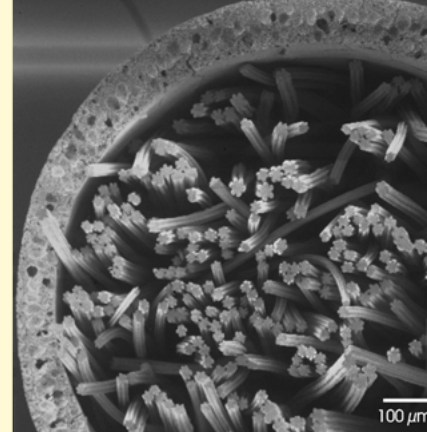
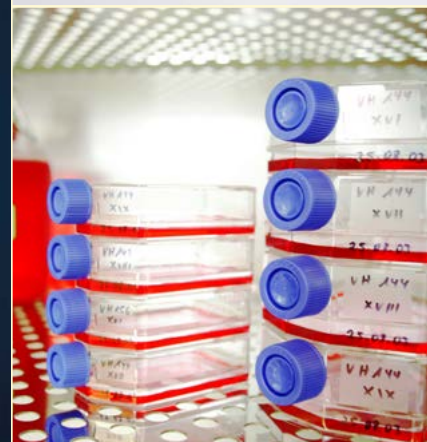


BIOPRO Magazin

Gesundheitsindustrie und Bioökonomie in Baden-Württemberg Ausgabe 2/2016



Wirtschaft: Entlastung des Gesundheitssystems:
Innovative Ansätze senken Behandlungskosten

Im Gespräch: HealthOn – bessere Orientierung
für die Nutzer von Health-Apps

Wissenschaft: Biopolymere – Rohstoffe für
innovative Medizinprodukte



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,

CRISPR-Cas9 ist die große Entwicklung in der Molekularbiologie seit der Entdeckung der PCR (Polymerase-Kettenreaktion). Die Technik wird auch in der Gesellschaft heiß diskutiert. Um diese Diskussion auf eine gute Basis zu stellen, hat sich die BIOPRO entschlossen, in diesem BIOPRO-Magazin das Thema CRISPR-Cas9 als Schwerpunktthema zu setzen. Hier erfahren Sie, welche Möglichkeiten die neue Technologie bietet und welche ethischen Grenzen derzeit diskutiert werden. Doch CRISPR-Cas ist nicht nur ein neues molekularbiologisches Werkzeug, sondern in erste Linie das Abwehrsystem von Bakterien gegen Viren. Die intensive Forschung zu dem Thema liefert auch neue Erkenntnisse, um Krankheitserreger anfälliger zu machen oder wertvolle Bakterien zu schützen.

Welche innovativen Behandlungsansätze es in der Regenerativen Medizin gibt, erfahren Sie in unserem Artikel „Entlastung des Gesundheitssystems: innovative Ansätze senken Behandlungskosten“. Hier zeigen zwei baden-württembergische Unternehmen, wie sie die Selbstheilungskräfte des Körpers unterstützen können.

Biokunststoffe sind Teil einer zukunftsfähigen Bioökonomie und bergen oftmals ein hohes Innovationspotenzial. Dass sie auch für Medizinprodukte sinnvoll eingesetzt werden können, ist daher nicht überraschend. Unsere Autorin gibt auf Seite 18 einen Überblick über den Stand der Forschung.

Gesundheits-Apps und Fitness-Tracker setzen sich immer mehr durch, sei es auf dem Smartphone und/oder als Smartwatch. Doch woher weiß der Verbraucher, worauf der bei einer Gesundheits-App achten muss, wenn er gesundheitsbezogene Daten in eine Anwendung eingibt? Die Antwort auf diese und weitere Fragen erhalten Sie in unserem Interview mit Dr. Ursula Kramer auf Seite 20.

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





▶ Editorial	3
▶ Inhalt	4
▶ Kurz notiert	5
eMovements – mit dem eRollator „ello“ überall mobil	
Rezension: Die Biotechnologie-Industrie	
DiagNeeds: Klinik-Bedarfe in neue Produkte übersetzen	
Biobatterie aus Apfelresten	
▶ Schwerpunkt	
Molekularbiologie:	
CRISPR-Cas9 – das Genome Editing ist en vogue	6
Kommentar	11
▶ Wirtschaft	
Analytik: HS-Analysis GmbH – mit digitaler	
Histologie den Weg für neue Medikamente ebnen	12
Bioökonomie: Nachgefragt: Thomas Helle über	
neue Entwicklungen im Bioleaching	13
Medizintechnik: Entlastung des Gesundheitssystems:	
Innovative Ansätze senken Behandlungskosten	14
▶ Gründung	
Biotechnologie: Impfrevolution durch	
Kopierverfahren	16
▶ Wissenschaft	
Biokunststoffe: Biopolymere – Rohstoffe	
für innovative Medizinprodukte	18
▶ Im Gespräch	
eHealth: HealthOn – bessere Orientierung	
für die Nutzer von Health-Apps	20
▶ BIOPRO aktuell	
Gründungsideen erfolgreich umsetzen	
mit dem EXI-Programm	22
▶ Impressum	23



eMovements – mit dem eRollator „ello“ überall mobil

Zahlreiche Senioren benutzen einen Rollator, wenn sie das Haus verlassen. Er gibt ihnen Sicherheit und sorgt dafür, dass sie mobil bleiben. Normale Rollatoren können jedoch auf unebenem Gelände und an Steigungen nicht benutzt werden. Max Keßler, Matthias Geertsema und Benjamin Rudolph möchten mit der im April 2016 gegründeten eMovements GmbH den Rollator-Markt revolutionieren. Für den elektrischen Rollator, den „ello“, gibt es drei Hauptanwendungsfälle. „Wenn es bergauf geht, muss man das Gerät nicht schieben, sondern kann angenehm hinterherlaufen“, erklärt Keßler. Wenn es dagegen bergab geht, sorgt der ello dafür, dass er nicht zu schnell fährt. Er wird über die Hinterräder angetrieben. Hierfür haben die Stuttgarter Gründer eigens spezielle Motoren entwickelt. Ein weiterer Pluspunkt ist, dass man damit relativ einfach über Stufen fahren kann. Wenn die Benutzer die Vorderräder anheben, zieht sich der ello mittels der elektrisch angetriebenen Hinterräder die Stufe hoch. Neben der Beleuchtung hat er noch ein eingebautes Notrufsystem. Mittels der integrierten SIM-Karte wird eine Notfall-SMS mit Positionsangabe an eine ausgewählte Adresse gesendet.

Rezension: Die Biotechnologie-Industrie

Die deutsche Biotechnologie-Industrie hat seit Kurzem eine Chronistin. Julia Schüler, langjährige ehemalige Autorin des deutschen „Ernst & Young Biotechnologie-Reports“, hat viele Zahlen und Fakten zusammengetragen und in ein Buch mit dem Titel „Die Biotechnologie-Industrie“ gepackt. Tatsächlich sucht sie nach Gründen für den Erfolg, der die USA in den letzten 40 Jahren zur Biotech-Supermacht gemacht hat. Und sie findet auch Antworten darauf, warum Deutschlands Biotech-Wirtschaft dem transatlantischen Vorbild hinterherhinkt. Volkswirtschaftlich bedenklich ist das aus Schülers Sicht deshalb, weil die Biotechnologie als eine der Schlüsseltechnologien dieses Jahrhunderts gilt, von der die Allgemeinheit nur

sehr wenig weiß. Ihr Anliegen ist es deshalb, die Biotechnologie als wichtige, branchenübergreifende Technologie wahrzunehmen. Eine kritisch-distanzierte Bewertung dieser Hochtechnologie darf der Leser also nicht erwarten, vielmehr ein engagiertes faktenreiches Plädoyer für den Einsatz dieser Querschnittstechnologie. Mit Entstehung, Status quo sowie Anwendungsfeldern und Märkten der Biotech-Industrie beschäftigt sich der erste Teil, der großteils die US-Biotech-Erfolgsgeschichte nachzeichnet. Der zweite Teil widmet sich der deutschen Biotech-Historie und der aufkommenden Industrie. Die knapp 450 Seiten wollen als Einführungs-, Übersichts- und Nachschlagewerk gelesen werden. Viele Ansprüche auf einmal, zu viele? Nicht unbedingt, denn Schüler bedient mit dem Kompendium die Zielgruppen Investoren, branchenfremde Unternehmer, Journalisten und Politiker gleichermaßen, indem sie unterschiedliche Lektürezugänge schafft.

DiagNeeds: Klinik-Bedarfe in neue Produkte übersetzen

Im gemeinsamen Projekt „DiagNeeds“ wollen der BioLAGO e.V. und die Landesgesellschaft BIOPRO Baden-Württemberg Kliniken und Mediziner mit Diagnostik-Anbietern enger zusammenführen, um die Entwicklung neuer Verfahren voranzutreiben. Im Fokus stehen dabei die in der Diagnostik aktuell dominierenden Themen Liquid Biopsy, therapiebegleitende Diagnostik (companion diagnostic), patientennahe Sofortdiagnostik (point-of-care-diagnostic) und Biomarker. Ziel der Kooperation ist es, Bedürfnisse in den Kliniken und Krankenhäusern im Bereich der Diagnostik zu identifizieren und die Anwender mit Anbietern von Diagnostikverfahren aus Wirtschaft und Wissenschaft zu vernetzen. Daraus sollen Umsetzungsszenarien für neue Entwicklungen, aber auch zur Verbesserung bereits angewandter Diagnostiktests herausgearbeitet werden, unter anderem bei einem landesweiten Forum im Laufe des Jahres. Der Schwerpunkt der Aktivitäten wird dabei in der Bodenseeregion liegen. „Durch den Dialog mit der medizinischen Leitung und Forschung in den Kliniken und Krankenhäusern wollen

wir Wegbereiter sein für präzisere, schnellere und neue Diagnoseverfahren“, erklärt Prof. Dr. Klaus P. Schäfer, Vorstandsmitglied von BioLAGO e.V. Das bodenseeweite Life-Sciences-Netzwerk trägt die Federführung und die operative Verantwortung für das Projekt. „Aus Landessicht ist die Diagnostik für die regionale fachliche Weiterentwicklung sehr wichtig, gerade wenn es um eine Verbesserung der Grundversorgung in ländlichen Regionen durch innovative Verfahren geht“, betont Prof. Dr. Ralf Kindervater, Geschäftsführer der BIOPRO Baden-Württemberg.

Biobatterie aus Apfelresten

Energie aus Wind und Sonne hat einen Nachteil: Sie wird nicht beständig produziert, und Strom kann bislang nicht gespeichert werden. In Zukunft soll sich das ändern: Hochleistungsakkus sollen Energie zwischenspeichern und kontinuierlich abgeben. Dem Team um Prof. Dr. Stefano Passerini, Leiter der Forschungsgruppe Elektrochemie am Helmholtz-Institut Ulm des Karlsruhe Instituts für Technologie, ist ein wesentlicher Schritt in Richtung der umweltfreundlichen Natriumionen-Batterie gelungen: Die Ulmer Wissenschaftler entwickelten zwei neuartige Materialien, die als negative und positive Elektrode der zukünftigen Akkus dienen könnten. Als Rohstoff für die negative Elektrode dienen Äpfel, die getrocknet, mit Säure behandelt und anschließend erhitzt wurden, um daraus amorphen Kohlenstoff zu erhalten. Auch für die positive Elektrode haben die Forscher ein neuartiges Material entwickelt, das aus verschiedenen Natriumschichtoxiden besteht.



Der elektrische Antrieb und die Bremse des eRollators „ello“ bilden die Basis für das neue Sicherheits- und Mobilitätskonzept. Foto: eMovements



Es gibt zahlreiche Einsatzmöglichkeiten für die CRISPR-Cas9-Technik. (Konzept der Montage: Kindervater, Pott, Frank / BIOPRO; grafische Umsetzung: Designwerk Kussmaul; Fotos: Mopic / Fotolia.com, Kletr / Fotolia.com, Flavio_Brazil / Fotolia.com)

Molekularbiologie

CRISPR-Cas9 – das Genome Editing ist en vogue

Die Zahl der Publikationen und Patente, in die das CRISPR-Cas-System involviert ist, klettert seit seiner genauen Beschreibung exponentiell in die Höhe. Auch

der Anstieg der Finanzmittel für entsprechende Projekte zeigt, wie durchschlagkräftig die neue Methode ist. Die Möglichkeit der gezielten Genomveränderung (Genome Editing) mit CRISPR-Cas9 bietet hohe Präzision und die Perspektive, Erbkrankheiten heilen zu können. Ernst zu nehmende Risiken und ethische Bedenken stehen diesem Heilsversprechen jedoch gegenüber.



Als Emanuelle Charpentier und Jennifer Doudna gemeinsam mit weiteren Wissenschaftlern im Jahr 2012 das CRISPR-Cas9-System zum ersten Mal einsetzten, hat man sicher noch nicht ahnen können, welche Auswirkungen das auf die Wissenschaft haben würde – zumal die Anwendung selbst gar nicht das Forschungsziel war.

