

# BIOPRO Magazin

Gesundheitsindustrie und Bioökonomie in Baden-Württemberg Ausgabe 1/2022

## Arzneimittel für neuartige Therapien: Gen- und Zelltherapeutika



### Gesundheit:

Herzinfarkt-Diagnose: Schnell und eindeutig dank Künstlicher Intelligenz

### Bioökonomie:

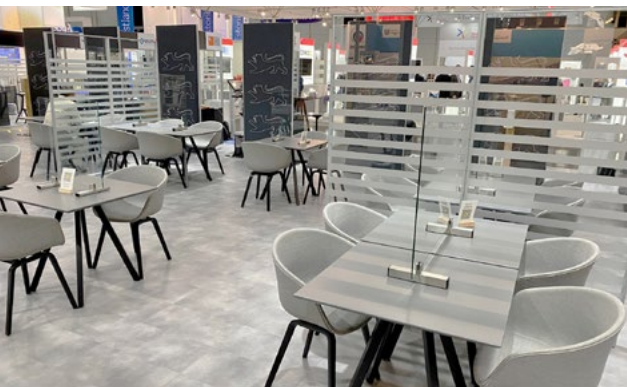
Strohcellstoff: Aus landwirtschaftlichen Resten wird Hygienepapier

### Bioökonomie:

CO<sub>2</sub> aus der Luft als Rohstoff für Chemikalien

### Im Gespräch:

Natur, Technik und Informationswissenschaft wachsen zusammen



## BIOPRO in Baden-Württemberg

Im Jahr 2002 gründete die Landesregierung Baden-Württembergs die BIOPRO Baden-Württemberg GmbH mit Sitz in Stuttgart. Die zu 100 Prozent vom Land getragene Gesellschaft unterstützt die Gesundheitsindustrie mit den Branchen Biotechnologie, Medizintechnik und Pharmazeutische Industrie sowie den Aufbau einer Bioökonomie in Baden-Württemberg. Wir sind zentraler Ansprechpartner für Unternehmen, Forschungseinrichtungen und Netzwerke. Unser Ziel ist es, mit unserem Fachwissen Baden-Württemberg als herausragenden Standort weiterzuentwickeln und ein optimales Klima für Innovationen zu schaffen. Wir bewirken mit unserer Arbeit aber auch sehr konkret, dass wissenschaftliche Erkenntnisse schneller den Weg in die Wirtschaft finden.

Die BIOPRO informiert die Öffentlichkeit über die Leistungsfähigkeit und den Ideenreichtum von Medizintechnik, Biotechnologie und Pharmazeutischer Industrie. Außerdem begleiten wir Gründer auf dem Weg in ihr eigenes Unternehmen.

**Gesundheitsindustrie:** Baden-Württemberg ist ein starker Standort der Gesundheitsindustrie. Die zahlreichen Unternehmen der Medizintechnik, der Pharmazeutischen Industrie und der Biotechnologie bilden einen Kernbereich der baden-württembergischen Wirtschaft. Wir untermauern dies mit Daten und Fakten und tragen dazu bei, es national und international deutlich zu machen.

**Bioökonomie:** In einer Bioökonomie dienen nachwachsende Rohstoffe als Basis zum Beispiel für Chemikalien, Kunststoffe und Energie. Wichtige Verfahren zur Umsetzung von Biomasse in Zwischenprodukte kommen aus der Biotechnologie/Biologie. Wir sensibilisieren Unternehmen für die wirtschaftlichen Chancen in diesem Bereich und engagieren uns für die Etablierung einer Bioökonomie in Baden-Württemberg.



### Liebe Leser,

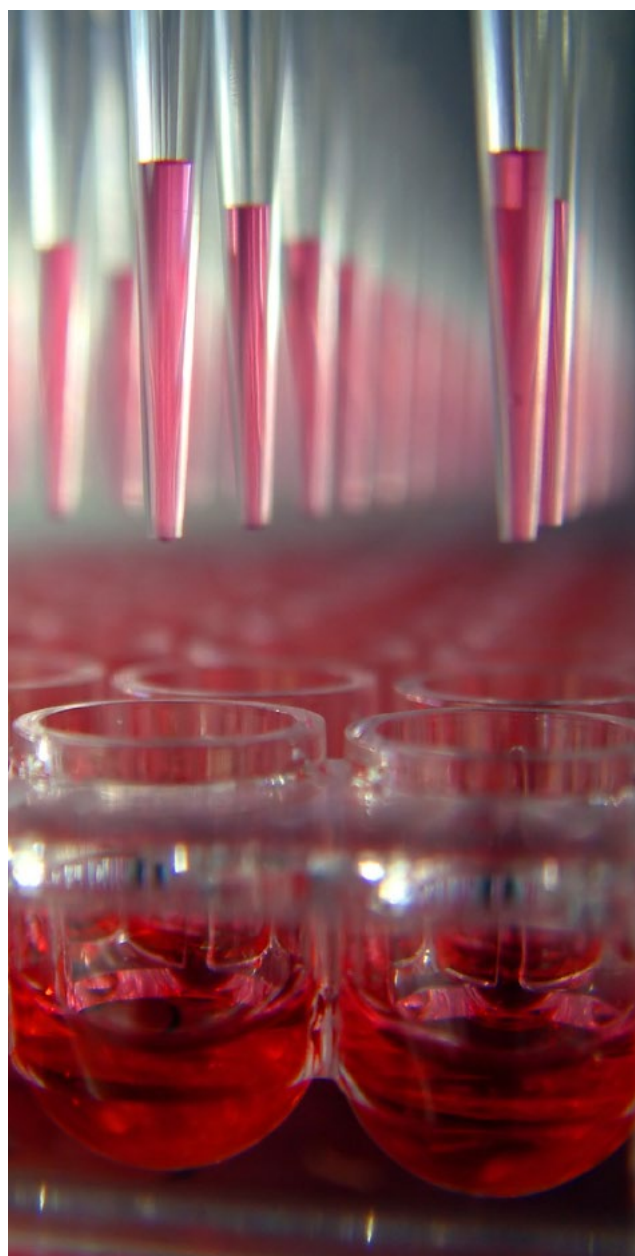
dass medizinische Entwicklungen auch mal schnell gehen können, haben wir alle an der Entwicklung der COVID-19-Impfstoffe gesehen. Auch in die neuartigen Gen- und Zelltherapien hat man große Erwartungen gesetzt, doch nach der ersten europäischen Zulassung eines Gentherapeutikums vor zehn Jahren lief der Fortschritt eher schleppend. Mit der CAR-T-Zelltherapie nimmt die medizinische Entwicklung nun wieder Fahrt auf. In unserem Schwerpunkt zum Thema können Sie mehr über die Hürden und Herausforderungen der neuartigen Therapieformen nachlesen und darüber, welche innovativen Projekte aus Baden-Württemberg den Durchbruch bringen könnten.

Auch in der Herzinfarkt-Diagnose gibt es Innovationen, die dazu führen, dass überlebenswichtige Therapien noch schneller eingeleitet werden können. Wie nun mithilfe Künstlicher Intelligenz die spezifische Diagnose „akutes Koronarsyndrom“ gestellt werden kann, können Sie auf Seite 12 nachlesen.

Aus Pflanzenreststoffen lassen sich zahlreiche Produkte erzeugen. So wird seit Oktober 2021 in Mannheim aus Stroh Toilettenpapier hergestellt. In unserem Beitrag „Strohzellstoff: Aus landwirtschaftlichen Resten wird Hygienepapier“ wird berichtet, welche Hemmnisse es noch zu beachten gilt und wann das neuartige Hygienepapier aus Mannheim auf den Markt kommt.

Unter „BIOPRO aktuell“ können Sie mehr über Baden-Württembergs Unterstützung für die Medizintechnik-Branche erfahren. Denn seit mehr als zwei Jahren gibt es die „MDR & IVDR Soforthilfe BW“, die anwendernahe Unterstützungsleistungen für die Umsetzung der neuen Medizinprodukteverordnung und der In-vitro-Diagnostikverordnung anbietet.

Viel Spaß beim Lesen wünschen  
Prof. Dr. Ralf Kindervater  
und das Redaktionsteam der BIOPRO Baden-Württemberg GmbH





- ▶ Editorial 3
- ▶ Inhalt 4
- ▶ Kurz notiert 5
  - Photon-Counting-Konsortium trägt zur Digitalisierung bei
  - Neue Ressourcen für Outdoor-Ausrüstung
  - Schneller ans Ziel mit KI
  - Faserverbundwerkstoff aus Hopfen-Gärresten
- ▶ Schwerpunkt 6
  - Gesundheit**
  - Arzneimittel für neuartige Therapien: Gen- und Zelltherapeutika 6
  - BIOPRO-Kommentar zum Thema Gen- und Zelltherapie 11
- ▶ Gesundheit 12
  - MicroRNA**
  - Herzinfarkt-Diagnose: Schnell und eindeutig dank Künstlicher Intelligenz 12
  - Mikrofluidische Systeme**
  - Dermagnostix entwickelt molekulare Diagnostiktests für Hautkrankheiten 14
- ▶ Bioökonomie 16
  - Pflanzenreststoffe**
  - Strohzellstoff: Aus landwirtschaftlichen Resten wird Hygienepapier 16
  - Klimaschonende Kreislaufwirtschaft**
  - CO<sub>2</sub> aus der Luft als Rohstoff für Chemikalien 18
- ▶ Im Gespräch 20
  - Kompetenzzentrum Biointelligenz e.V.**
  - Natur, Technik und Informationswissenschaft wachsen zusammen 20
- ▶ BIOPRO aktuell 22
  - MDR & IVDR – das Projekt zieht Bilanz**
  - Soforthilfe made in THE LÄND 22
- ▶ Impressum 23

### Photon-Counting-Konsortium trägt zur Digitalisierung bei

Die Digitalisierung des Medizinsektors vorantreiben, die Etablierung einer digitalen Innovationsplattform forcieren und die Verbesserung der klinischen Versorgung fördern, das sind die erklärten Ziele des vom Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Tourismus Baden-Württemberg geförderten Verbundprojektes „Photon-Counting CT Konsortium“ (PC3). Zum Verbund gehören die Universitätsklinika Freiburg, Tübingen und Mannheim sowie die beiden Partner Siemens Healthineers und die Landesagentur BIOPRO Baden-Württemberg GmbH. Das Verbundprojekt wird seit April 2021 vom Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Tourismus des Landes Baden-Württemberg über einen Zeitraum von rund eineinhalb Jahren mit insgesamt etwa fünf Millionen Euro gefördert. An allen drei Standorten wurde bereits jeweils ein Photon-Counting-Computertomograph installiert. Mit der neuen Photon-Counting-Technologie, die durch umfangreiche Grundlagenforschung des Industriepartners Siemens Healthineers entwickelt wurde, wird der Grundstein für die nächste CT-Generation gelegt. Durch die direkte Digitalisierung der biomedizinischen Informationen vervielfacht sich der Informationsgehalt der CT-Bildgebung in mehreren Dimensionen, sowohl hinsichtlich der räumlichen Auflösung der Bilddaten, wie auch bezüglich komplexer Gewebeeinformationen.

### Neue Ressourcen für Outdoor-Ausrüstung

VAUDE entwickelt Outdoor-Ausrüstung aus natürlichen oder recycelten Materialien, die weder Mensch noch Umwelt belasten und gleichzeitig vor Wind und Regen schützen sollen. Das Unternehmen setzt dabei auf nachwachsende Rohstoffe, biobasierte Kunststoffe und Kreislaufwirtschaft. Ein Beispiel der Innovationsoffensive ist die Verwendung von Naturfasern wie Biobaumwolle, Hanf oder Cellulose. Für die Gewinnung der Cellulose wird Eukalyptus- und Buchenholz verwendet, das weder

Düngung noch künstliche Bewässerung benötigt. Ein weiterer Vorteil: Im Unterschied zu herkömmlicher Cellulose werden die zertifizierten Fasern nicht mit Chemikalien verflüssigt, die in die Umwelt gelangen können. Stattdessen werden für den physikalischen Prozess in einem geschlossenen Produktionskreislauf zugesetztes Lösemittel und Wasser vollständig rückgeführt. Der Fokus liegt dabei darauf, den Faseraustrag zu reduzieren. Das ist nur ein Aspekt des BMBF-geförderten Verbundprojektes „TextileMission“, mit dem die Belastung der Umwelt durch faseriges Mikroplastik reduziert werden soll. Neben dem Einsatz von Cellulose als Material führen auch bestimmte Waschvorgänge, Rückhalt in Kläranlagen und optimierte Produktionsprozesse zu einem vermindernden Plastikaustrag.

