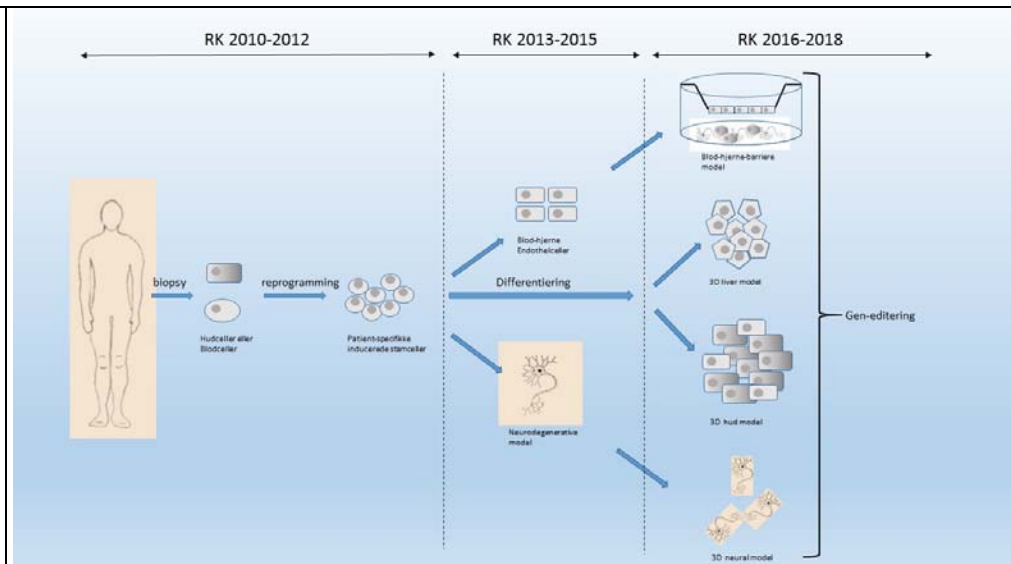


Aktivitetsplan 4 - Patientspecifikke cellemodeller i lægemiddeludvikling

Aktivitet	Forskning og udvikling		
Aktivitetsplan (titel):	Patientspecifikke cellemodeller i lægemiddeludvikling	Aktivitetsplan nr.: 4	
Resumé	For at imødekomme de stadig stigende krav fra sundhedsmyndighederne i USA og EU, er der et stort behov for robuste og valide cellemodeller, som aftagervirksomhederne kan anvende i deres udvikling af nye lægemidler, herunder til dokumentation af virkningsmekanismer og sikkerhed. Bioneer vil opbygge en række nye innovative 3D-modeller, herunder nervecellemodeller, lever – og hudcellemodeller. Bioneer vil udbyde disse til virksomheder, så de får adgang til unikke analyser for effekter af lægemiddelstoffer, ingredienser eller kosmetikstoffer i udvikling samt eventuelle uønskede effekter eller bivirkninger. Bioneer vil skræddersy nogle af modellerne ved hjælp af DNA-teknologi, der kan ændre DNA koden i levende celler, så cellemodellerne får en hidtil uset kvalitet og præcision med hensyn til forudsigelse af positive eller negative effekter af lægemiddelstoffer, ingrediensmolekyler, samt miljøfremmede stoffer.		
1) Målgruppe og behov	Lægemiddeludviklende virksomheder har to centrale udfordringer: (1) at øge effektiviteten af deres udvikling af nye lægemidler, der generelt har været faldende gennem mange år; og (2) at imødekomme de stigende krav fra sundhedsmyndighederne i USA og EU (FDA og EMA) vedrørende dokumentation for lægemidlers virkemåde, samt krav om reduktion af dyreforsøg. Store virksomheder vil ofte ikke være interesseret i den innovative udviklingsaktivitet, som er forbundet med at udvikle de nye typer af cellemodeller, der beskrives i aktiviteten nedenfor. Det er Bioneers erfaring at de ligesom SMVerne er interesseret i de færdige modeller, men ikke selv har ressourcerne/prioriteringerne, som gør at de selv udvikler disse systemer. SMVer har yderligere den udfordring at de ofte heller ikke har kompetencerne in-house til, at implementere disse nye typer af cellemodeller. Virksomhederne har derfor et komplekst behov, som kun kan løses ved, at tilbyde dem helt nye udviklingsredskaber. Bioneer mødes da også med en stigende efterspørgsel fra virksomheder efter robuste <i>in vitro</i>-cellemodeller, der dels reproducerer vigtige karakteristika ved en given sygdom, samt i så høj grad som muligt, afspejler den enkelte patients specifikke sygdomsvariant. Traditionelt har sådanne <i>in vitro</i> modeller ofte været cellelinjer, som kun afspejler ét eller få aspekter ved en sygdom. • Virksomheder anvender i øjeblikket simple levercellemodeller til at forudsige hvorvidt en given lægemiddelkandidat er toksisk. Bioneer oplever en stor efterspørgsel på optimerede modeller for humant levervæv, der udtrykker alle de enzymer, der normalt er involveret i nedbrydning af lægemidler, men hvoraf mange ikke, eller kun i beskedent omfang, er udtrykt i traditionelle levercellemodeller. Der er ca. 100 mulige aftager-virksomheder, herunder lægemiddeludviklings- og fødevarer- ingrediensvirksomheder. • Lægemiddel- og kosmetikbranchen har i stigende omfang behov for hudmodeller, som erstatning for dyremodeller, der siden 2013 ikke længere må anvendes hertil inden for EU. Kosmetikbranchen vurderes at blive en væsentlig aftager af tests. Det skønnes at der er ca. 50 relevante virksomheder. • Virksomheder inden for udvikling af lægemidler, der retter sig mod		