Mit dem System mit dem kniffligen Namen „clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR) und CRISPR-associated (Cas)“ ist den Forschern seit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) die zweite große wissenschaftliche Revolution in den Biowissenschaften gelungen – ja, sogar ein Nobelpreis für Chemie wird seitdem unter Experten vorhergesagt. Es findet in vielen Forschungsbereichen, in denen Gene und ganze Genome editiert werden, seinen Einsatz und führt dort zu rasanten Geschwindigkeiten in der Entwicklung. Kurz und knapp: Die CRISPR-Technik ist der angesagte Star in der Forschungslandschaft.

CRISPR, etwa: „gehäuft auftretende, regulär verteilte, aus beiden Richtungen lesbare Wiederholungen“, sind schon länger bekannt. Es handelt sich dabei um einen Erbgutabschnitt, der aus kurzen Palindromen besteht, also Sequenzen, die sich vorwärts und rückwärts lesen lassen, wie etwa „Ebbe“ oder „Hannah“. „45 Prozent der bislang sequenzierten Bakterien und 83 Prozent der Archaeen weisen mindestens eine CRISPR-Struktur auf“, sagt Prof. Dr. Rolf Backofen vom Institut für Bioinformatik der Universität Freiburg. Das System gehört zum erworbenen Immunsystem in Bakterien und Archaeen (Prokaryoten). Bereits Ende der 1980er Jahre hat man mehrere repetitive Elemente auf der DNA von *E. coli* gefunden. Genau zwischen diesen Elementen befanden sich Spacer, also trennende DNA-Sequenzen, die homolog waren zu DNA-Sequenzen von Bakteriophagen, also Viren, die sich in Bakterien vermehren. Nun, über 30 Jahre später, weiß man diese Entdeckungen zu schätzen und kann erklären, wie die repetitiven Elemente zustande kommen.

Bakterien entwickelten ein Antivirus-Programm

Wird ein Prokaryot von einem Phagen befallen, baut er Teile des Phagenoms als neue Spacer in den CRISPR-Locus im Erbgut ein. Exprimiert als crRNA (CRISPR-RNA) und assoziiert mit dem Cas-Protein, einem DNA schneidenden Enzym, wird das Teilgenom im entstandenen Komplex zur Ziel-DNA geleitet: nämlich zum Phagenom, das auch die Spacersequenz liefert und folglich Sequenzhomologie zur crRNA hat. Durch das Schneiden der entsprechenden DNA durch das Cas und den daraus folgenden Abbau kann man den Vorgang tatsächlich ein wenig mit dem humanen Immunsystem vergleichen: Durch einen ersten Kontakt baut sich eigendynamisch eine spezifische Immunabwehr auf. „Wie das Abwehrsystem im Detail funktioniert, ist allerdings noch nicht verstanden“, sagt Backofen.

Sicher ist, dass es unter den Bakterien und den Archaeen weit verbreitet ist und in etlichen verschiedenen Varianten vorkommt: Eine CRISPR-DNA kann zwei bis 250 Palindrome unterschiedlicher Länge (bis zu 50 Basenpaare) enthalten und mit 6 bis 20 Cas-Proteinen assoziiert sein. Bakterien können ihre gelernte Immunität, also ihr CRISPR-Cas-System, außerdem über den sogenannten horizontalen Gentransfer austauschen. Sie „impfen“ sich sozusagen gegenseitig. Das bedeutet, ein Prokaryot kann auch mehrere unterschiedliche CRISPR-Strukturen enthalten.

Strukturierung der vielfältigen Virus-Abwehr

Diese Variabilität erschwerte die Klassifikation des CRISPR-Cas-Systems zunächst. Doch Backofen und sein Team entwickelten eine Software, die den modularen Aufbau des Abwehrsystems berücksichtigt und dazu in kurzer Zeit riesige Datenmengen analysiert: Mehr als 20.000 Proteinsequenzen in fünf Minuten. Die Klassifikation hat mehrere Vorteile. Es können beispielsweise metagenomische Daten analysiert werden: „Man kann Bakteriengemeinschaften aus dem Magen oder auf der Haut als Ganzes sequenzieren und die vorhandenen Bakteriophagen-Immunitäten, also CRISPR-Systeme, ermitteln“, sagt Backofen.

Ähnliche Ansätze werden auch in der DFG-Forschergruppe FOR1680 untersucht. Die Gruppe hat seit 2012 maßgeblich zum grundlegenden Verständnis von CRISPR-Cas beigetragen. Sie hat CRISPR-Varianten verschiedener Bakterien und Archaeen miteinander verglichen. Je mehr Abwehrsysteme sie untersuchten, desto mehr natürliche Varianten entdeckten sie. Dass sich Prokaryoten feindliche Erbsubstanz wie bei einer Selbstimpfung einverleiben und diesen Schutz sogar vererben, hat Forscher wie die Ulmer Molekularbiologin Prof. Dr. Anita Marchfelder, Koordinatorin und Sprecherin von FOR1680, anfangs überrascht. Allem Anschein nach kann das Abwehrsystem sogar noch mehr: „In den letzten Jahren hat sich immer mehr gezeigt, dass das CRISPR-Cas-System auch andere Funktionen hat.“ Damit soll sich hoffentlich ein DFG-Schwerpunkt in naher Zukunft beschäftigen.

Neue Klassifikation der 4.000 bekannten CRISPR-Cas-Loci

Anfangs konzentrierte sich die internationale Forschergemeinde hauptsächlich auf das *E. coli*-System, das nach heutiger Klassifikation zum Typ I-E gehört. FOR1680 indes machte es sich zur Aufgabe, auch andere Systeme zu untersuchen. Zusammen mit den Freiburger Bioinformatikern um Rolf Backofen und internationalen Forschern gelang es 2015, mehr als 4.000 bekannte CRISPR-Abwehrsysteme von Bakterien und Archaeen zu klassifizieren. Sie unterteilten die CRISPR-Cas-Systeme in zwei Klassen, fünf Typen und 16 Subtypen. Die neueste Studie schlägt vor, die Abwehrsysteme stattdessen in zwei Klassen mit sechs Typen einzuteilen, die sich wiederum in 19 Subtypen gliedern. Die jüngsten Ergebnisse betonen das ausgeprägte

Baukastenprinzip und die Dynamik der Evolution der CRISPR-Cas-Systeme. Allein von den Cas-Proteinen seien mittlerweile 359 bekannt, die zu Proteinfamilien gehören, deren Sequenzen so unterschiedlich seien, dass sich daraus kaum ähnliche Funktionen ableiten lassen.

Auch das Genome Editing ist in den Blickpunkt der Forschergruppe gerückt, seit die FOR1680 um die Cas9-Pionierin Prof. Dr. Emmanuelle Charpentier erweitert wurde. Sie entdeckte 2015 das Cpf1-Protein, das inzwischen als besserer Nachfolger von Cas9 gehandelt wird, weil es kürzer ist und, anders als Cas9, nur eine statt zwei RNAs benötigt.

CRISPR-Cas ist sehr unterschiedlich verteilt

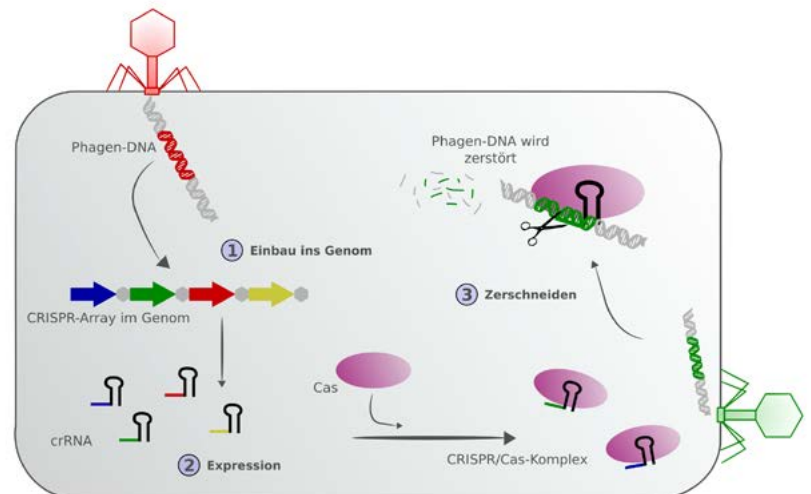
Inzwischen hat FOR1680 weitere grundlegende Erkenntnisse zu CRISPR gewonnen. Allgemein, so Marchfelder, findet es sich in etwa 50 Prozent aller untersuchten Bakterien. Noch höher ist ihre Rate in Archaeen, wo es in neun von zehn Arten gefunden wurde. Über die Gründe dieser unterschiedlichen Verteilung diskutiert die Forschergemeinde lebhaft. Aus Sicht der Evolution ist es vor allem für pathogene Organismen vorteilhaft, fremde DNA aufzunehmen. Nimmt allerdings ein Bakterium immer wieder fremdes Erbgut in sich auf, wird es immer größer, was seine „Fitness“ beeinträchtigen könnte.

Autoimmunkrankheit bei Bakterien?

Die Forschergruppe hat erstaunliche Funde zutage gefördert, die Gegenstand spannender Diskussionen sind. Bioinformatische Analysen führten zu einem eigentümlichen Ergebnis. So kann sich ein Teil des „fremden Steckbriefs“ auch gegen das eigene Genom richten. Während dies für Bakterien meist den Tod bedeutet, treten bei Archaeen in diesen Fällen eigene Reparatursysteme in Kraft. „Einen Steckbrief gegen sich selbst zu bekommen, kann relativ schnell passieren“, erklärt Archaeen-Spezialistin Marchfelder. Das CRISPR-Cas-System könnte also die Gefahr bergen, dass es Steckbriefe gegen den Organismus einbaut, was für Bakterien meist Selbstmord bedeutet. Für Archaeen sei dies nicht nur nicht schädlich, sondern markiere möglicherweise einen Schritt hin zur Genregulation. Bioinformatische Ansätze gewinnen in diesem Forschungsfeld immer größere Bedeutung, weil man alle fremden Sequenzen untersucht und möglicherweise auf bislang unbekannte virale Genome stößt. Damit nicht genug: Halophile Archaeen, so Marchfelder, können sich in ihrer ökologischen Nische mit ihren Steckbriefen gegenseitig bekämpfen, manchmal fusionieren sie, tauschen DNA aus und verfügen über Spacer – also Überbleibsel von Viren und Plasmiden – gegen das Erbgut anderer Archaeen. Über die Ursache dafür können die Wissenschaftler momentan nur spekulieren.

Billig, schnell und einfach

Die Molekularbiologie macht sich nun das Abwehrsystem zunutze: Durch künstlich hergestellte crRNA, passend zu der gewünschten Zielsequenz auf der DNA, kann der CRISPR-Cas-Komplex an



Der natürliche Mechanismus des CRISPR-Cas-Systems: Durch eine initiale Infektion baut der Prokaryot Teile des Phagengenoms in den CRISPR-Array ein. Bei einer Zweitinfektion wird das entsprechende Erbmateriale durch CRISPR-Cas zerstört. Grafik: BIOPRO / Hinkelmann

jede denkbare Sequenz geführt und dadurch ein Doppelstrangbruch mit glatten Enden induziert werden – auch im kompliziert aufgebauten Genom eukaryotischer Zellen. Dort führt ein solcher Doppelstrangbruch zu definierten Reparaturmechanismen, zum Beispiel zum fehlerbehafteten „non-homologous end joining“. In der Anwendung wichtiger ist jedoch die zellzyklusabhängige homologe Rekombination. Mithilfe einer sogenannten Vorlagen-DNA, einer sequenzähnlichen Kopie des durchtrennten DNA-Abschnitts, können einzelne Sequenzen gezielt mutiert, entfernt oder hinzugefügt, bei Einsatz von mehreren CRISPR-Ansätzen sogar große chromosomale Abschnitte entfernt oder verschoben werden. Dadurch ist es möglich, jegliche Informationen auf der DNA zu verändern: Gene, Genkassetten und die wichtigen regulatorischen Elemente auf sowohl codierenden als auch nichtcodierenden Abschnitten.