### Schneller ans Ziel mit KI

Medizinische Forschung ist häufig langsam und mit hohem Kosten- und Zeitaufwand verbunden. Mit dem System des Start-ups LABMaiTE können mithilfe Künstlicher Intelligenz (KI) Versuche im Labor automatisiert durchgeführt und gleichzeitig Daten erfasst und ausgewertet werden. Dabei folgt das System dem gleichen Prinzip von Versuch und Irrtum wie menschliche Forscher/-innen: Die Forschenden definieren das gewünschte Ergebnis des Experiments, und die KI führt so lange Versuche durch und nimmt Anpassungen vor, bis die optimalen Bedingungen gefunden sind. Während die KI die Versuchsbedingungen immer wieder anpasst, um zum gewünschten Ergebnis zu kommen, werden gleichzeitig Versuchsdaten gesammelt und analysiert. Dadurch ist der zeitintensive Aspekt der anschließenden Datenauswertung hinfällig. Das junge Unternehmen stellt dazu sowohl die Hardware als auch die dafür benötigte Software für Versuchsdurchführung, Datenerfassung und -auswertung zur Verfügung. Der Alltag der Forschenden soll sich dahingehend verändern, dass durch die Automatisierung mehr Ergebnisse in kürzerer Zeit generiert werden können. So kann der von der KI gefundene Weg zum

Ziel nachvollzogen und verstanden, muss aber nicht mehr selbst gesucht und gefunden werden. Die Einsatzmöglichkeiten für das LABMaiTE-System sind vielfältig. Es kann in nahezu jedem Labor genutzt werden, beispielsweise bei der Erforschung der Behandlungsmöglichkeiten für Leukämie.

### Faserverbundwerkstoff aus Hopfen-Gärresten

In Biogasanlagen fallen bei der Erzeugung von energiereichem Gas durch Vergärung von Biomasse sowohl flüssige als auch feste faser- bzw. partikelförmige Gärreste an. Der Doktorandin Marion Gebhardt ist es gelungen, aus festen Hopfenresten einen widerstandsfähigen und wasserabweisenden Faserverbundwerkstoff herzustellen, der wie Furnier zur Beschichtung von Holzplatten eingesetzt werden kann. Professor Dr. Markus Milwich, stellvertretender Leiter des Kompetenzzentrums Polymere & Faserverbunde an den Deutschen Instituten für Textil- und Faserforschung (DITF) in Denkendorf und Honorarprofessor der Hochschule Reutlingen, leitete das Forschungsprojekt, das im Rahmen des Zentralen Innovationsprogramm Mittelstand (ZIM) gefördert wurde. Die Stabilität des neuartigen Faserverbundstoffes entspricht der von mitteldichten Holzfaserplatten, hat allerdings ein höheres Gewicht und eine dunkelbraune Farbe. Die Farbe lässt sich jedoch durch Zugabe von biologischen Bleichmitteln und Farbpigmenten anpassen. Zusammen mit den Projektpartnern Hopfenpower GmbH und Novis GmbH ist Professor Milwich derzeit auf der Suche nach weiteren Firmen für die Erprobung und Weiterentwicklung von Produkten, die auf dem neuen Verbundstoff basieren.



Die Hopfen-Gärreste aus der Biogasanlage werden gewaschen und dann zu einem Vlies verarbeitet. Copyright: DITF

# Arzneimittel für neuartige Therapien: Gen- und Zelltherapeutika



Gen- und Zelltherapeutika können eine neue Hoffnung für verschiedene schwere Erkrankungen sein. (Konzept der Montage: BIOPRO in Anlehnung an Carol und Mike Werner; grafische Umsetzung: Designwerk – Kussmaul, Fotos: TuMeggy / Adobe Stock, Derya Draws / Adobe Stock, SciePro / Adobe Stock, Kateryna\_Kon / Adobe Stock, vector\_factory / Adobe Stock, yurko\_gud / Adobe Stock, Sherry Young / Adobe Stock)

## Gesundheit

### Arzneimittel für neuartige Therapien: Gen- und Zelltherapeutika

Mit den neuartigen Gen- und Zelltherapien sind hohe Erwartungen bezüglich der Behandlung unheilbarer und erblich bedingter Krankheiten verbunden.

Die Erfolge sind bisher jedoch begrenzt – abgesehen von den seit Langem etablierten Knochenmarktransplantationen mit blutbildenden Stammzellen zur Behandlung von Blutkrebs. Doch haben sich zuletzt die CAR-T-Zelltherapien zu einem großen Hoffnungsträger in der Krebsbehandlung entwickelt.

Bei einer Gentherapie geht es um die Prävention oder Behandlung einer durch ein defektes Gen verursachten Krankheit, indem man das Gen durch Transfer entsprechender Nukleinsäuren in die betroffenen Zellen repariert oder durch ein funktionsfähiges Gen ersetzt. Da Eingriffe in die Gene der Keimbahn oder der frühen Embryonalzellen, die sogenannte Keimbahn-Gentherapie, in Deutschland aus ethischen Gründen verboten sind, wird im Folgenden nur die somatische Gentherapie behandelt, bei der die therapeutische Nukleinsäure in Körperzellen transferiert wird. Die Genveränderung bleibt dabei auf den Empfänger oder die Empfängerin beschränkt und wird nicht an die Nachkommen weitervererbt.

Bei Zelltherapien werden definierte Zellen, die zuvor isoliert und in Zellkultur vermehrt worden sind, in das erkrankte Zielorgan der Patientinnen oder Patienten transplantiert, um dessen Funktionen zu übernehmen und wiederherzustellen. Nach der Herkunft der transplantierten Zellen unterscheidet man:

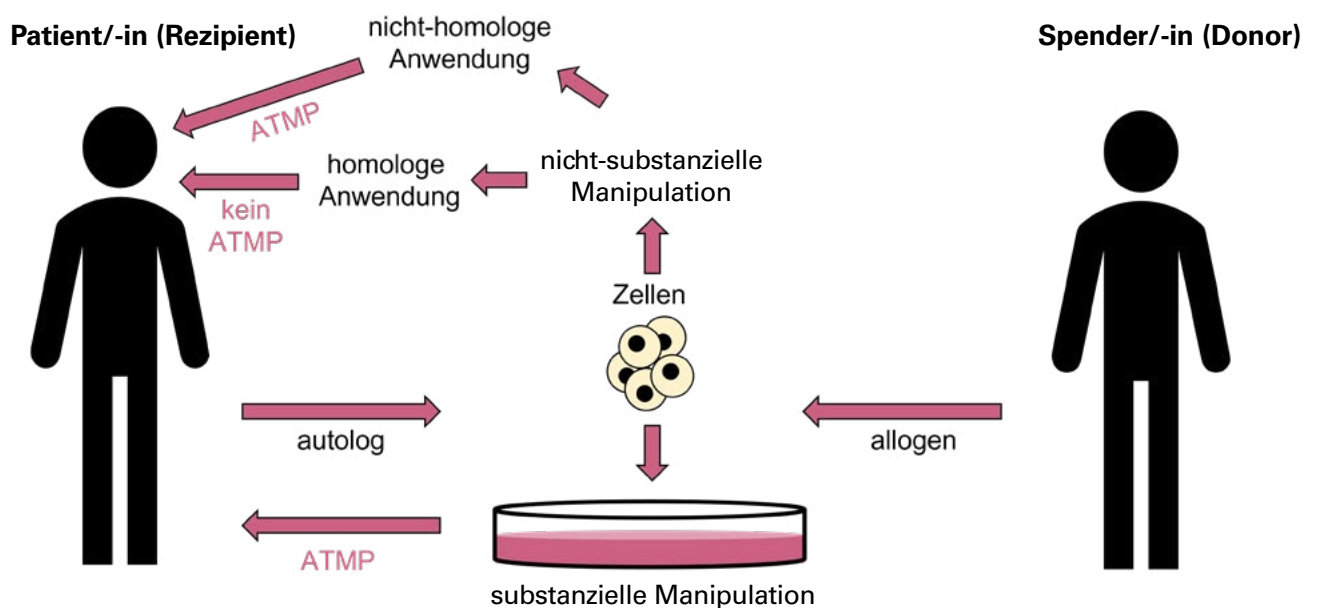
1. Autologe Transplantationen, bei denen die Zellen von den Erkrankten selbst stammen, sodass man keine Abstoßungsreaktionen durch das Immunsystem befürchten muss. Allerdings sind die Mengen an verfügbaren Zellen für den klinischen Einsatz oft zu gering.
2. Meistens wird daher eine allogene Transplantation mit Zellen eines Fremdspenders oder einer Fremdspenderin durchgeführt. Dabei greift man nach Möglichkeit auf immunologisch ähnliche Fremdspender/-innen, zum Beispiel enge Blutsverwandte, zurück, um die Gefahr einer Transplantatabstoßung durch das Immunsystem der Patientinnen und Patienten zu reduzieren. Dennoch ist meistens eine immunsuppressive Behandlung erforderlich. Auch bei der

Übertragung von Zelllinien aus Zellkulturen besteht die Gefahr der Abstoßung, der man durch die Suppression des Immunsystems begegnen muss.

3. Das trifft natürlich auch auf die xenogene Transplantation, die Übertragung tierischer Zellen auf den Menschen, zu.

Bei der Übertragung größerer Zellverbände, wie sie beispielsweise bei Hauttransplantationen im Falle von Verbrennungen notwendig ist, unterscheidet man ebenfalls autologe, allogene oder xenogene Gewebstherapien.

|                        | ATMP  |   | Kein ATMP  |
|------------------------|---|---|--|
| <b>Gewebs-therapie</b> | z. B. im Labor gewachsene Hauttransplantate bei Verbrennungen     |   | z. B. direkte Hauttransplantate (autolog oder allogene) bei Verbrennungen  |
| <b>Zell-therapie</b>   | Stammzelltherapien z. B. Alofisel, Holoclar                       |   | Knochenmarktransplantate, Bluttransfusionen  |
| <b>Gen-therapie</b>    | in vivo: z. B. Zolgensma<br>ex vivo: z. B. Kymriah (CAR-T-Zellen) | substanzielle Manipulation der Zellen z. B. Zellkultur (Expansion), Zellaktivierung und -differenzierung (Wachstumsfaktoren), genetische Veränderungen (Viren als Gefahren; Genome-Editing) | nicht-substanzielle Manipulation der Zellen z. B. Sterilisation, Zellauftrennung und -isolation, Anreicherung, Kryokonservierung |



Skizze und Tabelle zu den Begriffsbestimmungen von Gewebs-, Zell- und Gentherapien sowie von ATMP. Tabelle und Abbildung: Dr. Ernst-Dieter Jarasch (in Anlehnung an: Karin Hogedoom & Heather Main 2020; <https://atmpsweden.se>, Grafische Umsetzung: Jana Friedl / BIOPRO Baden-Württemberg)

## Stammzelltherapien

Stammzellen sind für den Aufbau und die Reparatur von Organen und Geweben wichtig; sie haben daher großes Potenzial, zum Beispiel für die Behandlung degenerativer Krankheiten, die in unseren alternden Gesellschaften immer häufiger auftreten. In besonderem Maße gilt das für humane embryonale Stammzellen (hES-Zellen), die sich zu allen (über 200) verschiedenen Zelltypen unseres Körpers ausdifferenzieren können. Die Gewinnung von hES-Zelllinien aus befruchteten menschlichen Eizellen ist in Deutschland aber durch das Embryonenschutzgesetz verboten. Nur in Ausnahmefällen und für Forschungszwecke ist die Einfuhr von im Ausland hergestellten hES-Zellen zulässig.