	sygdomme i hjernen, anvender i stigende omfang cellebaserede modeller i deres tidlige udviklingsarbejde. I forbindelse med udviklingen af sådanne sygdomsmodeller for Alzheimers sygdom og Parkinsons sygdom i indværende resultatkontraktperiode, har vi erfaret, at disse ikke i tilstrækkelig høj grad reproducerer de sygdomstræk, som ses i hjernecellerne ved disse neurodegenerative sygdomme. Vi vil i regi af to bevilgede projekter og sammen med forskningspartnere videreudvikle vores nervecellemodeller for derved at opnå fuldt funktionelle, modne neurale cellemodeller. Der er ca. 10 danske virksomheder i dette område. • Farmaceutiske virksomheder udtrykker samtidig, at optimal anvendelse af cellebaserede sygdomsmodeller i lægemiddeludvikling forudsætter, at der er en sammenlignelig cellemodel til rådighed, der ikke er baseret på syge celler, og som derfor kan bruges til kontrolforsøg i lægemiddeludvikling. For at imødekomme dette behov, der ventes at være stærkt stigende over de kommende år – nationalt som globalt, vil Bioneer udvikle en platform til specifik korrektion af genetisk ændringer i celler, der skal indgå i komplekse cellemodeller. Herved kan en syg celle omdannes til en ikke-syg, og en normal celle konverteres til en syg celle. Dette giver således mulighed for at opbygge sygdomsmodeller med kun den sygdomsfremkaldende ændring som eneste forskel. Der er ca. 50 til 75 aftagere i området. • En række SMVer, der arbejder med nye innovative teknologier inden for overflader, komplekse matricer og måleteknikker, har et stigende behov for f.eks. komplekse leverceller eller hudmodeller hvori de kan få testet nyt analyseudstyr eller dyrkningsmaterialer. Vi forventer, at udviklingen af 3D-cellemodeller vil kunne dække en del af deres behov. Vi skønner at der er omkring 25 virksomheder i dette segment. Udviklingen af de nye resultatkontraktaktiviteter bygger på Bioneers tætte kontakt med virksomheder og forskningsinstitutioner i Danmark og med samarbejdspartnere i EU. I forlængelse af vores allerede etablerede services omkring omdannelse af modne vævsceller til stamceller har Bioneer f.eks. været med arrangør af en workshop og møder for danske interesserede firmaer, hospitaler og forskningsinstitutioner, bl.a. for at få deres input til videreudvikling (f.eks. Workshop afholdt på Lundbeck d. 22. juni 2014 og Dansk Stamcelle Selskabs (DASCS) årsmøde 3 – 4 juni 2015). På "BedreInnovation.dk" skriver Niclas Nilsson (Leo Pharma) bl.a: "Currently there is a wealth of very interesting academic research, but a focused effort to turn it into a viable drug research tool still remains. The "In vitro modeller - Gen-editering og 3D modeller af sygdomme og i toksikologiske analyser" proposed project could deliver such solutions".
--	--