Völlig neu sind hierbei die Effizienz und die Präzision des Systems. Vor einem Jahrzehnt jubelten Forscher über die neuen Möglichkeiten der DNA schneidenden sogenannten Zinkfingernukleasen (ZFN). Doch diese und die später erforschten transkriptionsaktivatorartigen Effektor-nukleasen (TALENs), die mühsam auf Proteinebene modular aufgebaut werden mussten, um eine bestimmte Sequenz zu schneiden, brachten keinen entscheidenden Erfolg: zu teuer, zu ineffektiv und schwer herzustellen. Das nahezu beliebige Einfügen oder Entfernen von DNA-Abschnitten war der Wunsch der Wissenschaft – seiner Erfüllung ist man mit CRISPR-Cas9 nun einen beachtlichen Schritt näher gekommen. Das Gene Editing im Erbgut, oder das Genome Editing, was zuvor mehrere Jahre dauern konnte, ist heute weltweit schnell gemacht – nur die crRNA muss angepasst werden, die das Cas als Schneideenzym zur Zielsequenz leitet. Auch die entscheidende Einbringung des schneidenden CRISPR-Cas9-Komplexes in Eukaryoten stellt keine große Hürde dar: Sie kann biochemisch (durch Zugabe des Komplexes auf die Zellen) oder genetisch (durch Einbringen der entsprechenden genetischen Baupläne des Schneidekomplexes in die Zellen) erfolgen.



Die neue, präzise Genomschere eröffnet viele neue Möglichkeiten. Während sie in Laboren der Forschung und Entwicklung bereits angewandt wird, hofft man, dass sie langsam Einzug in die medizinische Therapie findet. Dies wirft einen Lichtblick auf die Perspektiven der Therapie erblich bedingter Krankheiten wie Mukoviszidose oder Hämophilie. Ja, vielleicht könnten Maßnahmen gegen Genommutationen, bei denen ein ganzes Chromosom fehlt oder doppelt vorhanden ist (sogenannte Aneuploidien), wie Trisomie 21, unter Betrachtung eines gesamten Chromosomensatzes eines Tages das Ziel sein. Da das System bei grundsätzlich allen Organismen funktioniert, ist dies möglich.

Eine genomeditierte Pflanze muss kein GVO sein

Neben Chancen birgt die neue Technik jedoch auch Risiken. Die meisten Forschungsprojekte widmen sich der Grundlagenforschung – etwa, um die Funktion bestimmter Gene zu untersuchen. Mittelfristig wird aber erwartet, dass die Technik in der Tier- und Pflanzenzucht häufiger eingesetzt wird. Mit der Schnelligkeit der Entwicklung können die Klärung von ethischen Fragestellungen und die Formulierung regulatorischer Gesetze kaum mithalten. So ist momentan noch unklar, wie derartig



Mit dem CRISPR-Cas-System können Pflanzen relativ einfach genetisch manipuliert werden. Ob sie durch den "minimalinvasiven Eingriff" jedoch als GVO gelten, bleibt noch offen. Foto: pitakarekul / Fotolia

veränderte Pflanzen einzuordnen sind: als gentechnisch veränderte Organismen (GVO), die Risikoprüfungen durchlaufen müssen, oder als Variante konventionell gezüchteter Pflanzen, die keiner Sicherheitsprüfung bedürfen?

Die entsprechende EU-Entscheidung – sie wurde bereits mehrfach verschoben und war zuletzt für März 2016 angekündigt – wird immer noch mit großer Spannung erwartet. Für Gentechnikgegner handelt es sich bei den neuen Methoden klar um Gentechnik. Sollte sich die EU gegen eine Einordnung solcher Pflanzen als GVO aussprechen, befürchten sie, dass genetisch veränderte Lebensmittel in den Handel gelangen könnten, die nicht als solche gekennzeichnet werden müssten. Deswegen fordern sie Risikoprüfungen für solche Pflanzen und eine entsprechende Kennzeichnung, damit Landwirte und Verbraucher auch in Zukunft eine Wahlfreiheit haben.

Frage der Einordnung

Für viele Wissenschaftler handelt es sich bei solchen Pflanzen hingegen nicht um klassische GVO: „Die herkömmliche Gentechnik bei Pflanzen kann man mit einer Herzoperation unter Öffnung des gesamten Brustkorbs vergleichen, während das Genome Editing einem minimalinvasiven Eingriff entspricht“, sagt Prof. Dr. Detlef Weigel, Direktor des Max-Planck-Instituts für Entwicklungsbiologie in Tübingen. Gemeinsam mit Kollegen aus China und den USA hat er einen regulatorischen Rahmen für die neuen Pflanzenzüchtmethoden erarbeitet.

Tatsächlich unterscheiden sich die alte und die neue Gentechnik in wesentlichen Punkten: Bei der klassischen Gentechnik kann bis heute niemand vorhersagen, wo genau im Erbgut neu eingefügte Gene landen. Die Ungenauigkeit der Methode und das Einfügen artfremder Gene sind bis heute die beiden Hauptkritikpunkte von Gentechnikgegnern.

Die Methoden des Genome Editing hingegen sind viel präziser. Zahlreiche Arbeitsgruppen weltweit haben gezeigt, dass die Technik bei Reis, Tabak, Tomaten, Mais und Weizen funktioniert: Die Mutationen, also die Veränderungen der Buchstabenfolge der DNA, werden stabil eingefügt und an die Nachkommen weitergegeben.

Die Ziele der neuen Gentechnik unterscheiden sich dabei nicht von den Zielen der alten Gentechnik oder der traditionellen Zucht: Immer geht es darum, Nutzpflanzen an die Bedürfnisse des Menschen anzupassen, sie ertragreicher zu machen, resistenter gegen Krankheitserreger, unempfindlicher gegen Dürre. Vor dem Hintergrund des Klimawandels und des weiter steigenden Bevölkerungswachstums braucht es solche Nutzpflanzen mehr denn je. Doch warum ist die rechtliche Einstufung der neuen Methoden nun so schwierig?

Reparaturmethode entscheidet über Ausmaß der Veränderung

Der Knackpunkt ist die Reparatur des Schnittes. Biologen unterscheiden drei Typen: Bei Typ I entsteht eine Punktmutation: Eine Base, also ein Buchstabe der DNA-Sequenz, wird gegen einen anderen Buchstaben ausgetauscht. Bei Typ II verändern Forscher nur wenige Buchstaben. Bei Typ III bringen sie zusätzlich ein größeres Stück Fremd-DNA in die Zelle ein, das an der Bruchstelle eingefügt wird.

Die Typ-III-Reparatur fällt eindeutig unter das Gentechnikgesetz: Der Organismus wäre so nicht auf natürliche Weise entstanden. Uneinigkeit herrscht bei der Einordnung von Typ I und Typ II: Dort sind nur ein einzelner oder einige wenige DNA-Bausteine ausgetauscht. „Typ-I- und Typ-II-Reparaturen führen nicht zu einem GVO, da die genetischen Veränderungen Punktmutationen darstellen, die auch natürlicherweise durch Kreuzung und/oder natürliche Rekombination entstehen könnten“, schreibt das deutsche Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit in einer Stellungnahme vom November 2015.

In der Natur kommen Mutationen, also kleinere genetische Veränderungen der DNA, laufend vor – sie sind der Motor der Evolution. Auch konventionelle Zuchtmethoden verändern das Erbgut: Bei der Mutagenese etwa behandelt man Pflanzen mit Chemikalien oder mit radioaktiven Strahlen. „Damit löst man unzählige Mutationen aus. Wo genau sie entstehen, weiß niemand. Die meisten davon sind schädlich. Solche Pflanzen gelten als natürlich und werden ohne Sicherheitsprüfungen vermarktet“, sagt Prof. Dr. Holger Puchta, Leiter des Botanischen Instituts II am Karlsruher Institut für Technologie, und fragt: „Warum sollten Pflanzen, deren Erbgut man wie mit einem Skalpell an einem vorher definierten Ort nur wenig verändert, rechtlich schlechter gestellt sein?“

Weil in Europa der Entstehungsprozess einer Pflanze stärker zählt als das Endprodukt. Nach geltendem EU-Recht handelt es sich dann um Gentechnik, wenn „in einen Organismus direkt Erbgut eingeführt wird, das außerhalb des Organismus zubereitet wurde“ – so zwei Rechtsgutachten, die von Nichtregierungsorganisationen wie Greenpeace in Auftrag gegeben wurden. Somit wären alle Pflanzen und Tiere, die mit CRISPR-Cas oder einer anderen Genom-Editierungs-Methode verändert wurden, automatisch GVO.

Der Nachweis ist nicht möglich

Bei dieser Auslegung gibt es allerdings einen Haken: „Solche Pflanzen unterscheiden sich nicht von ihren natürlichen Artgenossen“, sagt Puchta. Was nicht an fehlenden Nachweismethoden liegt, sondern schlicht daran, dass es tatsächlich keine Unterschiede gibt. „Wie sollen

wir denn den Einsatz einer Technologie kontrollieren, wenn wir deren Nutzung gar nicht nachweisen können?“, fragt Puchta.

In Kanada oder den USA zum Beispiel zählt das Endprodukt stärker als der Entstehungsprozess. So entschieden die Behörden in den USA erst Ende April 2016, dass eine mit CRISPR veränderte Maissorte nicht als GVO einzustufen sei. Kommt der Mais in fünf Jahren dort auf den Markt, könnte er auch in Europa landen – ohne dass sich nachweisen ließe, dass er mithilfe von CRISPR-Cas hergestellt wurde.

Weigel und seine Kollegen empfehlen, dass die Änderungen, die durch das Genome Editing erfolgt sind, analysiert und dokumentiert werden sollten. Außerdem sollte sichergestellt werden, dass keine Reste von eventuell vorher eingeführter Fremd-DNA im Erbgut verbleiben. Dann seien so gewonnene Pflanzen aber solchen aus konventioneller Züchtung gleichzusetzen. Bleibt abzuwarten, wie die EU entscheidet.

Eine Macht, die weise genutzt werden muss

Im Gegensatz zur Anwendung bei Pflanzen ist der Einsatz der Technik bei Tieren etwas komplizierter und umstrittener. Zunächst sei gesagt, dass die Genmanipulation bei Tieren keineswegs eine neue Erfindung ist. Vor über 30 Jahren begann man mit den ersten Versuchen. Aber wieder dämpften Probleme wie Krankheiten, Unfruchtbarkeit und Ineffizienz die Euphorie – letztlich führten die alten Methoden zu keinem guten Ergebnis. Der genveränderte Lachs, der in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) als Lebensmittel zugelassen wurde, bleibt eine Ausnahme – bislang gibt es auf dem Markt keine Produkte aus und von gentechnisch veränderten Tieren. Robuste Nutztiere, die schnell wachsen und phosphatbelastetes Futter verwerten können oder laktosefreie Milch produzieren, waren die alten Zielsetzungen. Tiere so zu verändern, dass sie medizinisch relevante Wirkstoffe produzieren oder als Organspender dienen, ist heute die neue Motivation für die Genveränderungen. Durch die nun verfügbare Methode des Genome Editing ist ein neuer Optimismus entfacht.

Natürliche Vererbungsregeln überlisten

CRISPR-Cas macht alles einfacher und macht nun möglich, was zuvor zu keinen befriedigenden Erfolgen geführt hat. Das Konzept „Gene Drive“ überlistet die natürlichen Vererbungsregeln und führt zu einer fast 100-prozentigen Weitervererbung eines bestimmten Genabschnitts. Das Prinzip basiert auf dem Reparaturmechanismus von sich sexuell fortpflanzenden Organismen mit diploidem beziehungsweise polyploidem Chromosomensatz, bei denen ein Genschnitt auf einem Chromosom, hervorgerufen durch CRISPR-Cas, durch die entsprechende Vorlage auf dem anderen Chromosom repariert wird. Durch die ständige Weitervererbung



BIOPRO-Kommentar zum Thema: CRISPR-Cas9

Obwohl ich mich schon seit etwa 40 Jahren im Bereich Biotechnologie bewege, schaffen es manche neuen Technologien immer noch, mir einen eiskalten Schauer über den Rücken laufen zu lassen. Zu diesen Technologien zählt auch das 2012 erstmals zum Genome Editing verwendete CRISPR-Cas9-System. Dieses molekulare Werkzeug ist extrem mächtig und ermöglicht sehr einfach und kostengünstig verschiedene Manipulationen am Genom von jedem Lebewesen, sei es bei Mikroorganismen, Insekten, Säugetieren oder dem Menschen. Mit CRISPR-Cas9 kann die Forschung neue Wege gehen. Krankheiten können besser untersucht werden, Bakterien für eine schnellere Insulinproduktion optimiert werden. Dieser Fortschritt ist gut und wichtig. Neue Technologien müssen jedoch auch immer einen Prozess und eine Diskussion in der Gesellschaft durchlaufen. Denn Technologien, mit denen man alles machen kann, sollten noch lange nicht alles dürfen. Und daher freut es mich, dass es Ethikkommissionen gibt, die alles dafür tun, um eine Abgrenzung zu ethisch bedenklichen Anwendungen zu schaffen.

