industrieverbänden zu Themen wie Zulassung und Erstattung, angewandte Ethik oder Big Data
- » Ausbau von **Förderinstrumenten für Klinikärzte**, 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“ **Weiterbildungsstudiengänge** mit nanowissenschaftlichen, regulatorischen oder wirtschaftlichen Lerninhalten und zertifiziertem Abschluss (z. B. Master of Science) an Universitäten einrichten

Für die effektive Konzipierung von F&E Projekten unter Beteiligung von Klinikern, Wissenschaftlern und Unternehmen 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. Vorhandene Modelle wie klinische Forschungsprofessuren³, Translationszentren für Regenerative Medizin und „Industrie in Klinik“ müssen weiter optimiert und ausgebaut werden.

3.2.2 Förder- und Finanzmodelle

Eine effektive 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 ange-

wandten F&E Projekten bis hin zu öffentlich bzw. privat co-finanzierten klinischen Studien der Phasen I – IIa. Dabei müssen in zunehmendem Maße Industrie- und Klinik-anforderungen 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.

Die Förderbedingungen müssen weiterhin der zunehmenden Komplexität der Technologie- und Industriesektor übergreifenden 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, außeruniversitären Forschungseinrichtungen, den Spitzenclustern oder auch in der neuen Zukunftscluster Initiative des BMBF der Fall ist.

Ein Beispiel für ein solches Translationszentrum mit Industriebeteiligung ist die INVITE GmbH und das darin integrierte Drug Delivery Innovation Center (DDIC), die eine Forschungskoooperation zwischen der TU Dortmund, der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und der BAYER AG sind. Dieses Zentrum überbrückt dabei die Grundlagenforschung und industrielle Anwendungen in einem hoch integrierten und interdisziplinären Ansatz. Außeruniversitären Forschungseinrichtungen wie der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren e. V., der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Fraunhofer-Gesellschaft, der Leibniz-Gemeinschaft oder der Max-Planck-Gesellschaft kommt ebenso eine große Bedeutung zu. Beispielsweise arbeiten über 40 der 72 Fraunhofer-Institute in den vier großen Themenfeldern der Gesundheitsforschung (Drugs, Diagnostics, Devices und Data) und leisten somit einen entscheidenden Beitrag bei der Translation durch die Kooperation zwischen Ärzten, Naturwissenschaftlern, Informatikern und Ingenieuren⁴.

Diese Modelle setzen darauf, dass Standorte oder Regionen die nötige kritische Masse und den politischen Willen aller öffentlichen und privaten Beteiligten zur Umsetzung

eines kollaborativen Modells mobilisieren. Einen weiteren Anreiz, solche Regionen zu entwickeln, bietet das „Smart Specialisation of Regions“ Programm der EU⁵, 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 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 NOBEL⁶, 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, Vereinfachungen 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

³ http://www.dfg.de/formulare/50_o8/50_o8_de.pdf

⁴ <https://www.fraunhofer.de/de/forschung/prioritaere-strategische-initiativen/translationale-medizin.html>

⁵ <https://s3platform.jrc.ec.europa.eu>

⁶ <https://nobel-project.eu>

in Deutschland geschaffen werden, da entsprechende EU-geförderte Projekte ausgelaufen sind. Zwar wird es in der letzten Förderrunde von Horizon2020 Anschlussaktivitäten geben (die sogenannten „Open Innovation Test Beds“), aber sowohl die Ausgestaltung als auch der Zugang für deutsche Firmen und Institutionen ist derzeit noch unklar. Der Hauptvorteil dieser aufzubauenden Infrastrukturen ist die unabhängige Validierung von Methoden, Verfahren und Konstrukten und die professionelle Begleitung der kritischen Translationsschritte. Ist die Validierung erfolgreich, ist ein erleichterter Zugang zur Finanzierung zu erwarten und entscheidende Probleme für z.B. die Auftrags synthese werden möglicherweise ausgeräumt.

Die beschriebenen Veränderungen oder Optimierungen des Translationsprozesses können von der Deutschen Plattform NanoBioMedizin vor allem durch Sensibilisierung der relevanten Akteure mittels Fallbeispielen oder Round Table Diskussionen angestoßen werden.