Große Hoffnungen setzte man auf die induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen), die durch Reprogrammierung bereits differenzierter Körperzellen künstlich hergestellt werden. Für ihre Entwicklung hat der Japaner Shinya Yamanaka 2012 den Nobelpreis erhalten, und Klinische Versuche mit iPS-Zellen werden bis heute vor allem in Japan durchgeführt. Einen ersten Erfolg erzielte man bei einer fast erblindeten Japanerin, der reprogrammierte Stammzellen aus der eigenen Haut ins Auge transplantiert worden waren.

Trotz hunderten von Klinischen Studien gab es bisher mit adulten (somatischen oder gewebespezifischen) Stammzellen nur sehr begrenzte Fortschritte; die Bemühungen zielen vor allem auf die Behandlung von Herzinfarkt, Morbus Parkinson, Querschnittslähmung und Diabetes. Die erste von der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA zugelassene Stammzelltherapie (Holoclar, für die Regeneration der Hornhaut schwer geschädigter Augen) kam 2015 auf den Markt. Im März 2018 genehmigte die EMA ein weiteres somatisches Zelltherapeutikum (Alofisel), das zur Behandlung von Morbus Crohn, einer schwerwiegenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, dient. Die aktive Substanz von Alofisel besteht aus Stammzellen, die aus dem Fettgewebe von Spenderindividuen isoliert und in vitro vermehrt worden sind.

Diesen spärlichen Erfolgen stehen die mittlerweile etablierten Therapien mit hämatopoetischen (blutbildenden) Stammzellen gegenüber. Sie werden aus dem Knochenmark gewonnen und seit Langem an vielen Kliniken zur Behandlung bestimmter Leukämien und Lymphome eingesetzt, so auch beim Multiplen Myelom, einer Krebserkrankung des blutbildenden Knochenmarks.

## ATMPs – Advanced Therapy Medicinal Products

Somatische Zelltherapeutika, die für ihren Einsatz im Körper wesentlich manipuliert (substantially manipulated) worden sind – beispielsweise durch ihre Vermehrung in Zellkultur wie bei Holoclar oder Alofisel – werden als ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Products) bezeichnet, ins Deutsche übersetzt etwa: „Arzneimittel für neuartige Therapien“. Als nationale Aufsichtsbehörde für ATMPs fungiert das Paul-Ehrlich-Institut

(PEI), die europäische Zulassungsstelle ist das Committee for Advanced Therapies (CAT) der EMA. Nach deren Definition umfasst diese Kategorie auch alle Gentherapeutika sowie biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (Tissue-engineered Products), wie zum Beispiel in Zellkultur gewachsene Hautzellen für die Transplantation bei schweren Verbrennungen.

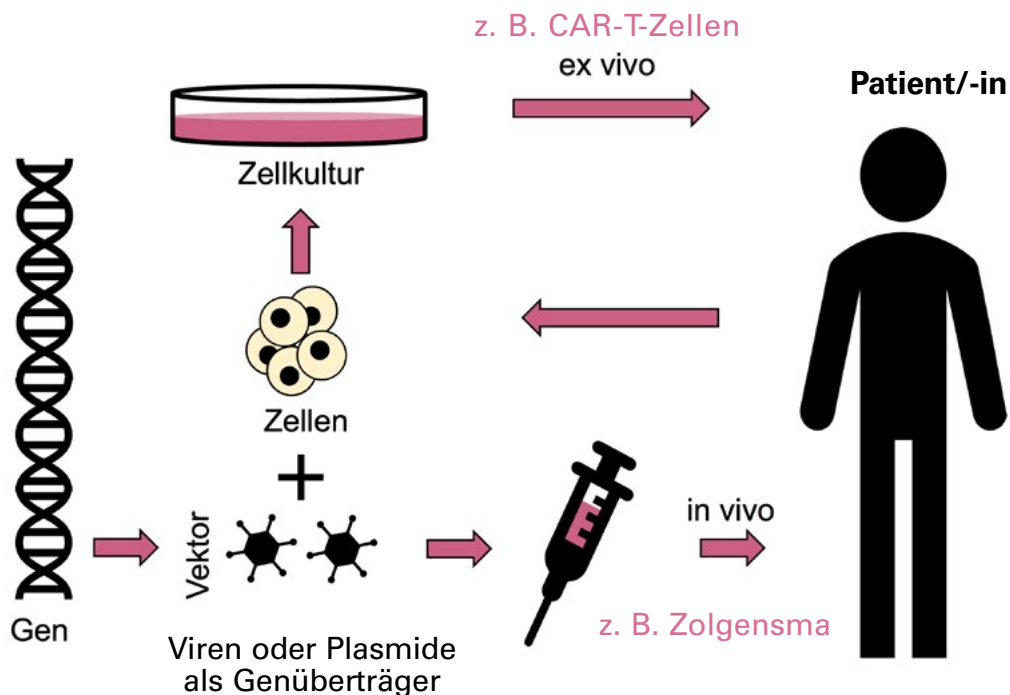
Normale Hauttransplantate für die Behandlung bei Verbrennungen gelten dagegen nicht als ATMPs. Auch Knochenmarktransplantationen mit hämatopoetischen Stammzellen sind keine ATMPs, sofern sie nicht substanziiell manipuliert worden sind (siehe Schema Seite 7). Impfstoffe werden ebenfalls nicht den ATMPs zugerechnet, auch nicht rekombinante Virus- oder DNA-/RNA-Vakzine gegen Infektionskrankheiten, wie sie in der Covid-19-Pandemie breite Anwendung erfahren. Ihr Wirkmechanismus ist auf den Krankheitserreger zugeschnitten, und menschliches Erbgut wird dabei nicht verändert. Wenn ein rekombinanter Impfstoff aber für eine wesentlich andere Funktion eingesetzt werden soll als die, für die er ursprünglich entwickelt worden ist (beispielsweise anstatt für eine Immunisierung zur Behandlung einer Krebskrankheit), müsste er als ATMP klassifiziert werden.

## Gentherapeutika

Das erste in Europa zugelassene Gentherapeutikum war 2012 Glybera zur Behandlung eines familiären (das heißt erblichen) Mangels an Lipoproteinlipase (LPL). Wenn das Gen für dieses Enzym ausfällt, kann das Blut der Patientinnen und Patienten mit Fett überschwemmt werden; schwerste Stoffwechselstörungen und Schädigungen von Bauchspeicheldrüse und Leber sind die Folge. Glybera benutzt ein verändertes adeno-assoziiertes Virus als Vektor oder Genfähre, um ein intaktes LPL-Gen in den Körper des oder der Erkrankten zu schleusen. Der Jubel, dass mit der Zulassung von Glybera der Durchbruch in einer Zukunftstechnologie der Medizin gelungen sei, verhallte jedoch rasch. Die Behandlung mit Glybera zeigte nur begrenzte Wirksamkeit, und sie war sehr teuer. Zudem ist erbliche LPL-Defizienz äußerst selten – nur etwa eine von einer Million Personen in Europa sind davon betroffen. Am Ende gab es außerhalb der Klinischen Studie nur eine einzige zahlende Patientin in Deutschland; die Behandlung kostete fast 1 Mio. Euro. 2017 wurde Glybera wieder vom Markt genommen.

Nach Angaben des PEI sind inzwischen zehn weitere Gentherapeutika in Europa zugelassen. Das heißt aber nicht, dass sie auch verfügbar sind. So wurde Skysona nach erfolglosen Kostenverhandlungen mit den Krankenkassen im September 2021 nur drei Monate nach der Zulassung vom US-Hersteller bluebird bio wieder vom Markt genommen. Diese Gentherapie dient der Behandlung einer seltenen Stoffwechselkrankheit bei Kindern, der zerebralen Adrenolekodystrophie, die aufgrund eines Gendefekts zu Schäden im zentralen Nervensystem und meist zu frühem Tod führt. Skysonas Wirksamkeit beruht auf





*In-vivo- und Ex-vivo-Gentherapeutika am Beispiel von Zolgensma bzw. CAR-T-Zellen. Abbildung: Dr. Ernst-Dieter Jarasch (Schema in Anlehnung an: Karin Hogedorn & Heather Main 2020; <https://atmpsweden.se>; Grafische Umsetzung: Jana Friedl / BIOPRO Baden-Württemberg)*

dem Einbau einer funktionstüchtigen Kopie des defekten Gens in die Blutstammzellen mithilfe eines viralen Vektors.

Auch mit Zynteglo, der ersten zugelassenen Gentherapie für Kinder und Jugendliche mit der Erbkrankheit  $\beta$ -Thalassämie, will sich bluebird bio vom europäischen Markt zurückziehen, weil der pro Behandlung geforderte Preis von fast 1,6 Mio. Euro von den Kassen nicht übernommen wird. Bei Thalassämien kann der rote Blutfarbstoff Hämoglobin nicht richtig gebildet werden, sodass es zu Sauerstoffarmut im Blut und – mit dem Abbau der defekten Erythrozyten – zu einer krankhaften Anreicherung von Eisen kommt. Die Krankenkassen argumentieren nun, dass es schon bisher eine Behandlung gäbe, die zur Heilung von Thalassämie führen könne – nämlich die Knochenmarktransplantation, eine allogene Transplantation unveränderter Blutstammzellen. Sie kostet nur einen Bruchteil einer Therapie mit Zynteglo, bei der es sich um eine autologe Transplantation von ex vivo (das heißt außerhalb des Körpers) veränderten Blutstammzellen handelt, in die mithilfe eines viralen Vektors eine intakte Variante des defekten Hämoglobingens eingeschleust worden ist.

Prof. Dr. med. Andreas Kulozik vom Universitätsklinikum Heidelberg, der eine erfolgreiche Klinische Studie mit Zynteglo im Vorfeld der Zulassung durchgeführt hatte, betont aber, dass die Gentherapie nur für eine kleine Gruppe von  $\beta$ -Thalassämie-Erkrankten mit genau definiertem Krankheitsbild indiziert ist, für die kein geeigneter verwandter

Stammzellspender oder -spenderin zur Verfügung steht. Rund die Hälfte aller an  $\beta$ -Thalassämie leidenden Kinder und Jugendlichen können einen solchen passenden Spender oder eine Spenderin nicht finden. Wie bluebird bio mitteilt, sucht das Unternehmen jetzt einen Partner, der die Vermarktung der Gentherapien Zynteglo und Skysona übernimmt. Es besteht also noch Hoffnung, dass sie in Europa erhalten bleiben.

Als Gründe für die exorbitanten Kosten von Gentherapien werden neben dem hochkomplexen Behandlungsverlauf und der kostspieligen Herstellung der Genfähren das auf jede Patientin und jeden Patienten individuell zugeschnittene Verfahren, niedrige Patientenzahlen, aufwändige und lange Studien und hohe Sicherheitsauflagen angeführt. Als teuerstes Medikament aller Zeiten gilt derzeit mit Kosten von über 2,2 Mio. Euro Zolgensma, eine In-vivo-Genersatztherapie gegen spinale Muskelatrophie. Diese Erbkrankheit führt schon bei Kleinkindern wegen Muskelschwund zum Tod oder zu schwersten Behinderungen. Ursache ist ein Gendefekt, der die Motoneuronen im Rückenmark schädigt. Zolgensma, das jetzt vom Schweizer Pharmagiganten Novartis vertrieben wird, ist seit 2020 in Deutschland verfügbar, und allein am Universitätsklinikum Heidelberg wurden bislang 19 Kinder mit dem Arzneimittel behandelt.

### CAR-T-Zelltherapie

Novartis hatte im August 2018 auch die europäische Marktzulassung für seine CAR-T-Zelltherapie Kymriah zur

Behandlung von bestimmten Blutkrebsarten (akute lymphoblastische B-Zell-Leukämien und B-Zell-Lymphome) erhalten. CAR-T-Zellen sind autologe Immunzellen (T-Lymphozyten), die von Krebspatientinnen und -patienten gewonnen und ex vivo gentechnisch hergestellt werden. Dabei werden sie mit einem künstlichen Rezeptor für ein bestimmtes Krebsantigen verbunden, dem chimären Antigenrezeptor (CAR). Mithilfe dieses Rezeptors können die wieder in die Erkrankten transplantierten CAR-T-Zellen die Krebszellen aufspüren und zerstören. Trotz ihres Namens wird die CAR-T-Zelltherapie meist als Gentherapie klassifiziert, doch mit gleicher Berechtigung kann man sie auch als Immuntherapie bezeichnen. (Bei solchen neuartigen Technologien überschneiden sich oft die Definitionen, und am besten bezeichnet man sie einfach als ATMP.)