Daher hat sich das Redaktionsteam der BIOPRO auch bewusst gegen die Darstellung eines gentechnisch veränderten Super-

Manns oder einer Super-Kuh auf der Titelseite entschieden. Die ersten Schritte in diese Richtung gibt es bereits, führten doch Forscher in China im April 2015 Experimente mit CRISPR-Cas9 an menschlichen Embryonen durch. Andere Konzepte, bei denen mittels des sogenannten Gene Drive eine nahezu hundertprozentige Weitervererbung einer Genomveränderung innerhalb einer freilebenden Spezies (zum Beispiel bei Mücken) möglich ist, sind ähnlich bedenklich. So sind die Folgen für solche Freilandexperimente kaum absehbar. Diese Beispiele zeigen, dass es neben der gesellschaftlichen Diskussion zwingend erforderlich ist, dass die Politik Regularien für die Anwendung schafft. Und obwohl die Technik bereits seit drei Jahren angewendet wird, gibt es in der Europäischen Union noch keine Einigung zur Einstufung des Verfahrens. Denn bisher lassen sich die mit CRISPR-Cas9 eingefügten Veränderungen nicht nachweisen. Und wo man nichts nachweisen kann, ist auch eine Kontrolle unmöglich. Hier müssen Politik und Wissenschaft für die biologische Sicherheit bei der Entwicklung eindeutiger analytischer Methoden, der Forschung im Bereich der technologischen Folgeabschätzung und der daraus resultierenden Festlegung von Regularien noch nachlegen.

Herzlichst
Ihr Prof. Dr. Ralf Kindervater

ließe sich ein bestimmter Genabschnitt in einer Population komplett verbreiten. Das könnte auch ein Genabschnitt sein, der letztendlich das Gleichgewicht der gesamten Population zum Zusammenbrechen führt. Dies wäre ein möglicher Ansatz, um Überträger von Krankheitserregern auszurotten (zum Beispiel Mücken bei Malaria, Dengue- und Gelbfieber). Ob sich diese Strategie als kontrollierbar aufweist, bleibt offen – Ökosysteme zu beeinflussen, erfordert viel Verantwortung.

Keimbahn-Experimente am Menschen?

In den 1990er Jahren fingen gentherapeutische Versuche beim Menschen an – mit anderen Techniken. Zumindest in der Zellkultur konnte man erblich bedingte Krankheiten besiegen – jedoch mit vielen Nebenwirkungen. Wie erwartet, konnte auch hier, in der humanen Zellkultur, CRISPR-Cas9 glänzen, wodurch eine konfliktgeladene Debatte um die ethischen Aspekte des Genome Editing bei Menschen ausgelöst wurde. Die befürchtete, aber nicht überraschende Nachricht ließ nicht lange auf sich warten: Im April 2015 war es soweit: Chinesische Forscher, menschliche Embryonen, ein Genaustausch – eine unheimliche Schüttelmixtur. Seitdem sind Sorgen in Bezug auf Ethik und Risiko prominenter geworden: Die eingefügten Veränderungen (auch ungewollte

Off-target-Mutationen an anderen Stellen des Erbguts) würden sich durch die Keimbahn auf die nächsten Generationen ausbreiten, und durch die Simplizität des CRISPR-Cas9-Systems seien viele Forscher in der Lage, die technischen Hürden des Genome Editing beim Menschen zu durchbrechen. Die „Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht“ (IAG) der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften plädiert für ein Moratorium für Keimbahn-Experimente am Menschen, um zunächst die Chancen und Risiken zu erforschen. Die Ergebnisse des zweiten Eingriffs in menschliche Embryonen wurden bereits im April 2016 veröffentlicht.

Die Leichtigkeit, Vielseitigkeit und hohe Effizienz haben das CRISPR-Cas9-System so erfolgreich gemacht. Obwohl es evolutiv gesehen „nur“ Erbmaterial schneidet und eigentlich zu dessen Zerstörung dient, haben Wissenschaftler es zu einem praktischen Werkzeug mit einer noch nie dagewesenen Präzision umfunktionierte. Was in den nächsten Jahrzehnten noch mit ihm gemacht werden kann, wird sich zeigen. In der Molekularbiologie hat eine neue Ära begonnen – vielleicht sollten wir uns zuallererst mit der Bewertung der tollkühnen Entwicklung mehr Zeit lassen.

Jens Hinkelmann / BIOPRO, Juliette Irmer, Walter Pytlík



Das Gründerteam der HS-Analysis GmbH: David Haumann (links), Thomas Schenker (Mitte), Sergey Biniaminov (rechts). Foto: HS-Analysis GmbH

Analytik

HS-Analysis GmbH – mit digitaler Histologie den Weg für neue Medikamente ebnen

Gewebeprobe automatisch analysieren – das klingt nach Zukunftsmusik, ist aber schon Realität. Die HS-Analysis GmbH kann mithilfe von künstlicher Intelligenz Gewebeprobe automatisch interpretieren und so die Entwicklung neuer Medikamente einen entscheidenden Schritt voranbringen.

Die drei Gesellschafter, Diplom-Biologe David Haumann, Diplom-Informatiker Thomas Schenker und Diplom-Volkswirt Sergey Biniaminov, lernten sich am Karlsruher Institut für Technologie kennen. Gemeinsam führen sie die HS-Analysis GmbH aus Karlsruhe, Eggenstein-Leopoldshafen, die sich mit der effizienteren Medikamentenentwicklung beschäftigt.

Automatisierte digitale Histologie

Die HS-Analysis GmbH entwickelt unter anderem für Forscher und Histologen in der Pharmazeutischen Industrie und an Universitätskliniken eine Software für die automatische Analyse von Gewebeprobe. Die in den Unternehmen beziehungsweise Instituten hergestellten Gewebeprobe werden mittels eines Mikroskopier-Roboters, eines sogenannten Slide Scanners, digitalisiert und im Anschluss durch die Software der HS-Analysis analysiert. Das Schlüsselement in diesem Forschungsbereich ist laut Sergey Biniaminov das Whole-Slide Imaging (WSI) mit Digitalscannern, denn damit können ganze Gewebeprobe in hoher mikroskopischer Auflösung digitalisiert werden.

Im Anschluss kann die Software die Bilder der Gewebeprobe des Kunden automatisch analysieren. „Wir bringen der Software bei, unterschiedliche Dinge in diesem Gewebeschnitt zu erkennen“, sagt Thomas Schenker. Um komplizierte Analysen möglich zu machen, muss man ein Deep-Learning-Verfahren anwenden. Anhand von Beispielen wird der Software beigebracht, wie die Probe zu analysieren ist.

Automatisierung in der Pharmaforschung

Die Software ermöglicht es zudem, den digitalisierten histologischen Schnitt am Bildschirm in einer stufenlosen Vergrößerung anzuzeigen. „Dank der digitalen Histologie kann man eine qualitative Automatisierung in die Erforschung neuer Medikamente bringen“, sagt David Haumann. Damit Forscher einen hohen Durchsatz bei der Analyse von Proben erreichen, setzen sie häufig auf sogenannte Tissue-Microarrays (TMA). Bei dieser Technik werden auf Objektträgern kleine Gewebescheiben dicht nebeneinander angeordnet, um möglichst viele Biopsien gleichzeitig zu analysieren.

Begibt sich ein pharmazeutisches Unternehmen auf die Suche nach einem neuen Wirkstoff, so wird häufig mit digitalisierten histologischen Schnitten gearbeitet. Dabei wird der Effekt der Wirkstoffkandidaten mithilfe von Gewebeprobe untersucht. Die Software der HS-Analysis GmbH ermöglicht es, die Gewebeprobe deutlich schneller als mit herkömmlichen Methoden zu analysieren.

Digitale Histologie für alle Organe

Die meiste Erfahrung konnten die Unternehmer bisher mit den Organen Niere und Gehirn sammeln. Neben der Analyse von organspezifischen Geweben ist Krebs das große Thema der HS-Analysis GmbH. Unabhängig von Gewebetyp und Krankheit wird jedoch im Gespräch mit den Gründern eines klar: Mithilfe der Software kann bei der Suche nach neuen Wirkstoffkandidaten Zeit gespart werden. Und so liefert die digitale Histologie einen Beitrag, um die Lebensqualität der Patienten möglichst schnell zu verbessern.

Dr. Ariane Pott



Zwei Mitarbeiter der Novis GmbH vor der Bioleaching-Demonstrationsanlage: Verfahrenstechniker Benjamin Gann und Biotechnologe Thomas Rüschenpöhler. Foto: BIOPRO

Bioökonomie

Nachgefragt: Thomas Helle über neue Entwicklungen im Bioleaching

Auf Vermittlung der BIOPRO Baden-Württemberg GmbH trat die Biotechnologiefirma Novis GmbH in Kontakt mit dem renommierten Geomikrobiologen Prof. Dr. Andreas Kappler, Universität Tübingen. Mit finanzieller Unterstützung des baden-württembergischen Umweltministeriums testeten die Partner erste Bioleaching-Verfahren, um Metalle mithilfe von Bakterien aus Schlacken zu recyceln. Dr. Ursula Göttert von der BIOPRO hat in einem Interview mit Dr. Thomas Helle, Geschäftsführer der Novis GmbH, nachgefragt, was aus dem Projekt geworden ist.

Ende 2014 hat die BIOPRO in einem Artikel über Ihre ersten Versuche zum Bioleaching von Schlacken berichtet. Was ist denn mittlerweile daraus geworden, Herr Helle?

Erstens ist es interessant, dass die BIOPRO-Artikel eine relativ große Wirkung zeitigen. Mindestens fünf qualifizierte Ansprechpartner haben mich aufgrund dieses Artikels gefunden. Zum Zweiten beschäftigen sich mittlerweile zwei Leute in Vollzeit bei der Novis mit diesem Thema, sowie eine ungefähr 7-köpfige Arbeitsgruppe an der Universität Tübingen. Die Mitarbeiter an der Universität machen nach wie vor unsere Begleituntersuchungen. Wir selbst haben das Konzept entwickelt, wie solch eine Anlage aussehen kann. Eine erste Demonstrationsanlage haben wir jetzt gerade in einem größeren Maßstab in unserem Labor aufgebaut.

Welche Materialien setzen Sie denn als Ausgangssubstrat ein?

Zum einen immer noch Schlacke aus Müllverbrennungsanlagen eines großen württembergischen thermischen Abfallverwerter. Bei dieser Müllschlacke werden durch Bioleaching die Metalle entfernt. Die mineralischen Reste können dann als Zuschlagstoff in den Beton gehen. Da haben wir auch schon lokale Partner, die baden-württembergweit vertreten sind.

Zum anderen haben wir mittlerweile noch die Hochschule Rottenburg als weiteren Kooperationspartner gewonnen. Hier setzen wir Holzrasche als Ausgangsmaterial ein. Geplant ist, sobald die Metalle aus der Asche entfernt sind, diese als Dünger oder zur Waldkalkung einzusetzen. Generell möchten wir, dass die Schlacke später wieder in die Umwelt ausgebracht werden kann – ein Modell einer schlüssigen Kreislaufwirtschaft.

Welche Metalle sind denn hauptsächlich in der Schlacke enthalten?

Aluminium, Zink, Kupfer, ein wenig Strontium – sie alle sind über den erlaubten Grenzwerten vertreten. Holz ist beispielsweise ein starker Aluminiumsammler.

Welche Organismen setzen denn Ihre Partner von der Universität Tübingen ein, um diese Metalle aus den Schlacken wieder herauszuholen?

Dabei handelt es sich um Organismen, die aus der Umwelt isoliert wurden, beispielsweise aus dem spanischen Fluss Río Tinto. In diesem Fluss lebt nichts mehr, denn er hat einen pH-Wert von 2, weil so viel saure Wässer eingetragen werden. Und da etablieren sich Bakterien, zum Beispiel Acidithiobacillus oder Bacillus sulfoxidans, die solche Metalle lösen können. Diese Bakterien werden im Labor von Professor Kappler isoliert, kultiviert, und die fütgt man nun den Schlacken hinzu.

Und Sie haben mittlerweile auch eine Förderung durch das Bundesministerium für Wirtschaft und Energie bekommen?

Ja, wir haben den Zuschlag für ein ZIM-Projekt „Bioleaching“ bekommen, das noch bis Mitte 2018 läuft. Als Unternehmen erhalten wir eine Förderung von 40 Prozent, den Rest müssen wir durch Eigenleistung erbringen. Und die Universität Tübingen erhält als Forschungseinrichtung eine Förderung zu 100 Prozent.

Gleichzeitig freuen wir uns auch noch über eine neue und ganz aktuelle Kooperation: Wir konnten Prof. Dr. Thorwarth von der Hochschule Rottenburg für die Zusammenarbeit mit der Universität Tübingen und der Novis GmbH gewinnen. Hier geht es vor allem um die Behandlung und Nutzbarmachung von Biomassekraftwerksschlacke, die sogenannte Rostasche aus der Holzverbrennung. Professor Thorwarth ist ausgewiesener Experte für Verbrennungsprozesse.