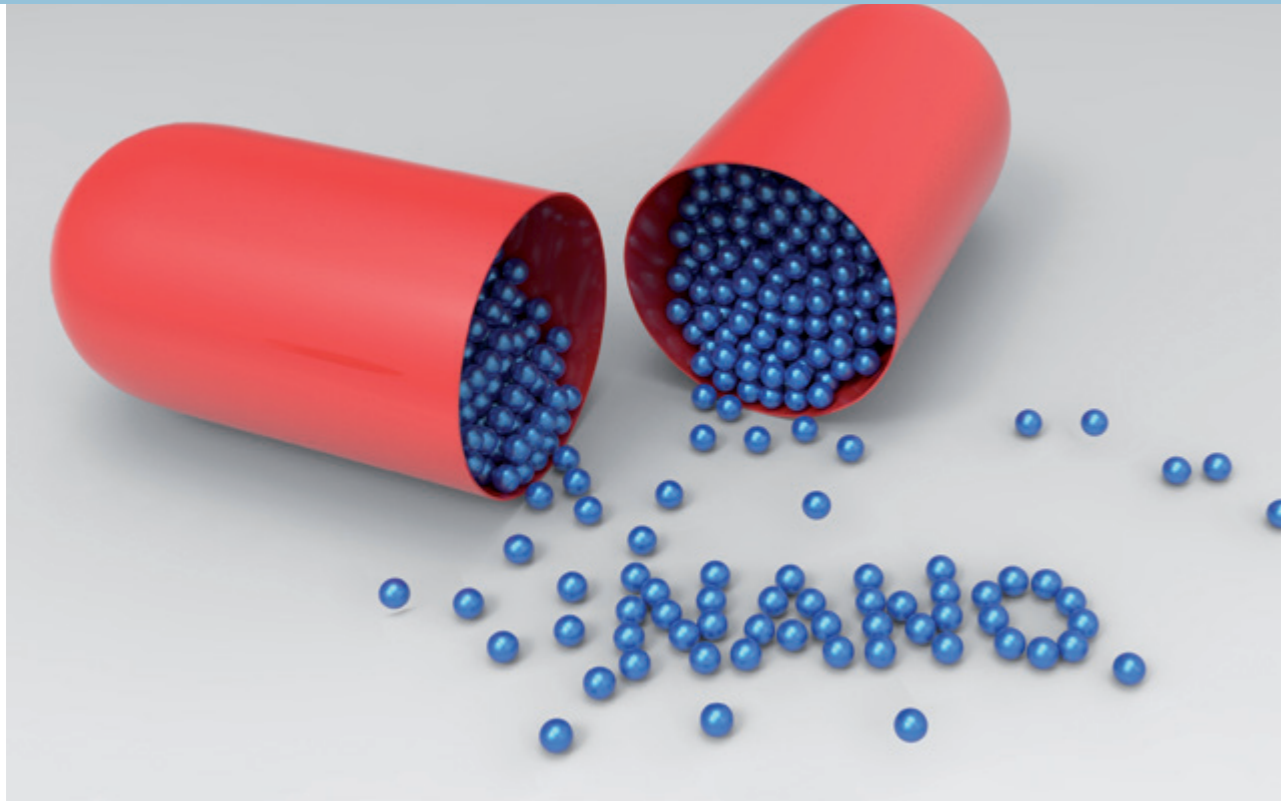
3.2.4 Internationale Einbindung

Ein wesentliches Anliegen bei der Gründung der Deutschen Plattform NanoBioMedizin war, neben der Schaffung einer internen Kommunikation zwischen den deutschen Akteuren aus Akademia, Unternehmen, Behörden, Politik und Gesellschaft eine bessere Sichtbarkeit der deutschen Community auf europäischer Ebene zu erreichen. Darüber hinaus sollte die Plattform dabei helfen, deutsche Interessen bei der Definition von EU-Forschungszielen und Ausschreibungen zu vertreten. Beides ist in den letzten Jahren vor allem durch das intensive Engagement einiger Partner der Plattform bei der Europäischen Technologieplattform Nanomedicine (ETPN) gelungen. Die dort unter deutscher Beteiligung verfassten Strategiepapiere und Roadmaps