Die CAR-T-Zelltherapien haben sich, obwohl sie oft mit schweren Nebenwirkungen verbunden sind, zum heißesten Thema aller Advanced Therapy Medicinal Products entwickelt; es gibt Hunderte Klinische Studien bei Krebserkrankungen, die anders nicht mehr zu therapieren waren. Mehrere biopharmazeutische Unternehmen haben für ihre CAR-T-Zelltherapien bereits Zulassungen erhalten – alle bisher für verschiedene hämatologische und lymphatische Krebsformen. In jüngster Zeit gibt es jedoch vielversprechende modifizierte Ansätze, auch solide Tumoren wie Prostata- und Pankreaskarzinome oder Lungenkrebs mit dieser Technologie zu behandeln. Für die Entwicklung in der Onkologie und die Krebsbekämpfung sind CAR-T-Zelltherapien einer der großen Hoffnungsträger.

### Modulare „Minifabriken“ für die dezentrale Produktion

So wollen Forschende des Fraunhofer-Instituts für Produktionstechnik und Automatisierung IPA in Stuttgart, des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) und des NMI Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Instituts in Reutlingen im SolidCAR-T-Projekt CAR-T-Zellen gegen solide Tumoren generieren und deren Produktion mithilfe von „Minifabriken“ automatisiert und somit deutlich kostengünstiger direkt vor Ort in der Klinik ermöglichen.

### Individuell und aufwendig

Die Herstellung von CAR-T-Zellen ist aktuell stark manuell geprägt und durchläuft ein aufwendiges Verfahren: Körpereigene T-Lymphozyten werden den Erkrankten mittels Leukapherese (Abtrennung der weißen Blutkörperchen) entnommen, im Labor mithilfe von Lentiviren gentechnisch so verändert, dass sie den CAR auf der Oberfläche bilden, und nach ihrer Vermehrung den Patientinnen und Patienten wieder zurückgegeben.

Eine der größten Herausforderungen im ATMP-Bereich sind die Qualitätsanforderungen an die Gen- und Zelltherapeutika und die damit verbundene Beschränkung der Entwicklung und Herstellung auf wenige Produktionszentren. Dies und die oft

sehr langen Entwicklungszeiten und großen Entwicklungsrisiken sowie die aufwendigen Klinischen Studien führen zu sehr hohen Behandlungskosten – eine einzelne Dosis liegt derzeit bei ca. 275.000 Euro. Aus diesem Grund stehen die Therapien bislang nicht breitflächig zur Verfügung. Aufgrund der hohen Qualitätsanforderungen und der Abhängigkeit von einer produktspezifischen Herstellungserlaubnis gibt es für ATMPs bisher noch keine standardisierten Herstellungsverfahren, die die Produktionskosten erheblich senken würden.

Ein interdisziplinäres Konsortium aus dem Fraunhofer IPA, dem UKT und dem NMI will anhand einer ausgewählten Indikation, dem Gallengangkarzinom, die gesamte Entwicklungskette eines ATMPs abbilden: von der Herstellung der viralen Vektoren über die Prozessentwicklung und die Automatisierung des Herstellungsprozesses bis hin zu neuen In-vitro-Testverfahren für den Wirksamkeitsnachweis der produzierten Therapeutika sowie der Inline-Qualitätskontrolle. „Die Personalisierte Medizin erfordert neue Produktionsweisen. Wir glauben, es ist viel besser, wenn man dort produziert, wo auch die Patienten sind; nämlich dezentral in der Klinik“, erläutert Andreas Traube, Leiter der Abteilung Laborautomatisierung und Bioproduktionstechnik am Fraunhofer IPA und verantwortlich für die Automatisierung eines Teilprozesses im Projekt. Aus diesem Grund sollen in dem vom Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Tourismus Baden-Württemberg im Rahmen des Forums Gesundheitsstandort BW geförderten SolidCAR-T-Projekt modular skalierbare Produktionseinheiten, sozusagen „Minifabriken“, entwickelt werden, die CAR-T-Zellen in einem standardisierten und automatisierten Prozess mit hoher Qualität vor Ort herstellen können. Die Produktion des Therapeutikums wird damit technologiebasierter und breiter verfügbar und kann an den lokalen Bedarf angepasst werden.

Die zentrale Komponente der „Minifabriken“ sind normierte Kassetten, in die die T-Lymphozyten direkt von der Leukapherese gelangen. In ihnen durchlaufen die Zellen die unterschiedlichen Stationen des Produktionsprozesses. Jede Kassette enthält Biokammern, in denen abhängig vom Produktionsschritt jeweils andere Bedingungen herrschen. Denn: „Für die Transduktion mit Lentiviren bestehen andere Anforderungen an die Zellumgebung als während der Expansionsphase, in der sich die Zellen vermehren“, führt Sarah Kleine-Wechelmann aus, die zusammen mit Traube das Projekt am Fraunhofer IPA koordiniert. Durch normierte sterile Anschlüsse wird höchste hygienische Sicherheit gewährleistet. „Da die einzelnen Systeme geschlossen sind, werden wir geringere Anforderungen an den Standort haben und deshalb in einer niedrigeren Reinraumklasse produzieren können, was Aufwand und Kosten enorm reduziert.“ Des Weiteren ermöglicht der modulare Aufbau die Skalierbarkeit und Anpassbarkeit

## BIOPRO-Kommentar zum Thema Gen- und Zelltherapie

Wenn man im Bereich Gen- und Zelltherapie die Diskussionen mitverfolgt, so fallen unter anderem die unglaublich hohen Kosten pro Therapie auf. So sind Beträge von über 500.000 Euro keine Seltenheit. In Deutschland wurden daher in der Vergangenheit zahlreiche Therapien nicht von den Krankenkassen übernommen, und somit haben sich verschiedene Anbieter aus dem deutschen Markt wieder zurückgezogen. Hier sind wir auf dem besten Weg in eine Zwei-Klassen-Versorgung: So könnten in Zukunft bestimmte Therapien in Deutschland nicht angeboten werden oder nur für die oberen Zehntausend zur Verfügung stehen.

Ferner ist der Forschungs- und Produktionsstandort Deutschland in Gefahr. Denn laut Verband der forschenden Pharmaunternehmen (vfa) liegt die Zahl der klinischen Gentherapie-Studien in Deutschland weit hinter den Studien in den USA und China. Ursächlich hierfür sei u. a. die Translation, die in Deutschland wesentlich länger dauere als anderswo. Außerdem fehle in Deutschland ein dediziertes Zentrum für Gen- und Zelltherapien für die erforderliche Infrastruktur und Vernetzung.

und ebnet damit den Weg für die parallele Verarbeitung verschiedener Produktklassen in einer Infrastruktur.

### CAR-T-Zellen gegen solide Gallengangtumoren

Das UKT hat ein hohes Renommee im Bereich der Herstellung und Nutzung zellulärer Therapien. Im Rahmen des Projekts SolidCAR-T arbeitet die Arbeitsgruppe von Dr. Christian Seitz, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, zusammen mit dem Fachbereich Innere Medizin I unter der Leitung von Prof. Dr. Nisar Malek an der Etablierung und Optimierung der Herstellungsprozesse von CAR-T-Zellen zur Behandlung des Gallengangkarzinoms. Im Gegensatz zu B-Zell-Tumoren handelt es sich hierbei um solide Gewebetumoren, die meist relativ spät im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden und dann nur noch schwer behandelbar sind.

Die Kernaufgabe des NMI unter Leitung von Prof. Dr. Katja Schenke-Layland besteht in der Qualitätssicherung der Zellprodukte. Darüber hinaus wird mithilfe von patientenabgeleiteten Tumormodellen in Kombination mit Organ-on-a-Chip-Systemen im Labormodell nachgebildet, was in Patientinnen und Patienten passiert. Das unterstützt einerseits die Qualitätssicherung und kann zudem Voraussagen über die Wirksamkeit der Zellprodukte treffen, noch bevor die Erkrankten das Präparat bekommen. „Das SolidCAR-T-Projekt

In Deutschland und auch in Baden-Württemberg gibt es daher noch einiges an Aufholbedarf. Inspiration können wir uns in Großbritannien holen, wo Rentschler Biopharma im Februar 2021 die Errichtung einer Produktionsanlage für neuartige Therapien am Standort von Cell and Gene Therapy Catapult in Stevenage bekanntgab.

Dass wir in Baden-Württemberg aber ebenso ein guter Produktionsstandort für Pharmazeutika sein können, zeigt die Ende 2021 angelaufene Produktion des COVID-19-Medikaments Paxlovid in Freiburg. Und auch bei der Optimierung von Kosten und Zeit in der Produktion gibt es Licht am Horizont, zum Beispiel mit dem im Forum Gesundheitsstandort Baden-Württemberg geförderten Projekts SolidCAR-T, in dem das Fraunhofer IPA, das Universitätsklinikum Tübingen und das NMI gemeinsam an der Automatisierung der CAR-T-Zellproduktion arbeiten. Damit könnten die Kosten für die Herstellung von zellbasierten Immuntherapien um bis zu 30 Prozent gesenkt und der Durchsatz deutlich erhöht werden, sodass in Zukunft mehr Patientinnen und Patienten von den neuartigen Therapien profitieren können.

Herzlichst,  
Ihr Prof. Dr. Ralf Kindervater

ist die Chance für eine Weiterentwicklung der Präzisionsmedizin“, betont die Wissenschaftlerin.

Die parallele Entwicklung von Herstellungsprozess und Produktionsmaschinerie innerhalb eines Produktionssystems bildet dabei den Kern des mit 4 Mio. Euro unterstützten SolidCAR-T-Projekts.

### Prozessmonitoring verbessert Qualitätssicherung

Eine weitere Besonderheit im Vergleich zum derzeitigen Verfahren wird das kontinuierliche Monitoring der einzelnen Schritte sein, das eine Anpassung der Prozessparameter an die Bedürfnisse der Zellen ermöglicht und somit die Qualität verbessert. „Unser großes Ziel ist es, die Produktionseinheiten bei gleichbleibender Qualität problemlos an neue Standorte transferieren und auf andere Zellsysteme übertragen zu können“, beschreibt Traube das Zukunftsszenario. „Dafür ist das Parametermonitoring eine wichtige Voraussetzung.“ SolidCAR-T soll zudem den Grundstein für ein Landeszentrum zur Produktion individualisierter Zelltherapeutika legen, das langfristig den Technologietransfer zu Industriepartnern ermöglicht. Da nach derzeitiger Annahme etwa jeder zehnte Krebspatient bzw. -patientin für eine Personalisierte Arzneimitteltherapie infrage kommt, besteht großer Bedarf an Produktionskapazitäten, um bezahlbare Produkte herstellen zu können.

Dr. Ernst-Dieter Jarasch / Dr. Ruth Menßen-Franz



Eine stabile Angina pectoris lässt sich häufig nicht mit einem EKG erkennen. Copyright: Jair Lázaro / Unsplash

## MicroRNA

# Herzinfarkt-Diagnose: Schnell und eindeutig dank Künstlicher Intelligenz

Kommt man mit Schmerzen in der Brust in die Notaufnahme, ist schnelles Handeln gefragt, um einen Herzinfarkt auszuschließen oder die überlebenswichtige Therapie einzuleiten. Dies ist allerdings trotz vieler Fortschritte noch nicht optimal: Tests können Stunden dauern oder falsch-positiv sein. Forschende am Heidelberger Universitätsklinikum haben nun mit KI einen Ansatz dargestellt, in dem MicroRNAs einer Blutprobe die spezifische Diagnose „akutes Koronarsyndrom“ stellen können.

Beklemmungen oder Schmerzen in der Herzgegend können vielfältige Ursachen haben. Sie können beispielsweise durch Erkrankungen von Wirbelsäule, Magen-Darm-Trakt oder Lunge ausgelöst werden, aber auch Anzeichen für eine Durchblutungsstörung des Herzens sein – einen Herzinfarkt oder dessen Vorstufe, instabile Angina pectoris, akutes Koronarsyndrom (ACS) genannt.