Dr. Ursula Göttert / BIOPRO

Medizintechnik

Entlastung des Gesundheitssystems: Innovative Ansätze senken Behandlungskosten

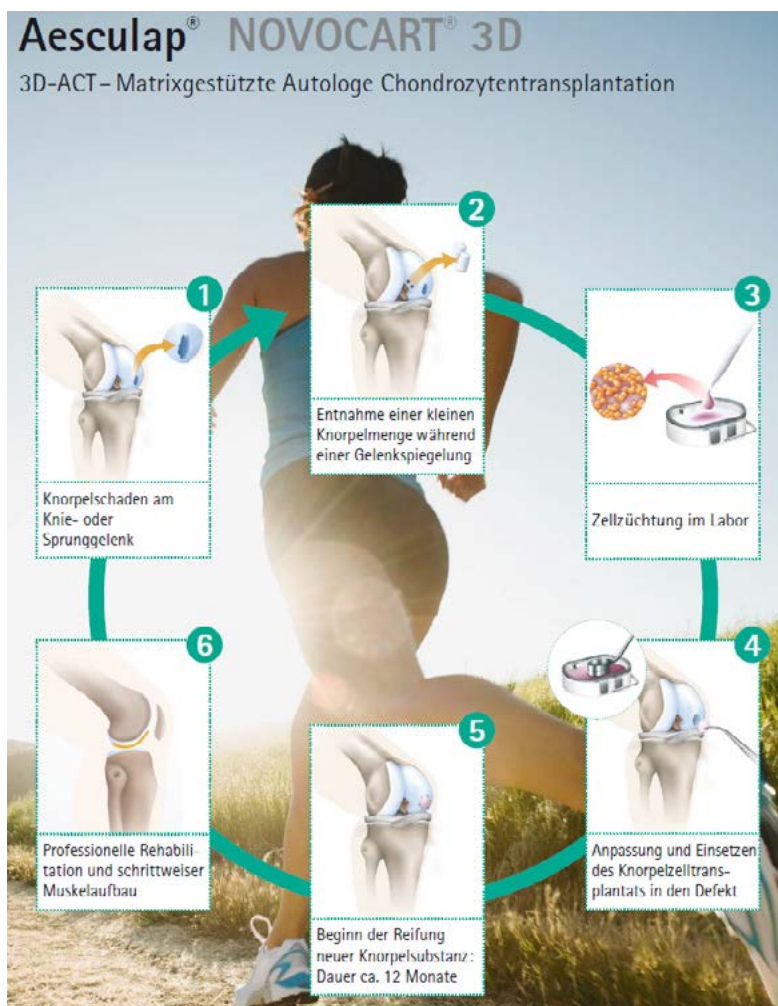
Die moderne Medizin erzielt jedes Jahr enorme Fortschritte – und das nicht nur hinsichtlich des Patientenwohls. So profitiert auch das stark überlastete Gesundheitssystem von neuartigen Therapien. Ein erfolgreicher Ansatz: die Selbstheilung des Körpers zu aktivieren. Um beispielsweise Gelenkschäden oder Verbrennungen der Haut zu regenerieren, kann körpereigenes oder synthetisches Gewebe eingesetzt werden. Im Gegensatz zu teuren Prothesen oder unzähligen Verbandwechseln können bis zu zwei Drittel der Kosten eingespart werden, und das bei hundertprozentiger Erstattungsfähigkeit.

Stationäre Klinikaufenthalte sind teuer. Für derartige Behandlungen in Krankenhäusern zahlten die gesetzlichen Krankenversicherungen 68,6 Mrd. Euro im Jahr 2014. Das entspricht 33 Prozent der gesamten Leistungskosten – Tendenz steigend. Grund dafür sind zum einen der Einsatz von teuren Materialien und zum anderen lange Liegezeiten nach aufwendigen Operationen.

Ein häufiges Beispiel: Knieprothesen. Mit etwa 150.000 Operationen, die in Deutschland pro Jahr durchgeführt werden, ist das übliche Verfahren meist: Erst eine technisch aufwendige Diagnose, dann die Operation und schließlich eine langwierige Rehabilitation. Schnell liegen die Kosten für die Behandlung im fünfstelligen Bereich, gerade auch bei jüngeren Patienten, bei denen die erste Prothese im weiteren Leben häufig wieder ausgetauscht werden muss. Anstatt das Kniegelenk im Falle einer bereits eingetretenen Arthrose frühzeitig ersetzen zu müssen, kann selbst ein größerer Knorpelschaden, der später im Gelenkverschleiß endet, mit einem innovativen Verfahren behoben werden.

Alternative zum Knieersatz

Diese als Tissue Engineering bezeichnete Technologie basiert auf der Verwendung von körpereigenem Gewebe: Dem Patienten wird ein kleiner Teil der vorhandenen Knorpelzellen entnommen, die sich unter Laborbedingungen innerhalb von



Funktionsweise von Novocart® Inject. Foto: B. Braun Melsungen AG

etwa drei Wochen vermehren. Anschließend werden sie in ein Hydrogel überführt, das in den Knorpelschaden injiziert wird und an Ort und Stelle aushärtet. Die gezüchteten Zellen sind in der Lage, das zerstörte Knorpelgewebe zu regenerieren. Der Operationsaufwand ist gering, da es sich um einen minimalinvasiven Eingriff handelt. Dadurch sinken auch die angrenzenden Behandlungskosten: Der Patient kann in der Regel nach nur drei Tagen das Krankenhaus verlassen, und auch die anschließende Rehabilitation ist meist deutlich verkürzt. Außerdem wird erwartet, dass hierdurch die Zahl der erforderlichen Prothesenversorgungen künftig erheblich reduziert werden kann.

Diese spezielle Methode – genannt NOVOCART® Inject – der Firma TETEC AG wird von den Kassen vergütet und kann in einigen Fällen eine Alternative zum Knieersatz darstellen. Bislang wird diese Behandlung europaweit etwa 2.000 Mal pro Jahr durchgeführt. „In der Zukunft hoffen wir, die Technologie auch auf weitere Indikationen wie zum Beispiel Bandscheibenvorfälle auszudehnen“, erklärt Dr. Klaus Maleck, Vorstandsmitglied des Unternehmens.



Kleiner Markt – große Wirkung bei der Lebensqualität von Verbrennungsopfern

Doch auch bei deutlich geringeren Fallzahlen als im Bereich der Knieprothesen hat die Industrie Methoden entwickelt, die als hochmodern hinsichtlich der bestmöglichen Patientenbehandlung gelten. Und die zusätzlich unsere Krankenkassen entlasten. So etwa im Falle von schweren Verbrennungen und Verbrühungen. Mit circa 4.000 Betroffenen pro Jahr handelt es sich um eine Randgruppe, doch die Behandlung ist aufgrund des oft wochenlangen Klinikaufenthalts, der häufigen Verbandwechsel und nicht zuletzt der hohen Dosierung von Schmerzmitteln sehr kostenintensiv.

Bereits seit 2004 gibt es eine Behandlungsmethode für schwerste Verbrennungen und Abschürfungen in Form eines synthetischen Hautersatzes. Die Membran aus Polymilchsäure schützt die geschädigten Flächen und ermöglicht darunter eine narbenfreie Abheilung. Und: Die synthetische Membran muss nur ein einziges Mal aufgelegt werden. Aufwendige und vor allem auch schmerzhaftes Verbandwechsel entfallen. Dadurch sinken die Behandlungskosten um bis zu 67 Prozent.

Heilung der Haut unterstützen

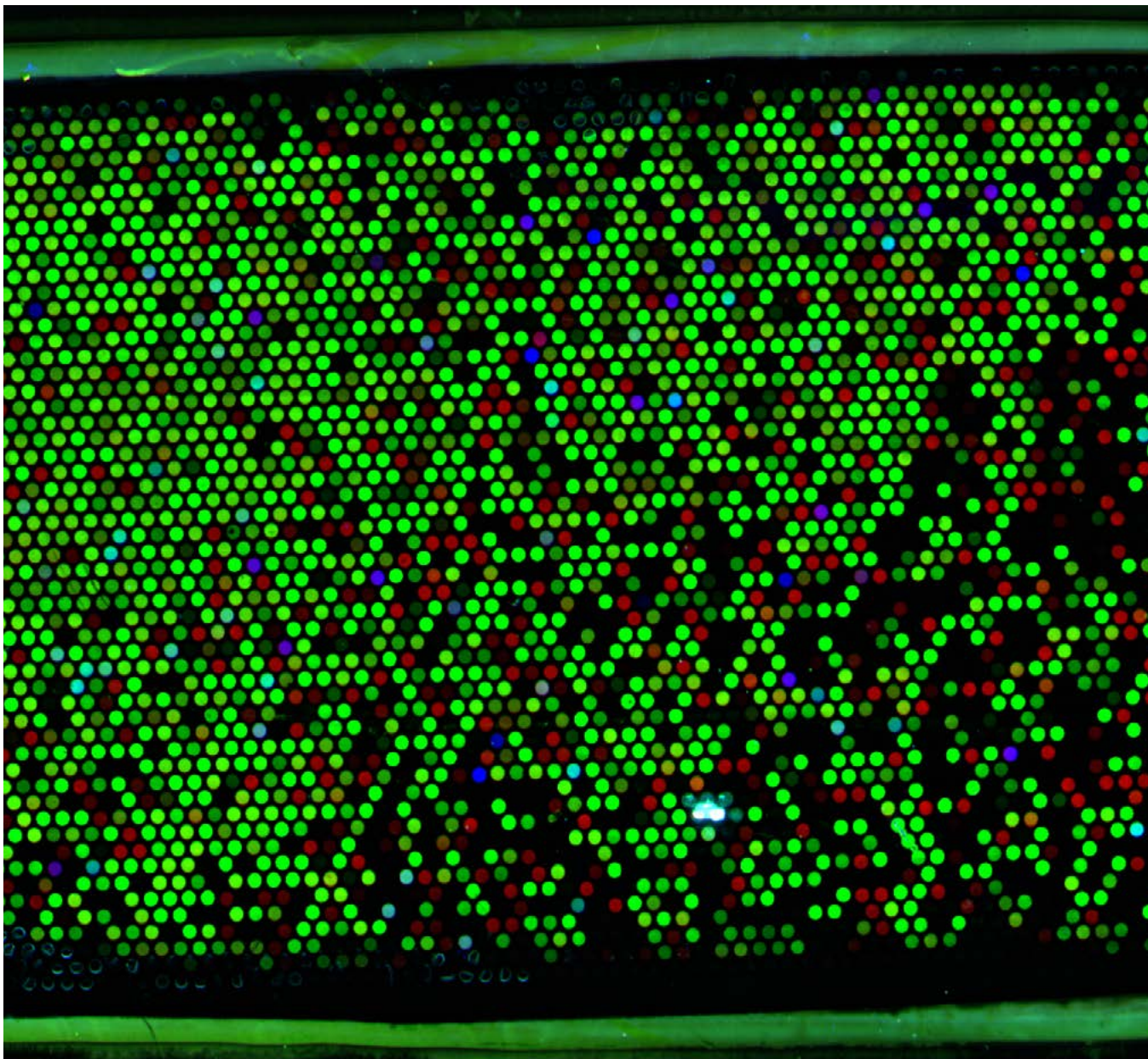
Die Methode der PolyMedics Innovations GmbH ist erfolgreich. Inzwischen hat die nur 18 Mitarbeiter starke Firma eine Niederlassung in den USA, und der Vertrieb erstreckt sich auf 30 Länder. „SUPRATHEL® hat sich in Deutschland als Marktführer durchgesetzt. Wir konnten weit über 20.000 Patienten mit unserer Technologie helfen. Darauf sind wir sehr stolz“, verdeutlicht Prof. Dr. Heinrich Planck, Geschäftsführer des Unternehmens. „Das Produkt ist als erster künstlicher Hautersatz voll erstattungsfähig. Und die von uns erzielten Gewinne reinvestieren wir in unsere eigene Forschung.“ Denn die Technologie könnte künftig auch bei anderen Indikationen wie etwa chronischen Wunden eingesetzt werden.

Dieses Ziel wird der gelernte Maschinenbauer aus Rottenburg am Neckar nicht aus den Augen verlieren. „Gemeinsam planen wir, alle drei Jahre ein neues Produkt auf den Markt zu bringen.“ Dabei geht es dem Gründer jedoch nicht nur um Profit. Denn die Märkte für die entwickelten Produkte sind meist nicht groß. Viel wichtiger ist es für Planck, die moralische Verpflichtung, die er gegenüber den Patienten empfindet, zu erfüllen und für die Betroffenen eine optimale Therapie anzubieten.

Dr. Barbara Jonischkeit / BIOPRO



Bei schwersten Verbrennungen hilft eine Membran aus Milchsäure, die als synthetischer Hautersatz fungiert. Die Membran schützt die geschädigten Flächen und ermöglicht darunter eine narbenfreie Abheilung. Foto: PolyMedics Innovations GmbH



Beispiel einer DNA-Kopie in einem Mikroarray mit etwa 4.000 Punkten auf einer Fläche von 10 mm Höhe und 14 mm Breite. Jeder Punkt stellt eine andere DNA dar; ähnliche Farben entsprechen DNA mit ähnlichen Teilsequenzen.
 Foto: Christin Rath, Philipp Meyer

Biotechnologie

Impfrevolution durch Kopierverfahren

Das Forscherteam des erst kürzlich gegründeten Unternehmens BioCopy wird sein patentiertes Verfahren zur beschleunigten Impfstoffentwicklung weiterentwickeln und so ein wichtiger Player auf dem 60 Milliarden US-Dollar schweren Impfstoffmarkt werden. Vor Kurzem hat die Arbeitsgruppe um Dr. Günter Roth eine Förderung in Höhe von 1,6 Mio. Euro im Rahmen des Programms VIP+ vom Bundesministerium für Bildung und Forschung erhalten.