haben zu nanomedizinischen Ausschreibungen im Rahmen von Horizon2020 im Wert von 500 Mio. Euro geführt. Dieses Engagement muss im neuen 2021 startenden Forschungsrahmenprogramm Horizon Europe unter leicht veränderten Rahmenbedingungen fortgeführt werden. Die Veränderungen bestehen darin, dass sich die Nanomedizin noch stärker als bisher mit anderen Technologien vernetzen muss, um technische Lösungen für den Shift der Medizin in Richtung Prävention und personalisierte Präzisionsmedizin zu ermöglichen. Die ETPN hat sich im Rahmen des EU-Projekts NOBEL schon mit anderen europäischen Technologieplattformen vernetzt, um „crosstechnology“ Lösungen für Diagnostik und Therapie sowie die Digitalisierung der Medizin zu entwickeln. Die weiterhin vorhandene aktive Mitarbeit deutscher Partner in der ETPN muss dafür sorgen, dass deutsche Themen berücksichtigt werden und europäische Trends in die deutsche Community kommuniziert werden. Dieses ist auch vor dem Hintergrund des neuen Public-Private Partnership „Health Innovation“ wichtig, mit dem die EU-Kommission zusammen mit den großen Industrieverbänden der Gesundheitswirtschaft wie EFPIA (Pharma), MedTech Europe (Medizintechnik), EuropaBio (Biotech), COCIR (Imaging) und Vaccine Europe (Impfstoffe) ein Förderprogramm auflegt, in dem industrierelevante Themen im Vordergrund stehen. Auch hier sind innovative technische Lösungen gefragt, die von Technologieplattformen wie der ETPN unter deutscher Beteiligung geliefert werden können.

Die Deutsche Plattform NanoBioMedizin stellt für die deutschen Akteure den direkten Link zur ETPN und somit zu europäischen Förderinitiativen her. Die Unterstützungsangebote reichen dabei von Informationsveranstaltungen über die Vermittlung von Kontakten bis hin zur Koordination von Konsortien und Antragstellung von EU Projekten.





4 Vision 2050 und sozioökonomische Auswirkungen

Neben der Nanotechnologie führen vor allem rückläufige Neuzulassungen und Patentabläufe, die sich verändernden Kostenstrukturen der Gesundheitssysteme sowie neue Märkte in der Medizin derzeit zu einem Paradigmenwechsel, welcher durch innovative digitale Konzepte und die Anwendung Künstlicher Intelligenz (KI) vorangetrieben wird. Die Verknüpfung von immer präziseren Diagnostiktools, insbesondere bildgebender Verfahren, und gezielteren Therapiemöglichkeiten durch NanoBio-Medizin mit Kommunikationstechnologien („e-Health“) und komplexen Datenbanksystemen (Big Data), bietet die Möglichkeit, schneller und effizienter, aber auch näher mit Ärzten, Apothekern und Patienten zu arbeiten, große Mengen an Gesundheitsdaten zu erfassen und die individualisierte Behandlung von Patienten weiter auszubauen. Dies benötigt valide Daten als Grundlage, was sicher bei bildgebenden Verfahren eher gegeben ist als bei eher „analogen“ diagnostischen Methoden. Zudem kann KI die Entdeckung klinisch relevanter Biomarker beschleunigen, aber die Identifizierung ist immer ein molekular-biologischer Prozess, der entsprechende Hardware erfordert. Darüber hinaus wird versucht, den gesamten Innovationsprozess bei neuen Wirkstoffen zu beschleunigen.

Unkritisches „Überziehen“ der Medizin mit Methoden der KI ist hier sicher eine Gefahr. Damit wird auch klar, dass die neuen Erkenntnisse und Methoden der Nanobiome-

dizin ein elementarer Bestandteil einer erfolgreichen Anwendung von KI in der Medizin sind.

Derzeit wird Pharma 4.0 propagiert: Die zunehmende Vernetzung durch die Digitalisierung eröffnet der Nanobiomedizin eine Vielzahl neuer Perspektiven, allerdings müssen dafür auch neue Standards und Normen entwickelt werden. Bereits heute revolutioniert Künstliche Intelligenz den Entwicklungsprozess innovativer Arzneimittel durch kürzere Entwicklungszeiten und geringere Kosten durch intelligenteren und gezielteren Entscheidungsprozess. Die elektronische Sammlung und Verwaltung von Daten während der Entwicklung eines Arzneimittels und der schnelle Zugriff aller am Entwicklungsprozess Beteiligten ermöglicht es, Informationswege zu verkürzen, Abläufe zu optimieren, Fehler und Probleme früher zu erkennen und zu lösen sowie flexibler auf unvorhergesehene Ereignisse und Veränderungen zu reagieren.