## Herzinfarkt-Diagnostik kann dauern und ist nicht immer eindeutig

Um einen Herzinfarkt oder seine Vorstufe zu diagnostizieren, besteht das gängige Verfahren für Betroffene, die mit solchen Beschwerden in die Notaufnahme kommen, zunächst in einer Elektrokardiografie (EKG), aber auch in der Analyse des Biomarkers Troponin im Blut. Dieser Marker spielt eine wichtige Rolle bei den gesunden Abläufen der Herzmuskelkontraktion und wird bei einer Schädigung des Organs vermehrt ins Blut ausgeschüttet. Hier kann die Konzentration innerhalb kurzer Zeit mithilfe hochsensitiver Testsysteme gemessen werden. Die Troponin-Bestimmung gilt deshalb bis heute als labordiagnostischer Goldstandard zur Untersuchung eines Herzinfarkts.

Probleme dabei sind allerdings, dass es dauern kann, bis das Troponin im Blut ansteigt, was die Diagnose verzögert, oder dass dieser Wert aus anderen Gründen erhöht ist und dass daher mehrere Blutentnahmen in Abständen benötigt werden, um eine Kinetik festzustellen. Zudem gibt es auch Fragestellungen, bei denen der Test an seine Grenzen stößt: Im Fall von ACS treten zwar herzinferkttypische Symptome auf, allerdings sind häufig weder EKG noch Troponinspiegel wegweisend. Unterzieht man die Erkrankten allerdings einer Katheteruntersuchung, kann sich bereits eine starke Verengung der Gefäße ergeben.

### **Rasch und sicher zum Ergebnis mit miRNA**

Deshalb haben Forschende am Universitätsklinikum Heidelberg schon vor Jahren damit begonnen, nach Alternativen zu suchen. Mit Erfolg: Die Medizinerin Dr. med. Elham Kayvanpour hat im Team von Prof. Dr. med. Benjamin Meder am Institut für Cardiomyopathien Heidelberg (ICH.) und der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Heidelberg mithilfe von KI einen Ansatz entwickelt, mit dem durch Konzentrationsbestimmung bestimmter MicroRNAs (miRNAs) ein akuter Herzinfarkt, insbesondere ACS, rasch und sicher erkannt werden kann.

„Schon lange interessiert sich unsere Arbeitsgruppe für diagnostische und prognostische Biomarker in der Kardiologie, bereits 2011 haben wir die Relevanz von MicroRNA in der Regulation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen erkannt und veröffentlicht“, berichtet Kayvanpour. „Damals haben wir eine genomweite Studie durchgeführt, die ergab, dass bei Patienten mit akutem Herzinfarkt im Vergleich zu Gesunden über 100 verschiedene MicroRNAs fehlreguliert sind, sodass wir vermuteten, dass dieser RNA-Typus ein wertvoller neuer Biomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen sein könnte.“

### **Neuronale Netze berechnen Wahrscheinlichkeit für akutes Koronarsyndrom**

Daraufhin begannen die Forschenden, die miRNA-Typisierung als Alternative zur Troponin-Bestimmung zu entwickeln. „Wir haben rund 2.500 miRNAs untersucht sowie klinische Parameter dokumentiert und in Zusammenhang gesetzt“, erklärt die Kardiologin. „Aber wir haben schnell gemerkt, dass diese Daten nicht mehr mit normalen statistischen Verfahren zu verarbeiten waren. Deshalb kamen wir auf die Idee, die Komplexität der MicroRNA mithilfe von KI zu untersuchen und abzubilden. Und haben eine eigene Methode entwickelt, um zu einer KI-gestützten Diagnose zu kommen. Die neuronalen Netze, die der KI zugrunde liegen, berechnen mit Daten der entsprechenden miRNA-Gruppe, ob ein akutes Koronarsyndrom vorliegt.“

M. Sc. David Lehmann, KI-Experte des Instituts, ergänzt: „Für unsere Untersuchungen wurde ein Datensatz aus klinischen

Parametern mit dem Input aus miRNA-Konzentrationen im neuronalen Netz so lange trainiert und die Gewichtung angepasst, bis alles mit der realen Diagnose übereinstimmte.“

### **Nukleinsäure-Biomarker als Test am Patientenbett**

Die miRNAs sind dank moderner Labormethoden einfach und zuverlässig zu analysieren. „Noch bis vor Kurzem konnte man diese nur per PCR einzeln messen und nicht so viele Untersuchungen auf einmal machen“, sagt Kayvanpour. „Heute analysieren wir viele Proben parallel auf Microarrays oder nutzen NGS (Next-Generation Sequencing). Durch NGS können wir auch schon sehr feine Sequenzunterschiede auseinanderhalten und würden sogar viele neue Typen entdecken können. Dank der Hochdurchsatztechnologien kann man nun ganze Transkriptome von Patienten untersuchen.“

Aus den Untersuchungen der Forschenden ergaben sich vor allem zwei zukünftig konkret nutzbare Ergebnisse: Zum einen konnten 34 miRNAs aus der Literatur und eigenen Arbeiten validiert werden, die eindeutig mit einem Herzinfarkt assoziiert waren. Zum anderen ergaben sich zehn miRNAs, die sich in Kombination besonders gut als kardiovaskuläre Biomarker für ACS eignen. „Ziel wäre, diese einmal als Bedside-Test anwenden zu können. Davon sind wir im Moment noch ein Stück weg“, so Kayvanpour. „Aber wir hoffen, dass die miRNAs in Kombination mit Troponin die Spezifität erhöhen und die Zeit zur Diagnose von ACS verkürzen können, denn wir brauchen nur eine einzige Probe statt sequenzieller Blutentnahmen.“ Die Heidelberger Studie ist eine der Ersten, die KI dazu nutzt, um miRNA-Profile zur Diagnose von Herz-Kreislauf-Erkrankungen auszuwerten.

### **Wie geht es weiter?**

In den nächsten Wochen und Monaten wird man damit beschäftigt sein, die miRNA zur Differenzialdiagnose zu nutzen. „Mit den Troponin-Tests könnte auch jemand auffällig sein, der gerade eben einen Marathon gelaufen ist, und auch andere Erkrankungen können oft nicht gut genug unterschieden werden“, so die Ärztin. „Die miRNA-Analyse kann uns aber auch in solchen Fällen frühe und eindeutige Ergebnisse bringen. Diesen Marker nun zu etablieren, daran müssen wir noch arbeiten und natürlich prüfen, wie wir die Tests zu den Patienten bringen können.“

Auch am KI-Aspekt der Analysen wird noch weiter gefeilt: „Wir möchten anderen Ärzten die Möglichkeit geben, unsere KI zu nutzen“, berichtet Lehmann. „Und wir wollen den Ansatz auch zur Diagnose anderer Herzerkrankungen etablieren; außerdem als Werkzeug zur Prognose einer Erkrankung, oder um eine medikamentöse Therapie anzupassen.“

Dr. Petra Neis-Beeckmann



In einer mikrofluidischen Kunststoffdisk wird die Hautprobe vollautomatisch analysiert. Copyright: Dermagnostix GmbH

### Mikrofluidische Systeme

## Dermagnostix entwickelt molekulare Diagnostiktests für Hautkrankheiten

Einen Schnelltest zur Unterscheidung von Schuppenflechte und Ekzemen hat die Dermagnostix GmbH entwickelt. Er befindet sich aktuell in der Präklinischen Prüfung, die Markteinführung ist für 2023 geplant. Das aus der Hahn-Schickard-Gesellschaft Freiburg, dem Helmholtz Zentrum München und der Technischen Universität München ausgegründete Start-up arbeitet bereits an zwei weiteren dermatologischen Tests. Zentrifugale Mikrofluidik heißt die Technologie, auf der die Tests basieren.

„Ein Drittel der Bevölkerung weltweit leidet an mindestens einer Hauterkrankung“, sagt Dr. Natalie Garzorz-Stark, Geschäftsführerin und Mitgründerin der Dermagnostix. „Besonders häufig werden Schuppenflechte oder Ekzeme wie Neurodermitis diagnostiziert.“ Schuppenflechte und Ekzeme gehören zu den entzündlichen, nicht ansteckenden, meist chronischen Hautkrankheiten. Das Erscheinungsbild kann sehr ähnlich sein, was eine eindeutige Diagnose oft schwierig macht. „Ungefähr zehn Prozent aller Patienten mit Schuppenflechte oder Ekzemen erhalten die falsche Diagnose und folglich häufig die falsche Therapie“, erklärt Garzorz-Stark.

Dabei wurden in den letzten Jahrzehnten gut wirksame Therapien entwickelt. Die Diagnosemethoden sind aber gleich geblieben: Die Dermatologin oder der Dermatologe begutachtet die betroffene Stelle visuell, tastet sie ab und mikroskopiert gegebenenfalls eine Hautprobe. Falsch therapiert, verschlimmert sich die Erkrankung häufig, die Patientinnen und Patienten leiden, und das Gesundheitssystem wird unnötig finanziell belastet,

denn eine Therapie mit modernen Arzneistoffen kostet pro Patient/-in und Jahr über 20.000 Euro. „Wir haben erkannt, dass die modernen Therapien eine moderne Diagnose erfordern, und einen Test entwickelt, mit dem Schuppenflechte und Ekzeme eindeutig diagnostiziert werden können“, beschreibt Garzorz-Stark.

### **Miniaturisierter Laborablauf wird durch Drehung gesteuert**

Bei dem Test wird eine Hautprobe auf bestimmte Biomarker untersucht. Denn die Dermatologin und ihr Team konnten im Erbgut zwei Gene identifizieren, die bei den beiden Hautkrankheiten in einem jeweils charakteristischen Verhältnis aktiv sind. Nachgewiesen wird dies in einer Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). Das Testsystem besteht aus einem Analysegerät und einer CD-förmigen Kunststoffdisk. Diese sogenannte LabDisk enthält alle für die Analyse nötigen Reagenzien. Die Hautprobe wird in die Disk gegeben. Diese wird im Analysegerät mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten bei verschiedenen Temperaturen gedreht. Durch die so entstehenden zentrifugalen Kräfte wird ein miniaturisierter Laborablauf gesteuert: In feinen Kanälen und kleinen Kammern werden Flüssigkeiten transportiert, gemischt und aufgeteilt. Zentrifugale Mikrofluidik heißt diese Technologie. Nach 60 bis 90 Minuten liegt das Ergebnis vor.

Der Test basiert auf der LabDisk-Plattform der Hahn-Schickard-Gesellschaft in Freiburg, einem gemeinnützigen Forschungsinstitut im Bereich der Mikrosystemtechnik, das Grundlagenforschung aus der Universität in die Anwendung bringt. „Die LabDisk-Technologie ist das Ergebnis jahrzehntelanger Entwicklung im Bereich der zentrifugalen Mikrofluidik, zunächst an der Universität Freiburg, und dann bei Hahn-Schickard“, erläutert Dr. Ing. Katharina Dormanns, technische Leiterin bei Dermagnostix. Die Plattform kann an unterschiedliche analytische und diagnostische Fragestellungen angepasst werden. Die Bionikerin und promovierte Maschinenbauingenieurin ist fasziniert von der zentrifugalen Mikrofluidik. Von 2016 an war sie Gruppenleiterin im Bereich LabDisk-Technologie bei Hahn-Schickard, bis sie im Jahr 2021 mit Garzorz-Stark und weiteren Kolleginnen und Kollegen von der Technischen Universität München (TUM) und dem Helmholtz Zentrum München Dermagnostix ausgründete. Das Unternehmen sitzt in Friedberg bei Augsburg, geforscht und entwickelt wird in Freiburg. „Unser Vorhaben ist, wissenschaftliche Erkenntnisse für die Patienten als zertifizierte Diagnostika verfügbar zu machen. Mit der LabDisk-Plattform haben wir dafür die ideale Plattform identifiziert“, sagt Garzorz-Stark, die zuvor an der TUM im Bereich der translationalen Dermatoimmunologie forschte.