Nach sieben Jahren Vorlaufzeit wurde das Unternehmen 2016 gegründet, und schon 2019 soll es soweit sein – dann plant die BioCopy GmbH erste Impfstoff-Kandidaten auf den Markt zu bringen. Um einen solchen Kandidaten zu finden, benötigt das Unternehmen lediglich das Virus, einen Blutstropfen eines Überlebenden sowie 48 Stunden Zeit. Bisher erfordert dieser Prozess stets noch ca. drei Monate – wertvolle Zeit, in der Menschen erkranken und vielleicht sogar sterben.

Die Zeitersparnis wird möglich durch das neuartige Verfahren, Biomoleküle ähnlich wie mit einem Fotokopierer zu vervielfältigen.

Biomoleküle kopieren

„Dabei nutzen wir einen Chip, der sehr viele kleine Kavitäten, also Vertiefungen, auf der Oberfläche trägt. Das sieht aus wie Honigwaben, nur dass jede Kavität gerade einmal 50 µm im Durchmesser misst, was in etwa der Dicke eines Haares entspricht“,



sagt Firmengründer Roth. „In jeder einzelnen Kavität lassen wir eine separate biomolekulare Reaktion ablaufen, wodurch wir für jeden ursprünglich in der Kavität enthaltenen DNA-Strang exakte Kopien erstellen. Diese werden direkt an die Oberfläche der Chip-Abdeckung gebunden. Jede Kavität erzeugt damit ein Pixel DNA auf der Oberfläche.“ So kopieren Roth und sein Team ein DNA-Mikroarray. Der Kopiervorgang kann vielfach wiederholt werden. „Außerdem haben wir neben der DNA-zu-DNA-Kopie zudem die Möglichkeit, DNA-zu-Protein- und DNA-zu-RNA-Kopien zu machen. Aus der Kombination dieser kleinen Kavitäten mit der Biochemie entsteht unser Kopierer, der auf Daumennagelgröße bis zu 100.000 verschiedene Pixel und damit Biomoleküle kopieren kann“, sagt Roth. Das Forschungsteam hat für seine Methode schon einige Preise und Fördergelder erhalten.

Neue Methode für die Impfstoffentwicklung

Der Kopierer kann auch für die Entwicklung von Impfstoffen eingesetzt werden. Dies erklärt Roth so: „Im Projekt ‚immune2day‘ planen wir die cDNA eines Virus oder eines Bakteriums zu nutzen, um daraus zunächst die DNA zu kopieren. Aus dieser DNA-Vorlage generieren wir im Kopierer die entsprechenden Proteine und können dann mithilfe der im Blut von Überlebenden enthaltenen Antikörper die potenziellen Impftargets identifizieren, an die die Antikörper binden. Die identifizierten Proteine können herauskopiert und als Impfstoff für eine aktive Immunisierung eingesetzt werden.“ Was die neue Methode für die Impfstoffentwicklung bringt, ist vor allem der Zeitgewinn. Das gesamte Verfahren – Impftarget-Findung, Impfstoffentwicklung und Zulassung – dauert laut Roth im Moment etwa ein Jahr. „Mit immune2day können wir den Zeitraum um drei, eventuell sogar sechs Monate verkürzen, sodass die Impfung schon nach der Hälfte der Zeit zur Verfügung steht“, sagt der Wissenschaftler. „Zusätzlich wollen wir als neues Produkt Antikörper für eine passive Immunisierung anbieten. Mit unseren Mikrofluidik-Methoden können wir aus dem Blut von Überlebenden einer Infektion auch noch Zellen gewinnen, die protektive Antikörper gegen den Erreger produzieren. Da wir

diese so schnell finden, können wir bereits nach einer Woche in die Produktion der Antikörper mithilfe von Zellkulturen gehen. Diese Immunisierung kann dann Helfer in Krisengebieten für einige Wochen schützen oder die Überlebenschancen von bereits erkrankten Personen erhöhen.“

Wichtiger Partner am Standort Baden-Württemberg

Von Anfang an unterstützt wurde das Unternehmen von der BIOPRO, deren Geschäftsführer Prof. Dr. Ralf Kindervater das Potenzial schon früh erkannt hat: „Impfstoffe haben einen immensen volkswirtschaftlichen und gesamtgesellschaftlichen Wert – man bedenke die eingesparten Kosten durch Behandlungskosten, Arbeitszeitausfall und natürlich die Vermeidung von schweren Erkrankungen und Todesfällen. Je nach Impfstoff kommt man auf ein Kosten-Nutzen-Verhältnis von bis zu 1:27 US-Dollar, das heißt: Jeder für Impfungen eingesetzte Dollar konnte 27 Dollar einsparen. Uns freut es, dass wir mit BioCopy ein junges und innovatives Unternehmen dabei unterstützen konnten, in diesem Bereich die ersten Schritte zu machen. Mit der Fertigstellung ihrer phänomenalen Erfindung wird BioCopy ein wichtiger Partner am Standort Baden-Württemberg.“

Aptamere vervielfältigen

Laut Roth ist das Kopieren von Biomolekülen – auch als BioCopy bezeichnet – Grundwerkzeug der Wissenschaftler. Neben der Impfstoffentwicklung hat die Plattformtechnologie viele weitere Anwendungsmöglichkeiten. Im Projekt „AptaSWIFT“ identifizieren und kopieren die Wissenschaftler beispielweise Aptamere, also Oligonukleotide, die sehr spezifisch an eine Zielstruktur binden. „Aptamere gelten als die nächste Generation der Antikörper, und gute Aptamere zu finden, ist im Moment noch sehr aufwendig. Für die Identifizierung haben wir verschiedene Oligonukleotide als Ausgangs-DNA im Array und bringen diese über Mikrofluidik mit dem Molekül in Kontakt, das sie binden sollen. Im Folgenden analysieren wir, welche die bindungsstärksten Varianten sind. Diese Aptamere können wir dann gezielt wiedergewinnen und vervielfältigen“, sagt Roth.

Mitarbeiter gesucht

Derzeit ist das Forscherteam um Roth im Gespräch mit interessierten Investoren. Für das interdisziplinäre Team, bestehend aus Wissenschaftlern, Ingenieuren und Wirtschaftlern, stand die Laborsuche an, die die BIOPRO aktiv unterstützte. In den nächsten Monaten können dann bis zu 20 weitere Mitarbeiter hinzukommen. Gesucht werden Biologen, Chemiker, Ingenieure, Mechatroniker, Mikrosystemtechniker, Informatiker, CTAs und BTAs. Der Traum des Wissenschaftsteams ist es, einen Kopierer vorstellen zu können, den jeder im Labor bedienen kann. Nach dem Motto: Hier kommt das Virus rein, morgen Abend ist der Impfstoff da.

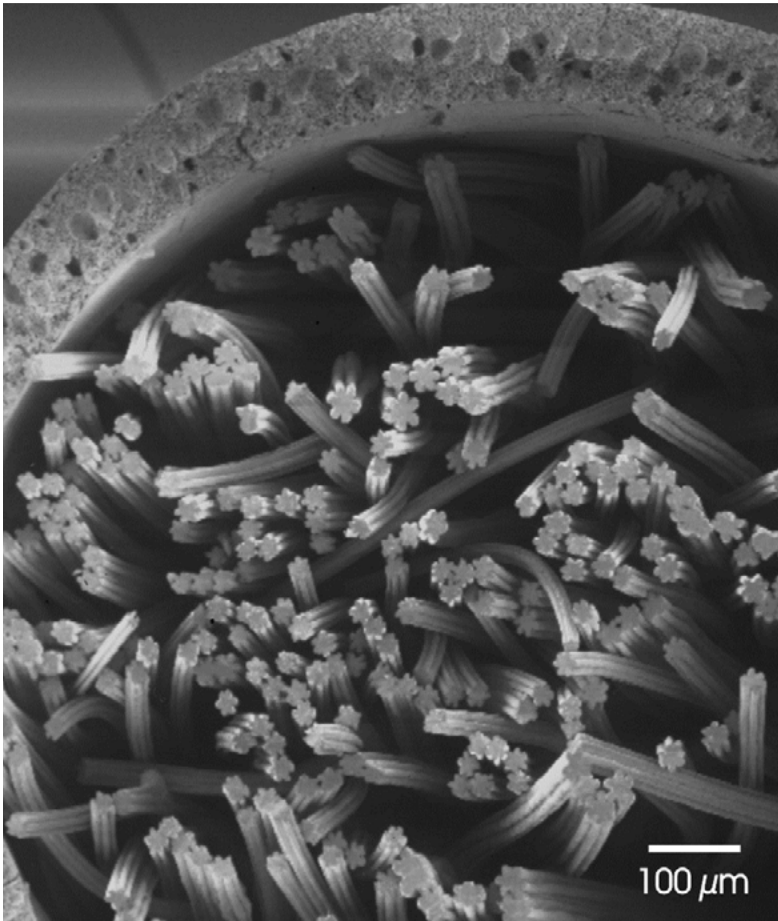
Mia Kühn, Anja Frank / BIOPRO



INFO

Kontakt:

Dr. Günter Roth
Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA)
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Tel.: +49 (0)761 203 - 971 67
E-Mail: guenter.roth@zbsa.uni-freiburg.de



Nervenleitschienen aus Trimethylencarbonat und Caprolacton.
 Foto: ITV Denkendorf

Biokunststoffe

Biopolymere – Rohstoffe für innovative Medizinprodukte

Polyhydroxyalkanoate (PHA) sind biologisch abbaubare Biopolymere, die zunehmend an Bedeutung gewinnen. Nicht nur in Alltagsgegenständen wie Plastiktüten und Joghurtbechern werden mittlerweile Biokunststoffe verwendet. Auch in der Medizin werden sie eingesetzt, sodass Medizinprodukte aus Biokunststoffen wie PHA seit einiger Zeit Gegenstand intensiver Forschung sind.

Jedes Jahr werden über 300 Mio. t Kunststoff produziert. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Polyester, die aus fossilen Rohstoffen wie Erdöl oder Erdgas hergestellt werden. Doch die Nachfrage nach erdöleinsparenden, umweltverträglicheren Produkten aus erneuerbaren Ressourcen steigt. So wird heute aus

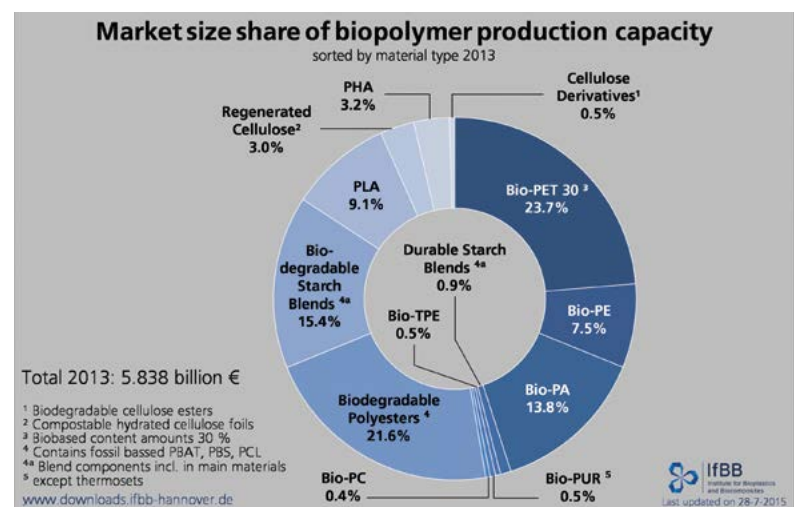
Zuckerrohr Polyethylen und aus Mais Polylactid (Polymilchsäure) hergestellt. Der Nutzen der Biokunststoffe liegt vor allem in der Einsparung des Erdöls.

Auch Polyhydroxyalkanoate (PHA) werden als Rohstoffe für Biokunststoffe genutzt. PHAs sind natürliche Speicherstoffe, die von Bakterien, Pilzen und einigen Pflanzen als Energiequelle angelegt werden, wenn ihnen bestimmte Nährstoffe fehlen. Mittlerweile sind über 300 verschiedene Mikroorganismen bekannt, die PHA synthetisieren. Polyhydroxyalkanoate sind Polyester aus Carbonsäuren, die eine oder mehrere zusätzliche OH-Gruppen tragen. Je nachdem, wie viele Kohlenstoffatome sie enthalten, unterscheidet man drei Gruppen: kurzkettige, mittellange und langkettige PHAs. Dank ihrer kunststoffähnlichen Eigenschaften werden Polyhydroxyalkanoate bereits als Basis vieler Kunststoffe eingesetzt. Der wichtigste Vertreter zur Produktion von Biokunststoffen ist das Polyhydroxybutyrat (PHB).