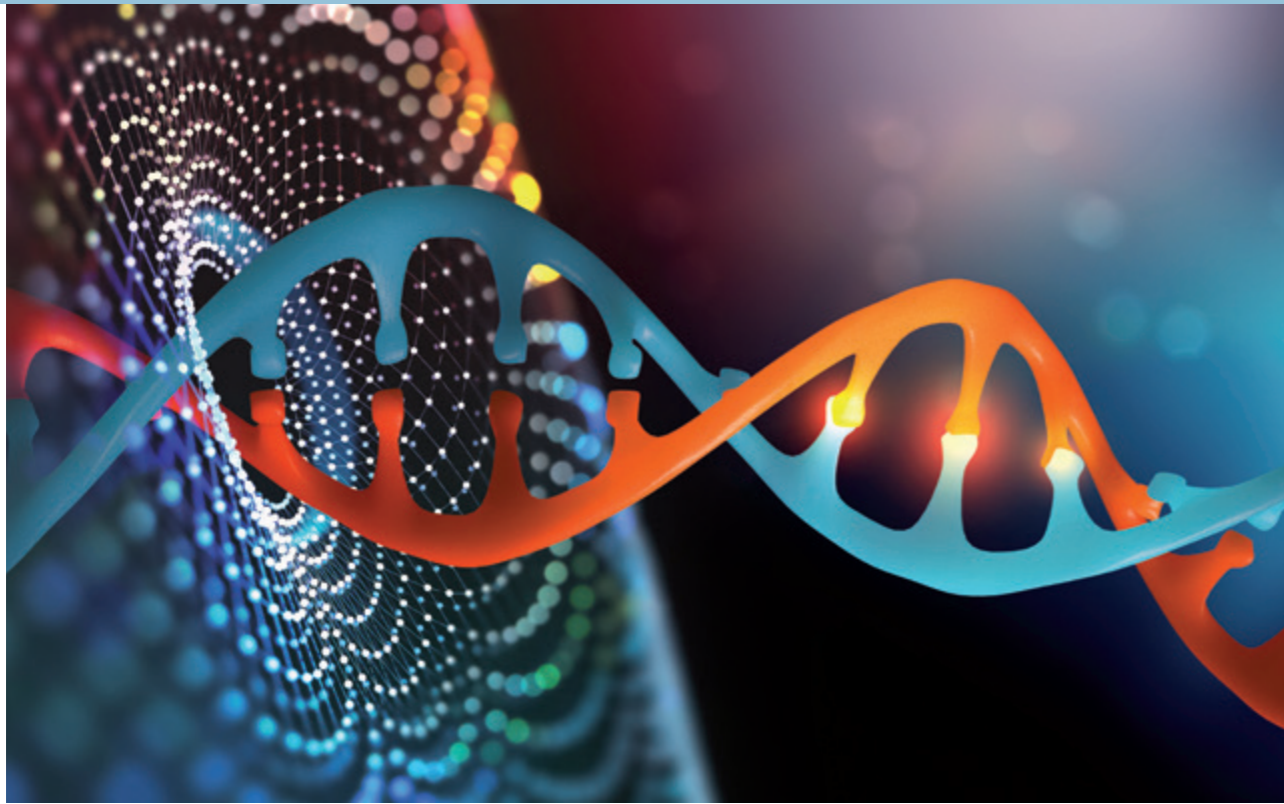
Hinzu kommt, dass sich das Arzt/Patientenverhältnis durch die neuen technischen Möglichkeiten des Arztes und das Informationsangebot für Patienten bereits jetzt stark verändert. Technologien wie Smartphones, Apps, Sensoren, ferngesteuerte Monitore und soziale Medien erlauben heute schon eine Patientenbetreuung oder Kontrolle außerhalb der Praxis und dem Krankenhaus. Ferndiagnose mittels Körpersensoren und das Arztgespräch via

Internet sollen den Arztbesuch überflüssig machen, und die Medikamente werden auf den Patienten und seinen individuellen Status individuell zugeschnitten und produziert. Dabei bietet die Industrie neben dem eigentlichen Arzneimittel zunehmend sog. „beyond the pill“-Lösungen an, die auch die Nanobiomedizin, vor allem im Bereich Diagnostik, verstärkt entwickelt. Zudem werden die Konzepte zur individualisierten Patientenversorgung überdacht, auch vor dem Hintergrund von Lieferengpässen, wie z.B. mit 3D-Druck von Arzneiformen.