### **Schnelltest soll 2023 auf den Markt kommen**

Ein Funktionsmodell des Players und der Disk sind fertig, die Klinischen Studien sollen 2022 starten. Nach erfolgreicher Zertifizierung plant Dermagnostix, den Schnelltest 2023 auf den Markt zu bringen. Kunden sind Kliniken, Labore und Arztpraxen, aber auch pharmazeutische Firmen, die den Test bei der Entwicklung von Medikamenten einsetzen. „Wir haben auch eine Kooperation mit der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. Der Test wird im Rahmen eines Forschungsprojekts mit 120 Euro vergütet“, hebt Garzorz-Stark hervor. Dies sei ein großer Meilenstein mit Blick auf eine spätere Vergütung durch die gesetzlichen Krankenversicherungen.

Dermagnostix hält exklusive Lizenzen des Patents zur Markerkombination des Tests, außerdem 13 weitere Patente zur Mikrofluidik, die zur Umsetzung des Tests als Schnelltest nötig sind. Das Unternehmen konzentriert sich auf die Entwicklung von Tests, die mikrofluidische Umsetzung, das Qualitätsmanagement und die Durchführung Klinischer Studien. Die Analysegeräte, Disks und Reagenzien werden zugeliefert. Die Geräte werden mit einer niedrigen Gewinnmarge verkauft oder können geleast werden, der Umsatz wird in erster Linie über die Disks erzielt. Das Start-up hat bereits einige Preise bekommen: Es belegte etwa den 2. Platz beim CyberOne Hightech-Award, gewann alle drei Phasen beim Science-for-Life-Wettbewerb und wurde unter die Top-50-Start-ups Deutschlands gewählt. 2,7 Mio. Euro kompetitive Drittmittel hat es bisher eingeworben. Um bis zum geplanten Break-even-Point im Jahr 2026 liquide zu bleiben, benötigt es weitere zweistellige Millionenbeträge. Zwei Hauptinvestoren sind bereits gefunden.

### **Schnelltests für schwarzen Hautkrebs und Hautlymphome**

Dermagnostix arbeitet schon an weiteren Produkten: In einem zweiten Schnelltest sollen alle therapierelevanten Tumormutationen des schwarzen Hautkrebs sowie Prognosemarker untersucht werden können. Ein weiterer Test bezieht sich auf Hautlymphome – bösartige Tumoren, die durch entartete Immunzellen unter der Haut entstehen. Die Erkrankung ist im Frühstadium heilbar, aber zu diesem Zeitpunkt häufig nicht von gutartigen entzündlichen Hauterkrankungen zu unterscheiden. Der Test soll dies ermöglichen. „Uns treibt an, Patienten innovative Tests zu bieten, mit deren Hilfe Diagnosen präzise gestellt werden können, aber auch eine Vorhersage des Therapieansprechens möglich wird“, erklärt Garzorz-Stark. „Die Molekulardiagnostik ist der Schlüssel für Personalisierte Medizin in der Dermatologie, und als Dermagnostix möchten wir hier Vorreiter sein.“

Nadine Fritschka



Über ein riesiges Stroh-Förderband gelangen die Ballen direkt vom Lagerplatz in die Produktion. Copyright: Essity / Tröster

## Pflanzenreststoffe

# Strohzellstoff: Aus landwirtschaftlichen Resten wird Hygienepapier

Zu Gold spinnen kann man Stroh zwar noch nicht, dafür macht man in Mannheim etwas anderes, äußerst Wertvolles daraus: Essity ist das erste und bislang einzige Unternehmen in Europa, das Toilettenpapier und Küchenrollen aus Weizenstroh in einer neuen Zellstofffabrik herstellen kann. Vom kommenden Jahr an sollen diese nachhaltigen Hygieneprodukte in den Supermarktregalen zu finden sein.

Nicht erst seit der Corona-Pandemie wissen wir, welche große Rolle Papier für die tägliche Hygiene spielt: Jede/-r von uns verbraucht durchschnittlich pro Jahr fast 20 kg davon. Der Anteil an Altpapier in Toilettenpapier, Küchentüchern, Papiertaschentüchern oder Servietten ist mit etwa 50 Prozent relativ groß. Die andere Hälfte besteht aus Frischholzfaser, die je nach Unternehmen aus dem Ausland bezogen werden.

## Suche nach alternativen Fasern führt in die USA

Am Standort Mannheim des schwedischen Hygiene- und Gesundheitsunternehmens Essity hat man sich jetzt nach weiteren Möglichkeiten umgesehen. „Essity setzt heute schon ausschließlich nachhaltige Fasern ein, entweder Recyclingfasern oder zertifizierte Frischholzfaser aus nachhaltiger Forstwirtschaft. Darüber hinaus suchen wir ständig nach Alternativen, um unseren ökologischen Fußabdruck weiter zu verbessern. Dabei sind wir über eine kleine amerikanische Firma gestolpert, Sustainable Fiber Technologies, die ein Verfahren zur Herstellung von Zellstoff aus Weizenstroh entwickelt hat“,



berichtet Dr. Martin Wiens, Leiter der Strohzellstoff-Fabrik. „Das war ein völlig neues Konzept, das bei uns natürlich erst einmal ausführlich diskutiert werden musste. Immerhin steckt in einer solchen Innovation eine ganze Menge unternehmerisches Risiko. Wir sind aber von dem neuen Verfahren absolut überzeugt und haben deshalb eine Lizenz abgeschlossen, die uns die exklusiven Nutzungsrechte für Europa sichert – ein großer Vorteil gegenüber unseren Wettbewerbern.“ Ein weiteres Plus des Verfahrens: Es benötigt weniger Wasser und Energie als die herkömmliche Zellstoffproduktion.

Seither wird in Mannheim, an Essitys größtem europäischem Produktionsstandort, viel geplant, gebaut, getüftelt und entwickelt. Bereits 1884 als Zellstofffabrik Waldhof gegründet, kann das Traditionsunternehmen auf einen großen Erfahrungsschatz in der Zellstoffproduktion zurückgreifen. Aktuell werden hier 283.000 t Zellstoff aus zertifizierten Frischholzfasern und Holzresten hergestellt und zu Taschen-, Haushalts- und Papierhandtüchern sowie Toilettenpapier und Servietten verarbeitet. Seit Oktober 2021 kommen zusätzlich auch noch 35.000 t Strohzellstoff dazu.

### **Neuartiger Zellstoff aus Weizenstroh als drittes Standbein**

Im neuen „Werk im Werk“, für das das Unternehmen 40 Mio. Euro investiert hat, werden auf 8.000 m<sup>2</sup> Anlagenfläche rund 70.000 t Weizenstroh zu einem neuartigen Zellstoff verarbeitet, der genauso weich, reißfest und saugstark sein soll, wie wir es von den herkömmlichen Produkten kennen.

Der Rohstoff für das neuartige Ökopapier stammt von Landwirten aus der Region: „Stroh ist ein Restprodukt, das nach der Getreideernte übrig bleibt. Nur das Weizenkorn wird zur Herstellung von Lebensmitteln genutzt, eine große Menge Strohhalme bleibt ungenutzt“, sagt der Experte. „Durch deren Verwendung können wir den Zukauf von holzbasierendem Zellstoff aus dem Ausland verringern, sodass Transportwege kürzer werden und der CO<sub>2</sub>-Ausstoß sinkt. Insgesamt hat Zellstoff aus Stroh einen um mindestens 20 Prozent geringeren ökologischen Fußabdruck als der aus Holz- oder Recyclingfasern.“

### **Aus Getreideabfall entsteht Hygienepapier, wie wir es gewohnt sind**

Ein weiterer Pluspunkt: Die Strohballen für Essity sind eine neue, verlässliche Einnahmequelle für die Landwirte: „Allerdings war es erst gar nicht so einfach, an große Strohmengen zu kommen, da es bei uns in Deutschland noch keinen wirklichen Strohmarkt gibt“, so Wiens. „Das Stroh wird nur ganz eng lokal gehandelt. Einkaufsnetzwerke existieren bisher nicht. Sie müssen erst aufgebaut werden. Eine externe Firma erledigt das für uns und organisiert den Einkauf. Unsere tägliche Versorgung muss sichergestellt werden, denn Stroh wird nur einmal pro Jahr geerntet, muss uns aber das ganze Jahr über zur Verfügung stehen.“

Deshalb gehört zur neuen Anlage auch ein 10.000 m<sup>2</sup> großes Strohlager, von wo aus die schweren Ballen über ein Förderband direkt in die Zellstoffproduktion transportiert werden. Bereits auf dem Förderband werden die Ballen entdrahtet, von Schmutz gereinigt und sortiert. Auf dem Weg zum neuen Zellstoff werden die Strohhalme zuerst gekocht, wobei die Zellstofffasern herausgelöst werden. Anschließend werden die Fasern in einem weiteren Schritt aufgehellt. „Man könnte zwar den typischen gelblichen Farbton von Stroh durchaus auch so belassen, aber die Kunden sind weiße Hygienepapierprodukte gewohnt, deshalb bleiben wir erst einmal dabei“, sagt Wiens. „Gbleicht wird komplett chlorfrei, mit Peroxid, ähnlich wie beim Haarfärben.“ Anschließend wird der weiße Zellstoff gereinigt. Der fertige Zellstoff wird im Zellstofflagerturm zwischengespeichert und kann in flüssiger Form über die mehr als 1 km lange Zufuhrleitung direkt zu den Papiermaschinen gepumpt werden.

### **Die Verpackung entsteht gleich auch noch dazu**

Als Nebenprodukt fällt unter anderem Lignin an. Das wertvolle Biopolymer wird natürlich nicht mit dem Abfall entsorgt, sondern konzentriert, und soll später als Rohstoff in andere Industriezweige geliefert werden. So kann es beispielsweise als Gerbstoff für Lederwaren oder als Bindemittel für Futter und Baustoffe zum Einsatz kommen. Außerdem kann es beigemischt zur Herstellung einer gelblichen Kunststoffolie dienen. „Eine Idee ist, diese Folie künftig einmal als Verpackung für unser Hygienepapier zu verwenden“, so der Leiter der Strohfabrik. „Zwar nicht gleich morgen, aber erste Versuche zeigen, dass dies möglich wäre.“

Die Akzeptanz der neuartigen Produkte bei Testkonsumenten war groß: „Natürlich lassen wir uns nicht auf solch ein Riesenprojekt ein ohne vorherige Konsumentenumfrage“, berichtet Wiens. „Die Resonanz auf die Produkte von unserer Testanlage war extrem gut, vor allem auch, was die Geschichte angeht, die wir zu erzählen haben: vom Abfallstoff aus der Getreideherstellung zum Alltagsprodukt.“

### **Zukünftig auch andere nachwachsende Quellen nutzen**

Im Jahr 2022 sollen die neuartigen Hygienepapiere auf den Markt kommen. Derzeit ist man dabei, die Marketingstrategie zu erarbeiten. Parallel hat die Strohzellstoff-Fabrik den Betrieb aufgenommen.

Grundsätzlich könne das Verfahren an alle Einjahrespflanzen angepasst werden, sagt Wiens. Man habe nur mit Weizenstroh begonnen, da mit rund 11 Mio. t pro Jahr das Angebot hier in Deutschland am größten ist. Zukünftig kann man aber auch andere Getreidearten einbeziehen.

Dr. Petra Neis-Beeckmann



Die im CELBICON-Projekt am Fraunhofer IGB entwickelte Demonstrationsanlage synthetisiert Ameisensäure aus atmosphärischem CO<sub>2</sub>.  
 Copyright: Fraunhofer IGB

## Klimaschonende Kreislaufwirtschaft CO<sub>2</sub> aus der Luft als Rohstoff für Chemikalien

Einem Fraunhofer-Team ist es gelungen, mittels aus der Luft adsorbiertem CO<sub>2</sub> einen Farbstoff herzustellen. Das Ziel: klima- und ressourcenschonende Kreislaufwirtschaft. Neben Chemikalien lassen sich auch Kraftstoffe kosteneffizient herstellen. Wie verläuft das technische Verfahren, und welche Chancen eröffnen sich?

Um dem Klimawandel entgegenzuwirken, werden Zukunftstechnologien zur Verwertung von CO<sub>2</sub> gesucht. Das Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB hat dazu gemeinsam mit Partnern aus Wissenschaft und Industrie im Rahmen des EU-Projekts „CELBICON“ ein bahnbrechendes

Verfahren entwickelt: Sie setzen das klimaschädliche CO<sub>2</sub> kosteneffizient in Chemikalien und Kraftstoffe um.