Biokunststoffe in der medizinischen Anwendung

Bisher wurden in der Medizin oft Kunststoffe wie Polyethylenglycol (PEG) oder Silicone benutzt. Diese werden zunehmend durch Kunststoffe ersetzt, die biologisch abbaubar und biokompatibel sind. Das bedeutet, dass sie vom eigenen Körper abgebaut werden können, ohne gefährliche Immunreaktionen auszulösen.

Die ITV Denkendorf Produktservice GmbH (ITVP) verwendet bereits Rohstoffe wie Glycolid, Lactid, Caprolacton oder Trimethylencarbonat für die Verarbeitung von Medizinprodukten. Solche resorbierbaren, biokompatiblen Kunststoffe werden als chirurgisches Nahtmaterial, sowie in



Marktanteile der gesamten Produktionskapazität für Biopolymere im Jahr 2013.
 Grafik: IfBB – Institut für Biokunststoffe und Bioverbundwerkstoffe



Form von Folien und Membranen zur Wundabdeckung bei Verbrennungen und Gefäßprothesen eingesetzt. Vor allem das Lactid, das als Rohstoff resorbierbarer Polymere verwendet wird, erfüllt mehrere Anforderungen. Es ist biologisch abbaubar und biokompatibel und wird aus erneuerbaren Ressourcen wie Mais hergestellt. Dadurch erfüllt es nicht nur die Ansprüche der Medizintechnik, sondern spart auch fossile Rohstoffe ein.

Polyhydroxyalkanoate – biologisch, biokompatibel, biologisch abbaubar

Wie das Polylactid sind auch Polyhydroxyalkanoate biologisch abbaubar. Zusätzlich sind PHAs biokompatibel, lösen also bei deren Abbau im menschlichen Körper keine Immunreaktion aus. Die bakterielle Fermentation hat derzeit die größte industrielle Bedeutung zur Gewinnung von PHAs.

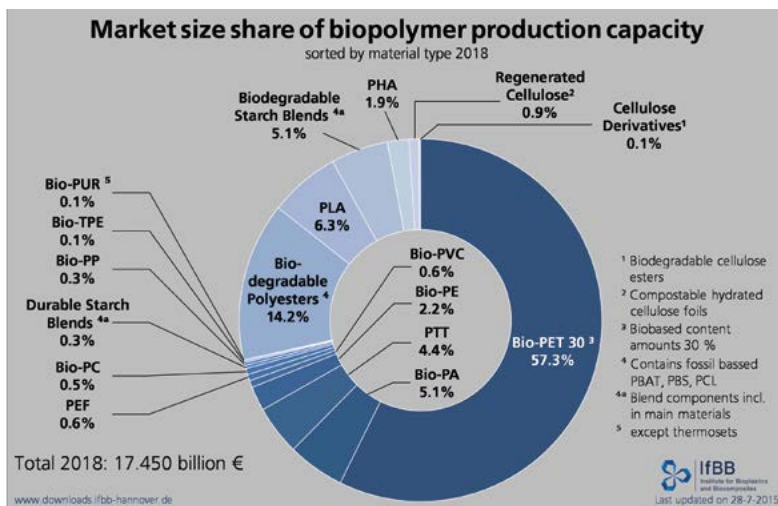
Im menschlichen Körper werden PHA-Biopolymere durch körpereigene Enzyme abgebaut. Es wurde bereits untersucht, ob sich PHA-Biopolymere als Grundgerüst oder Mikro kapseln für Medikamente eignen. Denn durch den Abbau der Mikro kapseln kann der Wirkstoff über einen gewissen Zeitraum kontinuierlich und spezifisch dosiert abgegeben werden. Unterschiedlichste Medikamente wie Chemotherapeutika, Impfstoffe oder Antibiotika können in kleinste PHA-Partikel, sogenannte Nanopartikel, verpackt und so an einer spezifischen Stelle des Körpers kontrolliert freigesetzt werden. Das ist vor allem bei stark toxischen Medikamenten wie Chemotherapeutika oder sehr empfindlichen Wirkstoffen wichtig, da diese nur am Zielort wirken und nicht den ganzen Körper belasten sollen. So ist die kontrollierte Freisetzung von Wirkstoffen am Zielort durch den Einsatz von PHA-basierten Nanopartikeln, zum Beispiel in der Krebstherapie, vielversprechend.

Deutschlands größtes Textilforschungszentrum, das Institut für Textil- und Verfahrenstechnik in Denkendorf (ITV), beschäftigte sich mit der Nervenregeneration. Das ITV entwickelte in Kooperation mit der ITV Denkendorf Produktservice GmbH (ITVP), dem Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Institut (NMI) in Reutlingen und der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik in Tübingen eine Nervenleitschiene. Diese lotst regenerierende Nervenfasern zielgenau zum Muskel und unterstützt so die Heilung. In diesem Projekt wurden erdölbasierte Polymere aus Trimethylencarbonat und Caprolacton verwendet.

Auch PHAs wurden auf ihre unterstützende Wirkung bei Nervenschädigungen des Rückenmarks untersucht. Wissenschaftler konnten zeigen, dass ein Gerüst aus PHA eine stärkere Zellteilung, Zelladhäsion und Differenzierung bewirkte als ein Gerüst aus Polylactid. Gerade im Bereich der Regeneration von Gewebe konnten PHAs gute Resultate erzielen. Da es sich bei den Versuchen zurzeit eher noch um Grundlagenforschung handelt, muss viel getan werden, um Polyhydroxyalkanoate in der Medizintechnik zu etablieren.

Polyhydroxyalkanoate haben es schwer auf dem Markt

PHA hat durch seine Bioabbaubarkeit und seine Biokompatibilität Vorteile gegenüber anderen Biopolymeren. Es ist jedoch vergleichsweise schwierig zu verarbeiten, und die Produktionskosten sind relativ hoch. Aufgrund der Rohstoffkosten, der Prozesskosten und der verhältnismäßig geringen Produktionsvolumina können PHAs mit klassischen Vertretern von Biokunststoffen wie dem Polylactid nur schwer mithalten. 2013 wurden lediglich 3,2 Prozent der gesamten Produktionskapazität für Biopolymere für die Herstellung von PHA verwendet. Statista gibt an, dass im Jahr 2011 insgesamt 3,44 Mrd. Euro mit Biopolymeren umgesetzt wurden, wobei 39,4 Prozent der Biopolymere für Verpackungsmaterialien verwendet wurden. 2016 wird mit einem Umsatz von 13,7 Mrd. Euro gerechnet. Der Einsatz von Biokunststoffen wird also zunehmen. Den größten Marktanteil der Biokunststoffe wird laut IfBB, dem Institut für Biokunststoffe und Bioverbundwerkstoffe, vermutlich Bio-PET einnehmen. Vor allem für die Herstellung von Plastikflaschen wird von Statista der hohe Einsatz von Biokunststoffen prognostiziert.



Prognostizierte Marktanteile der gesamten Produktionskapazität für Biopolymere im Jahr 2018. Grafik: IfBB – Institut für Biokunststoffe und Bioverbundwerkstoffe

Die Produktion von PHAs wird nach den neuesten Schätzungen weiter zurückgehen. Erst wenn Faktoren wie die PHA-Produktionsrate, Ausbeute und Qualität sowie die Anlagengröße stimmen, ist der Weg für eine erfolgreiche Biokunststoff-Produktion aus Polyhydroxyalkanoaten geebnet. Bisher stellten PHA-basierte Kunststoffe Nischenprodukte dar, die dann genutzt werden, wenn Biopolymere wie Polylactid nicht verwendet werden können.

Anja Frank / BIOPRO



Dr. Ursula Kramer bloggt auf healthon.de. Foto: healthon.de

eHealth

HealthOn – bessere Orientierung für die Nutzer von Health-Apps

HealthOn ist eine Informations- und Bewertungsplattform für Gesundheits- und Medizin-Apps in Deutschland. Die Pharmazeutin Dr. Ursula Kramer bloggt auf www.healthon.de seit 2011 über Gesundheits- und Medizin-Apps. Die Expertin für Gesundheitskommunikation möchte Verbrauchern und Patienten, aber auch Ärzten und Apothekern helfen, sich im Dschungel der Apps zu orientieren. Im Gespräch mit Dr. Ariane Pott für die BIOPRO Baden-Württemberg erklärt sie, worauf Verbraucher bei der Nutzung einer App achten sollten und wie man die Hersteller in die Pflicht nehmen kann.

Wie kam es zur Gründung der Bewertungsplattform HealthOn?

Bei der Entwicklung der ersten, eigenen Gesundheits-App haben wir geschaut, wer eigentlich überprüft, ob eine App inhaltlich das

bringt, was sie verspricht, und dann festgestellt, dass es keinerlei Kontrolle oder inhaltliche Prüfung zur Verbraucherorientierung gibt. Auf Basis der weltweit akzeptierten Kriterien der HON-Stiftung (Health On the Net), die für Websites mit vertrauensvollen Gesundheitsinformationen den sogenannten HONcode vergibt, haben wir dann 2012 den HealthOn-Ehrenkodex entwickelt. Er umfasst insgesamt sieben Kriterien, mit denen auch Verbraucher recht einfach einschätzen können, ob eine App vertrauenswürdig ist. Wir entwickelten einen entsprechenden Online-Test, mit dem unter anderem diese Kriterien abgefragt werden, um festzustellen, ob der Anbieter es „ehrlich“ mit den Nutzern meint.

Was wird mit dem HealthOn-Ehrenkodex abgefragt?

Es sind formale Basisangaben, die Aufschluss geben über die Sinnhaftigkeit eines App-Konzeptes und die Fundiertheit der gesundheitsbezogenen Informationen. Wenn eine App zum Beispiel gesundheitsbezogene Tipps vermittelt, dann sollte sie auch darüber aufklären, von wem die Infos stammen, also: ob der Autor über die entsprechende Fachkompetenz verfügt. Auch die Frage der Finanzierung ist sensibel: 90 Prozent der Apps werden kostenlos angeboten. Deshalb ist es legitim, zu fragen, warum ein bestimmter Anbieter eine App finanziert. Auch eine Erklärung zur Werbepolitik ist wichtig, damit Nutzer sicher sein können, dass Gesundheitsinformationen frei sind von werbe- oder produktbezogenen Aussagen. Es ist nicht schlimm, wenn in einer App Werbung gezeigt wird, aber es ist wichtig, dass diese Werbung vom Inhalt klar getrennt ist. Weitere Punkte sind Impressum, Kontaktangaben und Datenschutzerklärung. Wenn ein Anbieter komplett undercover bleibt und keinerlei Angaben zum Datenschutz macht, dann muss ich mich als Nutzer natürlich fragen, ob ich dieser App personenbezogene Gesundheitsdaten von mir anvertraue. Anbieter von Gesundheits-Apps, die ihre besondere Verantwortung ernst nehmen, informieren ihre Nutzer umfassend. Fehlen in einer Gesundheits-App viele dieser Angaben, sollten Verbraucher weitersuchen nach einer App, die ihr Sicherheitsbedürfnis ernst nimmt.

Wie erfolgt die Analyse der Apps?

Die Online-Tests mit den Fragekatalogen sind direkt auf unserer Website. Wir unterscheiden zwischen einem Fragenkatalog für Hersteller von Apps und einem Online-Test für Verbraucher bzw. Patienten. Wenn man also als Nutzer eine Gesundheits-App gut findet und möchte, dass diese App in der HealthOn-Datenbank aufgeführt wird, kann man das Formular nutzen. Wenn Sie als Entwickler oder Anbieter Ihre App testen, wird auch abgefragt, ob Sie aus der Technik stammen oder einen medizinischen oder wissenschaftlichen Hintergrund haben. Wenn der Test abgeschickt wird, prüfen wir den Test auf Plausibilität und darauf, ob wir zum selben Ergebnis kommen. Im kurzen Testbericht erscheinen dann



die Anwendungsgebiete der App, die Unterstützungsfunktionen, die sie bietet, sowie ob und wenn ja, welche Qualitäts- und Transparenzkriterien sie offenlegt. Über farbige Symbole, sogenannte Icons, kann man schnell sehen, welche Kriterien erfüllt werden und welche nicht. Die Testberichte aller Gesundheits-Apps können Verbraucher auf der Suche nach einer geeigneten App dann mit Stichworten oder verschiedenen Filtern durchsuchen.

Wie wählen Sie die Apps aus, die Sie testen?