Diese Entwicklungen wie auch die Aussicht einer Heilung von chronischen, lebensbedrohlichen und genetischen Erkrankungen 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 ist die Plattform in Zukunft gefordert, einen Beitrag durch die Initiierung von sozioökonomischen Studien im Zusammenhang mit neuen technologischen Entwicklungen zu leisten. Beispiele für solche Studien sind 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 oder
- » Klärung der **Haftungsfragen** bei sensorgesteuerten Systemen.

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, Technologieentwickler, Wirtschaft und Gesellschaft zum Wohle aller Beteiligten vollziehen.



5 Kommunikation der Plattform

Das US National Cancer Institute (NCI) hat kürzlich angekündigt, dass es die Förderung seines Center of Cancer Nanotechnology Excellence (CCNE) nach 15 Jahren stoppen wird, mit der Begründung, dass das Feld der Nanotechnologie in diesem Bereich „erwachsen“ geworden sei und weit über den Status einer Grundlagenwissenschaft hinaus. Die notwendigen Schritte seien nun die Bündelung des Wissens und die Umsetzung und Translation in die Anwendung. Es ist nicht so, dass wir nicht genügend Informationen hätten, aber bisher ist es schwierig, ein Gesamtbild zu entwickeln, da systematische Zusammenfassungen zu Struktur-Funktionsbeziehungen oder geeignete Vorhersagemodelle gerade im Bereich Risikobewertung oftmals nicht zufriedenstellend realisiert wurden. Ein gezieltes Data Mining, d.h. die systematische Sammlung und Anwendung statistischer Methoden auf große Datenbestände mit dem Ziel, Trends zu erkennen, würde diesen Prozess unterstützen. Dem trägt die Plattform NanoBioMedizin umfassend Rechnung. Dafür werden auch nationale sowie internationale Projekte/Initiativen beobachtet und ggf. wird eine Kooperation mit denen angestrebt, die diese Ziele verfolgen. Exemplarisch hervorzuheben sind hier die Nationale Forschungsdateninfrastruktur (NFDI) der DFG, die in den nächsten 10 Jahren über alle Wissenschaftsdisziplinen hinweg in Deutschland aufgebaut werden soll, sowie diverse EU-Projekte im Bereich Nanotoxikologie und Regulation (eNanoMapper, caLIBRAte), die alle zum Ziel haben, verfügbare Daten zu katalogisie-

ren, zu vereinheitlichen und Standards für künftige Datenerhebung- und Speicherung zu schaffen.

Die Stärke der Deutschen Plattform NanoBioMedizin besteht darin, dass sie ein neutrales und umfassendes Kommunikationsforum für alle relevanten Akteure aus Wissenschaft, Kliniken, Wirtschaft, öffentlichen Institutionen und Regulatoren darstellt, die an der Entwicklung der NanoBioMedizin beteiligt sind. Entsprechend groß sind das Interesse und die Teilnahme aller genannten Gruppen. Zudem wird die Zusammenarbeit mit anderen Fachgesellschaften in ausgewählten Themengebieten angestrebt.

Insgesamt sind 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 beschriebenen Forschungsthemen** an deutsche und europäische Förderinstitutionen und Ministerien, verbunden mit dem Anspruch, diese Themen alle drei Jahre zu aktualisieren.
- » **Organisation von ein bis 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 Kooperationsanbahnungen durch entsprechende Brokerage Formate stattfinden.

- » **Veranstaltung eines Round Table 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 Projekte wie DaNa4.o oder die Nanomedicine Map der ETP Nanomedicine.
- » **Vernetzung mit anderen Technologienetzwerken und Industrieverbänden** (BVMed, BPI, Spectaris, Bio-Deutschland, etc.), um den Beitrag der NanoBioMedizin zur personalisierten und digitalisierten Präzisionsmedizin und Regenerativen Medizin zu gewährleisten.
- » **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.
- » **Enge Zusammenarbeit und Vernetzung mit anderen Gesellschaften und Verbänden** in thematisch ausgewählten Bereichen.

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





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

Telefon: 0049 (0)69 7564-0
Fax: 0049 (0)69 7564-117
Internet: www.dechema.de