„Nationale und internationale Vereinbarungen zielen darauf ab, den Anteil erneuerbarer Energien am Energiemix rapide zu erhöhen und die CO<sub>2</sub>-Emissionen einzudämmen. Die Industrie steht unter Handlungsdruck“, erläutert Projektleiter Dr. Lénárd-István Csepei die Motivation zu neuen Lösungsansätzen. Durch den interdisziplinären Forschungsansatz konnte am Straubinger Standort des Fraunhofer IGB eine beispielhafte Prozesskette im Pilotmaßstab demonstriert werden.

### Innovativer Dreisprung

Das Ziel des IGB-Teams: die Entwicklung von innovativen CO<sub>2</sub>-to-Chemicals-Technologien, bei denen aus Kohlendioxid Zwischenprodukte wie Ameisensäure und Methanol hergestellt werden, die sie mithilfe von Bakterien durch Fermentation zu hochwertigen Chemikalien umwandeln.

„Wir haben mit unserem Projektpartner Climeworks eine Kollektoranlage errichtet, die nach dem Ansaugen der Luft CO<sub>2</sub>

an einem Filter bindet“, beschreibt Csepei den ersten Schritt der dreistufigen Prozesskette. Nachfolgend wird das Treibhausgas über elektrochemische Reaktionen zu einfachen C1-Intermediaten umgewandelt, beispielsweise Ameisensäure oder Methanol. „Für eine effiziente Konversion von CO<sub>2</sub> und hohe Produktausbeute haben wir zunächst im Labormaßstab verschiedene Katalysatoren gescreent und Parameter wie die Zusammensetzung der Elektrolyte optimiert“, ergänzt IGB-Wissenschaftlerin Dr. Luciana Vieira. Mit Erfolg: Das Fraunhofer-Team konnte unter Einsatz von zinnhaltigen Katalysatoren und phosphatbasierten Pufferelektrolyten die Prozesse optimieren und validieren.

Dann der entscheidende Punkt: „Die Herstellung dieser einfachen Verbindungen allein ist allerdings nur begrenzt wirtschaftlich attraktiv, unter anderem aufgrund der schwankenden Verfügbarkeit von regenerativ erzeugter elektrischer Energie, die für den elektrochemischen Prozess benötigt wird. Ein deutlicher wirtschaftlicher Mehrwert wird dann erreicht, wenn sich die einfachen Verbindungen kostengünstig in höherwertige Produkte umsetzen lassen“, erklärt Csepei den innovativen dritten Prozessschritt. Hauptakteure dabei: Bakterien.

### Elektrosynthese – eine Zwischenstation

Die mit regenerativem Strom betriebene Demonstratoranlage zur CO<sub>2</sub>-Umsetzung zu Ameisensäure am Fraunhofer IGB in Stuttgart wird von Dr. Ing. Carsten Pietzka betreut. „In Elektrolysezellen lässt sich CO<sub>2</sub> über elektrochemische Reaktionen zu einfachen Verbindungen umsetzen, beispielsweise zu Ameisensäure“, so der Ingenieur. Die Elektrosynthese wurde in einer Demonstratoranlage mit einer Elektrolysezelle und 100 cm<sup>2</sup> Elektrodenfläche mit 10 l Elektrolytvolumen bei einem Technologie-Reifegrad 4 (TLR4) demonstriert.

### Bakterien für einen klima- und kosteneffizienten Produkt-Output

Die Zwischenprodukte Ameisensäure oder Methanol werden als Substrat für methylotrophe Bakterien eingesetzt. Diese fleißigen Abnehmer nutzen C1-Intermediate wie Methanol oder Ameisensäure als Kohlenstoff- und Energiequelle. „Im nachfolgenden chemisch-biotechnologischen Verfahren können wir so aus den Produkten der Elektrosynthese hochwertige Chemikalien herstellen“, erklärt Projektleiter Csepei. Ein wichtiger Aspekt, denn die generierten Chemikalien haben einen großen Wachstumsmarkt. Beispiele sind organische Säuren, die als Polymer-Bausteine zur Kunststoffherstellung verwendet werden können, oder Oligomere von Isopren als synthetische Drop-in-Kraftstoffe.

Die Wissenschaftler/-innen am IGB verwenden ein Bakterium namens *Methylobacterium extorquens*. „Dieses Bakterium kann über seinen natürlichen Stoffwechsel Ameisensäure zu Biomasse oder Wertprodukten umsetzen. Im CELBICON-Projekt

wurde über den mikrobiellen Terpenstoffwechsel ein roter Farbstoff produziert und aufgereinigt“, erklärt der verantwortliche Wissenschaftler Dr. Jonathan Fabarius.

Ein entscheidender Entwicklungsschritt dabei: Der für die Elektrosynthese verwendete Elektrolyt, in dem die produzierte Ameisensäure gelöst ist, darf weder toxisch für die Bakterien sein noch Enzyme hemmen. So kann er ohne vorherige Aufreinigung dem biotechnologischen Prozess zugeführt werden.

Fabarius nennt ein weiteres Ziel: „Wir optimieren die Stoffwechselwege und Enzyme, die für die Produkterzeugung benötigt werden, durch Metabolic Engineering weiter.“ Dafür übertragen die Wissenschaftler Gene in die Bakterien, die den Bauplan für spezielle Enzyme enthalten. Die daraufhin von den Mikroben produzierten Enzyme katalysieren die Herstellung eines bestimmten Produkts. Zusätzlich können Gene, die diese Produktion negativ beeinflussen, gezielt unterdrückt werden. „Somit können wir die Produktpalette und -ausbeute und damit auch die Effizienz des Gesamtprozesses erhöhen. Und das komplett klimaneutral.“

### Am wertschöpfenden Carbon dioxide Capturing teilnehmen

Mehrere Aspekte versprechen geringe Investitions- und Betriebskosten für die gesamte Prozesskette: Die Nutzung von CO<sub>2</sub> und regenerativer Energie für den Elektrosyntheseschritt gewährleistet die Herstellung von regenerativen Zwischenprodukten. Die Nutzung von CO<sub>2</sub> aus dezentralen Quellen hat sich für bisherige Anlagen nicht gelohnt. Mithilfe der neuen Verfahrenskette können Chemikalien mit hohem Marktwert auch in kleinen Mengen nun wirtschaftlich effizient hergestellt werden.

„Für eine industrielle Anwendung des Verfahrens ist ein weiteres Upscaling nötig, wobei die Skalierungseffekte speziell untersucht werden müssen. Hierfür suchen wir Fördermöglichkeiten auf nationaler und internationaler Ebene wie auch die direkte Kooperation mit Industriepartnern für die Katalysatoroptimierung und Prozessentwicklung in vollautomatisierten Pilotanlagen“, erklärt Csepei das Zukunftspotenzial. Zusätzlich erweitert das Fraunhofer-Team das Produktportfolio in Richtung Polymer-Bausteine und arbeitet an einer weiteren Optimierung der elektrochemischen Reaktion sowie des mikrobiellen Produktionsstamms.

„Carbon-Capture-and-Utilization“-Technologien (CCU), wie das am Fraunhofer IGB entwickelte Verfahren, werden immer effizienter und erschwinglicher. Ein wegweisender Ansatz einer Kreislaufwirtschaft, um aus dem CO<sub>2</sub>-Abfall etwas Wertvolles zu machen.

Simone Giesler



Professor Dr. Ing. Thomas Bauernhansl ist Vorstandsvorsitzender des Kompetenzzentrums Biointelligenz e.V. und Institutsleiter des Fraunhofer-Instituts für Produktionstechnik und Automatisierung IPA. Copyright: Fraunhofer IPA

## Kompetenzzentrum Biointelligenz e.V. Natur, Technik und Informationswissenschaft wachsen zusammen

Doch wie kann Baden-Württemberg den Weg der Biologischen Transformation beschreiten? Die Experten Professor Dr. Ing. Thomas Bauernhansl, Vorstandsvorsitzender des Kompetenzzentrums Biointelligenz e.V., Professorin Dr. Julia Fritz-Steuber, stellvertretende Vorsitzende des Kompetenzzentrums Biointelligenz e.V. und Professor Dr. Ralf Kindervater, Geschäftsführung BIOPRO Baden-Württemberg, geben im Gespräch einen Einblick in die Zukunft der Biointelligenz in Baden-Württemberg.

Warum war es so wichtig, den Verein „Kompetenzzentrum Biointelligenz e. V.“ in diesem Jahr zu gründen?

**Prof. Bauernhansl:** Wenn die Digitale Transformation nicht parallel auch von der Biologischen Transformation – allem voran der Biointelligenz – begleitet wird, dann werden wir die aktuellen Herausforderungen auf unserem Planeten nicht bewältigen. Im Verein unterstützen Forschungseinrichtungen aus dem Stuttgarter Raum das Zusammenwachsen von Natur, Technik und Informationswissenschaft und bringen das Paradigma der Biointelligenz in die Breite. Er ist einerseits die Dachorganisation eines bereits seit 2019 bestehenden Forschungsnetzwerks, er ist darüber hinaus aber auch in den Bereichen Transfer, Vernetzung und Veranstaltungen aktiv. Durch die Institutionalisierung entsteht ein erheblicher Schub für die Sichtbarkeit dieses Themas in der Region und darüber hinaus. Das halte ich für unverzichtbar.

**Prof. Fritz-Steuber:** Die Vereinsgründung kam zur rechten Zeit, denn so schaffen wir einen Raum der Begegnung, in dem Personen, Experten und Institutionen aus ganz unterschiedlichen Bereichen der Gesellschaft an einem Strang ziehen, um die Biologische Transformation auf den Weg zu bringen.

Welchen Beitrag zu einer nachhaltigeren Wirtschaft kann die Biointelligenz leisten?

**Prof. Bauernhansl:** Es lassen sich damit sehr viele Probleme lösen, die etwa durch den demografischen Wandel, die Globalisierung, die Individualisierung der Gesellschaft, den Klimawandel oder die weltweit zunehmende Knappheit an natürlichen Ressourcen hervorgerufen werden. Durch das Zusammenwirken der Disziplinen Biologie, (Produktions-) Technik und Datenverarbeitung kann eine nachhaltige, technologiebasierte Bedarfswirtschaft entstehen. Hier entwickelt sich eine fortschrittliche Wirtschaftsform, die die physikalischen Grenzen unseres Planeten berücksichtigt.

**Prof. Fritz-Steuber:** Nachhaltigkeit in allen Bereichen unseres Daseins ist ein Kernthema der Universität Hohenheim. Als Gründungsmitglied des Vereins wird sich die Universität Hohenheim hier besonders engagieren, denn Hochschulen sind Orte neuer biointelligenter Ideen, die es oft wert sind, in die Anwendung gebracht zu werden, um unsere Wirtschaft nachhaltiger zu machen.

**Prof. Kindervater:** Die Biointelligenz kann in diesem Strukturwandel wichtige Impulse liefern, um Potenziale und Lösungsansätze für einen intelligenten Umgang mit kohlenstoffbasierten Materialien aufzudecken, und damit einen wichtigen Beitrag zu den Nachhaltigkeitszielen des Landes Baden-Württemberg leisten. Wir brauchen dazu aber ein abgestimmtes Vorgehen und eine konkrete Strategie, wie das Konzept der Biointelligenz umgesetzt werden und zur



*Professor Dr. Ralf Kindervater ist Geschäftsführer der BIOPRO Baden-Württemberg und Honorarprofessor am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) in der Fakultät für Chemieingenieurwesen und Verfahrenstechnik. Copyright: BIOPRO Baden-Württemberg GmbH*

Transformation und zur Sicherung der Wettbewerbsfähigkeit unseres Bundeslandes beitragen kann.