Wir untersuchen nicht Einzel-Apps, sondern in der Regel Indikationsgruppen, zum Beispiel Schmerz-Apps oder Diabetes-Apps. Wo der Bedarf besonders hoch ist aufgrund der großen Public-Health-Relevanz, das heißt: der hohen Krankheitslast und der großen Bedeutung verhaltensbedingter Risikofaktoren, versuchen wir den Markt umfassend zu screenen. Das bedeutet, wir schauen, welche Apps tatsächlich für deutschsprachige Verbraucher verfügbar sind, und gehen dabei so vor wie Verbraucher, die mit Suchbegriffen in den App-Stores nach Apps suchen. Wir testen nur Apps, die frei verfügbar sind und ohne Zugangskontrolle, wie Anfangsgebühren, genutzt werden können. Die Methodik unseres Vorgehens legen wir offen, und so kann jeder sehen, warum wir eine bestimmte App getestet haben und eine andere nicht. Mittlerweile umfasst unsere Datenbank mehr als 500 Testberichte. Bedenkt man, dass es insgesamt nur 1.200 relevante, deutschsprachige Gesundheits- und Medizin-Apps gibt, die mehr als 50.000 Downloads erreichen, dann ist das eine ganze Menge.

Worauf muss der Verbraucher also achten, wenn er eine App im Store sucht?

Es ist für Verbraucher mühsam, eine Gesundheits-App zu finden, die sie bei der Erreichung spezieller Gesundheitsziele unterstützt und die gewünschten Funktionen bietet. Wenn man zum Beispiel nach einer App für Vorsorgeuntersuchungen schaut, dann muss der Nutzer wissen: Gilt das hier tatsächlich auch für mich? Oder ist die App zwar deutschsprachig, aber bezieht sich auf Empfehlungen aus einem anderen Land, wie zum Beispiel der Schweiz oder Österreich; oder ist sie nur ins Deutsche übersetzt und gilt im Endeffekt für die USA?

Wie sehen Sie den Regulierungsbedarf im App-Markt?

Eine App, die zum Beispiel mit einem Messgerät gekoppelt ist, braucht eine Zulassung – das ist unstrittig. Wenn man sich die meisten Apps anschaut, die Gesundheitsverhalten aufzeichnen, auswerten und daraus Tipps zur Verhaltensänderung anstoßen, so ist der Schutz der persönlichen Gesundheitsdaten besonders wichtig. Hier sind noch viele Fragen offen: zum Beispiel, ob Nutzer dann von ihrer Krankenkasse belohnt werden sollen, und wenn ja, wie? Der Ansatz, den wir vertreten, ist die Stärkung des Verbrauchers

und seiner Fähigkeiten, mit neuen, digitalen Unterstützungshilfen Verantwortungsvoll und selbstbestimmt umgehen zu können. Wir schaffen Transparenz, damit sich Verbraucher besser orientieren können. Weil der Markt global ist – nur etwa acht Prozent aller Gesundheits-Apps werden hier in Deutschland deutschsprachig vertrieben –, wird eine nationale Regulierung von staatlicher Seite wenig bewirken können, andererseits für die Anbieter hier in Deutschland mit Wettbewerbsnachteilen verbunden sein.

Was schlagen Sie daher vor?

Wir müssen uns intelligenter Systeme überlegen, um Verbraucher zu schützen – ähnlich, wie das mit der Alterseinschätzung bei Spiele-Apps funktioniert. Vor der Veröffentlichung einer Spiele-App muss der Hersteller einen Fragenkatalog beantworten. Aus diesem Fragenkatalog ergibt sich dann, für welches Alter das Spiel geeignet ist. Das sieht der Verbraucher im Store an einem Icon bei der App. Und so ähnlich könnte ich es mir bei den Medizin- und Gesundheits-Apps vorstellen. Der Hersteller muss zu diesen oben erwähnten Basiskriterien informieren, und der Verbraucher erkennt an einem Symbol, wie umfassend der App-Anbieter dies tut. Damit nimmt man die Anbieter stärker in die Verantwortung, ohne die Dynamik abzustoppen, zum Beispiel durch eine Behörde, die jede App prüft, oder durch Zulassungsprozesse, die nationale Anbieter benachteiligen. Zudem wird auch der Verbraucher in die Pflicht genommen, hinzuschauen.

Wie entwickelt sich Ihrer Meinung nach der eHealth-Markt in Deutschland?

Im Moment werden Health-Apps noch als Stand-alone-Lösung genutzt: Der Patient macht es mit sich selbst aus, wenn er zum Beispiel eine Diabetes-App nutzt. Er kann die Daten aus digitalen Tagebüchern oder Fitness-Trackern zwar schon heute mit dem Arzt teilen. Aber genau dort haben wir dann unsere Probleme, denn der Arzt weiß nicht, wie er mit den Daten umgehen soll. Kann der Arzt den Daten überhaupt vertrauen, sie in die Therapieentscheidungen mit einbeziehen, wie valide sind sie? Wie ist es mit der Haftung bei der Nutzung dieser Daten? Man muss die Rahmenbedingungen so gestalten, dass es auch eine Sicherheit für die Leistungserbringer gibt und dass auch die Fragen der Honorierung geklärt sind. Erst wenn die erforderlichen Rahmenbedingungen geschaffen sind und klar ist, wie welche Daten genutzt werden können und sollen, schaffen es Health-Apps als neue Bausteine in die Regelversorgung. Bis dahin werden auch die Methoden entwickelt sein, mit denen Wirksamkeit und Nutzen nachgewiesen werden können. Denn das ist die Voraussetzung, wenn man an Apps auf Rezept denkt.

Frau Dr. Kramer, vielen Dank für das Gespräch.
Dr. Ariane Pott



Gefördert vom Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Wohnungsbau aus Mitteln des Europäischen Sozialfonds sowie aus Landesmitteln.

Gründungsideen erfolgreich umsetzen mit dem EXI-Programm

Eine Gründung im Hightech-Bereich hält neben der Frage der Finanzierung zahlreiche Herausforderungen bereit, denen sich die angehenden Unternehmer stellen müssen. Das zweistufige Beratungsprogramm „EXI Hightech Gründungsgutscheine“ unterstützt die Gründer bei diesen Aufgaben und sorgt dafür, dass neben Fachwissen auch regulatorisches und kaufmännisches Know-how Teil des Unternehmens werden.

Um das Gründungsklima in Baden-Württemberg zu verbessern, startete die Landesregierung im Jahr 2012 im Rahmen der Gründungsoffensive das Programm „Gründungsgutscheine“. Die BIOPRO Baden-Württemberg ist gemeinsam mit der bwcon GmbH Anbieter des zweistufigen Beratungsprogramms „EXI Hightech Gründungsgutscheine“, das sich an alle Gründungsinteressierten aus dem Hightech-Bereich richtet.

Branchenbezogen und individuell

Die BIOPRO Baden-Württemberg berät als zentraler Ansprechpartner für Gesundheitsindustrie, Bioökonomie und Life Sciences in Baden-Württemberg Gründer aus diesen und verwandten Themenfeldern. Die bwcon GmbH übernimmt die Beratung in den weiteren Hightech-Feldern, wie zum Beispiel IT, Kreativwirtschaft oder industrielle Technologien. Die Branchenerfahrung, die die jeweiligen Berater mitbringen, ist sehr entscheidend für den Erfolg des Programms. „Das branchenbezogene intensive und individuelle Coaching ist für Gründer sehr hilfreich, um Fehler zu vermeiden und die Weichen von Anfang an richtig zu stellen. Jede Branche hat andere Rahmenbedingungen, die beachtet werden müssen. Eine

allgemeine Gründungsberatung kann dieses branchenspezifische Know-how nicht vorhalten. Außerdem bringen wir und die Coaches durch die gute Vernetzung in der Branche für die Gründer wertvolle Kontakte mit“, erklärt Caroline Ref, EXI-Beraterin bei der BIOPRO.

Kompakt und Intensiv

Inhalt der Gründungsgutscheine ist ein zweistufiges Beratungsprogramm. Die kostenfreie Kompaktberatung umfasst eine erste Bewertung des Gründungsvorhabens sowie Informationen zu Finanzierungsmöglichkeiten und Förderprogrammen. Im Anschluss kann Gründungsvorhaben mit Potenzial eine vergünstigte Intensivberatung angeboten werden, bei der die angehenden Unternehmer relevante unternehmerische Fähigkeiten erlernen, um diese direkt in die Entwicklung und Umsetzung ihrer wachstumsorientierten Unternehmensgründung einfließen zu lassen. Zudem wird ein belastbarer Businessplan erarbeitet. Der EXI Hightech Gründungsgutschein wird gefördert durch das Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Wohnungsbau Baden-Württemberg aus Mitteln des Europäischen Sozialfonds sowie aus Landesmitteln.

Kontakte knüpfen

Und natürlich gab es auch schon Erfolge zu verzeichnen. Die 2014 aus der Universität Freiburg, genauer: dem Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK), ausgegründete Firma cytena GmbH hat den single-cell



INFO

Kontakt:

Caroline Ref und Dr. Marion Kauth
BIOPRO Baden-Württemberg GmbH
Tel.: +49 (0)711 21 81 85 - 17
E-Mail: gruendung@bio-pro.de



printer (engl. für Einzelzell-Drucker) entwickelt. Dieses Laborgerät vereinzelt biologische Zellen. Dies ist zum Beispiel bei der Produktion von Zellkulturen, sogenannten monoklonalen Zelllinien, in der Pharmazeutischen Industrie von Bedeutung. „Wir haben EXI-Gründergutscheine – vermittelt durch die BIOPRO und die bwcon – bezogen und sind darüber auch in Kontakt mit einem erfahrenen Coach gekommen, der mittlerweile Beirat der Firma ist“, so Benjamin Steimle, Finanz- und Marketingexperte der cytena GmbH. Die cytena ist Gewinnerin des CyberOne-Awards 2015, konnte im selben Jahr Investoren für eine Seed-Finanzierungsrunde von 1,1 Mio. Euro gewinnen und macht bereits signifikante Umsätze.

Damit wird deutlich: EXI ist für Start-ups ein Gewinn. Ähnlich sieht es Dr. Sven Schnichels von der Augenklinik am Universitätsklinikum Tübingen: „Das Programm EXI und die Unterstützung durch die BIOPRO sind uns eine große Hilfe, weil es für uns Wissenschaftler alleine sehr schwierig ist, einen guten Coach zu finden und zu finanzieren. Es gibt so viele Fragen und Herausforderungen, an die man als Wissenschaftler gar nicht denkt – da kann man früh viele Fehler machen, und deshalb ist es gut, jemanden mit Erfahrung an der Seite zu haben. Man kann nur jedem

in so einer Situation raten, sich zu bewerben – und zwar möglichst früh.“ Schnichels ist Mitglied im Team „nano-I-drops“, in dem Forscher aus Tübingen und der Universität Groningen Nanopartikel aus körpereigenen Materialien entwickeln, mit denen sich fast alle gängigen Augenmedikamente besser und verträglicher verabreichen lassen. Das Projekt „nano-I-drops“ wird im Rahmen des Programms „EXIST-Forschungstransfer“ gefördert, war 2015 Preisträger im Wettbewerb der Gründerinitiative Science4Life und befindet sich im Moment in der Planungsphase zur Unternehmensgründung.

Der Nutzen ist sichtbar

Seit dem Start des EXI Hightech Gründungsgutscheins Mitte 2012 wurden von BIOPRO bereits 54 Kompaktberatungen durchgeführt. Viele der beratenen Gründer nehmen im Anschluss das Angebot zur Intensivberatung an und arbeiten dort mit bei der BIOPRO und der bwcon GmbH akkreditierten branchenspezifischen Coaches zusammen. Den Nutzen des EXI-Gutscheins kann man bereits sehen: 18 Unternehmen wurden gegründet, zwei Teams wurden durch den High-Tech-Gründerfonds in den Life Sciences finanziert, und Weitere konnten Förderungen, zum Beispiel durch das EXIST-Förderprogramm, erreichen.

Dr. Ariane Pott, Caroline Ref /BIOPRO



Der Weg in die Selbstständigkeit ist eine gute Möglichkeit, innovative Ideen in Produkte und Dienstleistungen umzusetzen. Foto: Christoph Bächtle

Impressum

Herausgeber:

BIOPRO Baden-Württemberg GmbH
Breitscheidstraße 10
70174 Stuttgart
Phone + 49 (0) 711 - 21 81 85 00
Fax + 49 (0) 711 - 21 81 85 02
E-Mail: redaktion@bio-pro.de

Internet: 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
Anja Frank

Lektorat:

Textstudio Eva Wagner, Dorfen

Autoren dieser Ausgabe:

Anja Frank
Dr. Ursula Göttert
Jens Hinkelmann
Juliette Irmer
Dr. Barbara Jonischkeit
Prof. Dr. Ralf Kindervater
Mia Kühn
Dr. Ariane Pott
Walter Pytlik
Caroline Ref
Michael Statnik

Gestaltung:

Designwerk Kussmaul, Weilheim

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.

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH,
September 2016

www.bio-pro.de