**An welchen Stellen sehen Sie in Baden-Württemberg ein großes Entwicklungspotenzial mithilfe der Biointelligenz?**

**Prof. Bauernhansl:** Zweck des Vereins ist ja die inhaltliche Weiterentwicklung und Verstetigung der Biointelligenz im nationalen und internationalen Kontext, um nachhaltige Innovationen für eine zukunftsfähige Wertschöpfung zu realisieren. Die BIOPRO-Studie hat ja erneut bestätigt, dass hier in zahlreichen Themenfeldern enormes Potenzial besteht. Allen voran sind hier die Pharmazeutische Industrie und die personalisierte Medizin zu nennen. Überhaupt bietet die Prozessindustrie viel Potenzial für den Wandel hin zur Biointelligenz. Aber auch im Bereich Nahrung (z. B. künstliches Fleisch), Architektur (z. B. atmende bionische Gebäudehüllen) oder KI-Robotik in der Produktion sehen wir riesige Potenziale. McKinsey spricht in einer Studie davon, dass weltweit 60 Prozent aller Produktionsprozesse künftig mit biologischen Stoffen erfolgen könnten. Die Liste kann also noch weiter fortgesetzt werden...

**Prof. Fritz-Steuber:** ... und lassen Sie uns hier nicht die wichtigen Innovationen im Bereich von Landwirtschaft und Ernährung vergessen, die wir unbedingt brauchen, um die Emission von Treibhausgasen zu senken und die Klimaziele zu erreichen. Hier



*Professorin Dr. Julia Fritz-Steuber ist stellvertretende Vorsitzende des Kompetenzzentrums Biointelligenz e.V. und Prorektorin für Forschung an der Universität Hohenheim. Copyright: Universität Hohenheim / Jan Winkler*

setzen wir auf biointelligente Lösungen, die nachhaltig und an die Bedürfnisse einer wachsenden Menschheit angepasst sind. In beiden Sektoren gibt es bereits jetzt starke Player in Baden-Württemberg, die dank biointelligenter Ansätze, Verfahren und Produkte neue Märkte erschließen könnten.

**Prof. Kindervater:** In der von Prof. Bauernhansl gerade erwähnten Studie „Potenzialanalyse und Roadmapping Biointelligenz“, die die BIOPRO zusammen mit dem Fraunhofer ISI und mithilfe der finanziellen Förderung des Wirtschaftsministeriums erstellt hat, wird eine modulare Aktions-Roadmap für sieben Jahre mit verschiedenen Modulen vorgestellt. Mit den Modulen wie beispielweise der Projektförderung in der Pilot- und Umsetzungsphase können die oben genannten Themen auf den Weg gebracht werden.

**Das Gespräch führte Dr. Ariane Pott.**

## **BIOINTELLIGENZ**

Unter Biointelligenz versteht man die Verschmelzung von Biologie, Technik und Informationstechnik. Mit der Biointelligenz wird die informationsgetriebene Intelligenz mit der Entwicklung und Etablierung neuer biologischer und/oder bioinspirierter Prozesse, Systeme, Apparate oder Wertschöpfungsketten verknüpft.



Bei einer abschließenden Podiumsdiskussion stellten sich Julia Jäkle, Andreas Hilzenbecher, Prof. Dr. Martin Haimerl, Prof. Dr. Katja Schenke-Layland (v.l.n.r.) und Dr. Britta Lang (ganz rechts) den Fragen von Prof. Dr. Ralf Kindervater (zweiter von rechts) zu "Innovationen unter der MDR & IVDR – Quo vadis?" Copyright: BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

## MDR & IVDR – das Projekt zieht Bilanz Soforthilfe made in THE LÄND

Nach zweieinhalb erfolgreichen Jahren von „MDR & IVDR Soforthilfe BW“ war es Ende März Zeit, in einer virtuellen Veranstaltung Bilanz zu ziehen. Unter dem Titel „Soforthilfe made in THE LÄND – Baden-Württembergs Hilfe für die Medizintechnikbranche“ beschäftigten sich Expertinnen und Experten aber nicht nur mit den nun abgeschlossenen Maßnahmen, sondern auch mit der Zukunft. Die neuen EU-Regeln wurden tatsächlich auch vor dem Hintergrund der Innovationsfähigkeit der Medizintechnik in Europa formuliert und sollen diese befördern. Hier setzte die Podiumsdiskussion an, die den Blick nach vorne richtete und aufzeigte, was noch getan werden muss, damit Innovation unter MDR und IVDR gelingt.

Zweieinhalb Jahre „MDR & IVDR Soforthilfe BW“ sind seit Beginn des Projekts mittlerweile ins Land gegangen. Zweieinhalb Jahre, in denen der Fokus von Unternehmen, des Ministeriums für Wirtschaft, Arbeit und Tourismus und der BIOPRO Baden-Württemberg darauf lag, den neuen Anforderungen der europäischen Regulatorik zu begegnen. Ziel der neuen MDR (Medical Device Regulation) und IVDR (In-vitro Diagnostics

Regulation) ist es, Medizinprodukte für Patientinnen und Patienten sicherer zu machen. Alle Medizintechnikprodukte, also auch die bereits seit Jahren zugelassenen und verkauften Bestandsprodukte, mussten nach den neuen Regeln neu zugelassen werden – ein Kraftakt vor allem für kleine und mittelständische Unternehmen (KMUs). Diese blickten und blicken auf einen erheblichen und kaum leistbaren Mehraufwand in Sachen Dokumentation und Klinische Prüfung. Das impliziert aber nicht nur eine sorgfältigere Dokumentation und stellenweise eine Klinische Testung bei neuen Produkten. Für Unterstützungsmaßnahmen, die die Ressourcen der KMUs entlasten sollten, stellte das Wirtschaftsministerium im Jahr 2019 insgesamt 2,5 Mio. Euro zur Verfügung.

Deutschlandweit ist Baden-Württemberg mit seinen 842 Unternehmen, die im Land forschen, entwickeln und produzieren, der führende Medizintechnikstandort. Die Gesundheitsindustrie erwirtschaftete im Jahr 2019 einen Umsatz vor Steuern in Höhe von 14,26 Milliarden Euro. Anders als an anderen europäischen Standorten tragen KMUs in Baden-Württemberg zu dieser Erfolgsgeschichte maßgeblich bei.

Unter der Leitung der BIOPRO hatten Unternehmen in den regelmäßigen Veranstaltungen während der Laufzeit des Projekts die Gelegenheit, sich direkt mit Expertinnen und Experten oder untereinander auszutauschen. „Dieser Austausch ist es, der es uns nicht nur erlaubt, auf die Herausforderungen der neuen Regulatorik bei bestehenden Produkten zu reagieren, sondern auch zukunftsgerichtet im Sinne unserer Unternehmen zu handeln“, so Staatssekretär Dr. Patrick Rapp in seinen einleitenden Worten. Rapp zeigte sich zuversichtlich für die Zukunft: „Allein die Tatsache, dass bislang

schon 21 Prozent der Medizintechnik- und 35 Prozent der In-vitro-Diagnostika-Unternehmen in Baden-Württemberg direkt oder indirekt von der Soforthilfe profitiert haben, verdeutlicht den großen Nutzen unseres Soforthilfeprogramms MDR & IVDR Baden-Württemberg.“

Dr. Barbara Jonischkeit und Dr. Claudia Luther von der BIOPRO Baden-Württemberg zeigten auf, wie diese Entlastung möglich gemacht wurde, und berichteten von den Erfolgen der im Rahmen des Soforthilfeprogramms entwickelten fünf Maßnahmen. Insgesamt 48 produktgruppenspezifische Basisdokumente sollen Unternehmen die Dokumentation erleichtern. Der Kliniklotse hilft Herstellern dabei, Zentren für klinische Studien für ihre Produkte zu finden. Expertenrunden erstellten insgesamt 13 Leitfäden und Musterverträge. All diese Materialien werden Unternehmen auch in Zukunft zur Verfügung stehen.

Auf der Veranstaltung war nach zweieinhalb Jahren nicht viel von Abschlussstimmung zu spüren. Vielmehr richteten die Expertinnen und Experten den Blick in die Zukunft: Prof. Dr. Martin Haimerl von der Hochschule Furtwangen und Prof.

Dr. Katja Schenke-Layland vom NMI stellten sich in ihren Vorträgen beide der Frage, wie Innovationen in Zeiten einer MDR und IVDR möglich sind und welche Voraussetzungen dafür noch geschaffen werden müssen.

Auch in der abschließenden Podiumsdiskussion richteten die Diskutantinnen und Diskutanten zusammen mit Moderator Prof. Dr. Ralf Kindervater den Blick in die Zukunft. Unter dem Motto „Quo vadis?“ wurde diskutiert, welche weiteren Voraussetzungen für eine dynamische und innovative Zukunft des Standorts Baden-Württemberg noch geschaffen werden müssen. Prof. Dr. Ralf Kindervater betonte in seiner Rolle als Geschäftsführer der BIOPRO Baden-Württemberg: „Aus den derzeitigen Aktivitäten lernen wir natürlich auch für die Zukunft. Der Weg, den jetzt alle Bestandsprodukte gehen müssen, liegt auch vor den zukünftigen Medizintechnikinnovationen aus Baden-Württemberg. Hierfür haben wir dann das nötige Rüstzeug, zum Beispiel in Form optimal aufgestellter klinischer Studienzentren, in denen die zukünftigen Produkte aus Baden-Württemberg ‚auf Herz und Nieren‘ getestet werden können.“

Thomas Meinert

## Impressum

### Herausgeber:

BIOPRO Baden-Württemberg GmbH  
Alexanderstr. 5  
70184 Stuttgart  
Tel. + 49 (0) 711 - 21 81 85 00  
Fax + 49 (0) 711 - 21 81 85 02  
E-Mail: [redaktion@bio-pro.de](mailto:redaktion@bio-pro.de)  
Internet: [www.bio-pro.de](http://www.bio-pro.de)

### Vertretungsberechtigter Geschäftsführer:

Prof. Dr. Ralf Kindervater

Registergericht: Amtsgericht Stuttgart

Registernummer: HRB 23470

Umsatzsteuer-Identifikationsnummer  
gemäß § 27a Umsatzsteuergesetz:  
DE 227283342

V. i. S. d. P.: Prof. Dr. Ralf Kindervater

Chefredaktion: Dr. Barbara Jonischkeit

Redaktion: Dr. Ariane Pott

Lektorat: Textstudio Eva Wagner

### Autoren dieser Ausgabe:

Nadine Fritschka  
Jana Friedl  
Simone Giesler  
Dr. Ernst-Dieter Jarasch  
Prof. Dr. Ralf Kindervater  
Thomas Meinert  
Dr. Ruth Menßen-Franz  
Dr. Petra Neis-Beeckmann  
Dr. Ariane Pott

Druck: Offizin Scheufele Druck und  
Medien GmbH & Co. KG, Tränkestraße 17,  
70597 Stuttgart

Gestaltung: Designwerk Kussmaul, Weilheim

Bildnachweis: Seite 2 unten: BIOPRO,  
Seite 2 oben: [vegefox.com](http://vegefox.com) / Adobe Stock,  
Seite 3 unten: Caleb Foster / Adobe Stock

Namentlich gekennzeichnete Artikel müssen nicht die Meinung des Herausgebers widerspiegeln. Alle Produkte und Dienstleistungen sind Marken der jeweiligen Unternehmen. Die in diesem Magazin veröffentlichten Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte vorbehalten. Ohne schriftliche Genehmigung des Herausgebers ist der Nachdruck verboten. Die Erstellung dieser Publikation wurde gefördert vom Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Tourismus Baden-Württemberg.

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH,  
März 2022

## Hinweis für Abonnenten:

Die Datenschutzerklärung der BIOPRO Baden-Württemberg GmbH finden Sie unter [www.bio-pro.de/de/datenschutzerklaerung](http://www.bio-pro.de/de/datenschutzerklaerung). Jede Einwilligung in die Verwendung, Verarbeitung und Speicherung von Daten bei der BIOPRO Baden-Württemberg GmbH kann jederzeit widerrufen werden.

schriftlich: BIOPRO Baden-Württemberg GmbH,  
Alexanderstr. 5, 70184 Stuttgart

per E-Mail: [datenschutz@bio-pro.de](mailto:datenschutz@bio-pro.de)

[www.bio-pro.de](http://www.bio-pro.de)



BIOPRO Baden-Württemberg GmbH · Alexanderstr. 5 · 70184 Stuttgart/Germany  
Phone: +49 (0) 711-21 81 85 00 · Fax: +49 (0) 711-21 81 85 02 · E-Mail: [info@bio-pro.de](mailto:info@bio-pro.de)