2) Den nye teknologiske serviceydelse



Bioneer har opbygget en række serviceydelser inden for fremstilling af umodne (pluripotente) stamceller fra modne vævsceller og videreudvikling af disse til f.eks. nerveceller.

I resultatkontraktperioden 2009-2012 implementerede Bioneer, som nogle af de første i Danmark, metoder, der gør det muligt, at omdanne modne celler (f.eks. blodceller eller hudceller), isoleret fra patienter til såkaldte pluripotente (umodne) stamceller. Da disse celler efterfølgende kan omdannes til stort set alle relevante celletyper i kroppen, giver en sådan teknologi mulighed for, at opbygge sygdomsspecifikke cellemodeller, som virksomheder kan anvende i deres udvikling af nye lægemidler mod den pågældende sygdom.

I indeværende resultatkontraktperiode (2013-2015) har vi hovedsageligt videreudviklet og optimeret metoder til at omdanne disse pluripotente stamceller til ønskede modne celletyper. Vi har haft specielt fokus på nerveceller og blodkarceller (endothel celler), som indgår i vores opbygning af henholdsvis modeller for neurodegenerative sygdomme og en model for den humane blod-hjerne-barriere, og vi har oplevet stor interesse fra danske virksomheder for sådanne modeller.

I den kommende periode ønsker Bioneer at videreudvikle og udbyde kompetencer med henblik på etablering af cellebaserede sygdomsmodeller. Som led i denne videreudvikling vil Bioneer implementere såkaldte gen-editeringsteknologier. Disse teknologier gør det muligt at lave præcise ændringer i cellers DNA, og dermed mulighed for, at fremstille humane cellemodeller med og uden en given ændring i arveanlæggene. Endvidere ønsker Bioneer at udvikle sine kompetencer mht. etablering af komplekse cellemodeller (3D-modeller og multicellulære modeller) som f.eks. blod-hjerne-barrieremodeller og levervævsmodeller.

Bioneer vil udvikle og stille følgende teknologier og services til rådighed:

1. Komplekse 3D cellemodeller til *in vitro* levertoksikologiske analyser af lægemidler.
2. Komplekse 3D *in vitro* hudmodeller til validering af kosmetologiske produkter.
3. Visualiserings-teknologi, til validering af 3D cellemodel systemer, der simulerer væv/dele af organer, herunder analyser for sygdomsspecifikke biomarkører i etablerede 3D sygdomsmodeller.
4. Modeller inden for det neurodegenerative område, der afspejler de patologiske fænotyper i neurodegenerative sygdomme, som f.eks.

Alzheimers.

5. Avancerede molekylærbiologiske værktøjer til produktion af højt-specialiserede cellemodeller, herunder DNA–editering til etablering af cellelinjer med præcise ændringer i DNA’et.

Ingen af ovenstående specialiserede services udbydes i dag på det danske marked hverken i GTS regi eller af private aktører.

3D modeller

Farmavirksomheder ønsker så tidligt som muligt i udviklingsforløbet for et nyt lægemiddel, at få klarhed over, om lægemiddelkandidaten har toksiske egenskaber. Derfor efterspørger virksomhederne optimerede celle- og vævsmodeller til evaluering af disse potentielle toksikologiske effekter. Vi forventer, at Bioneer kan starte med, at udbyde en ny screening-service inden for levertoksikologi i 2017, mens en kompleks hudmodel vil kunne være udviklet i 2018.

For f.eks. virksomheder inden for kosmetik, men også virksomheder, der udvikler lægemidler til anvendelse på hud, er det vigtigt at kunne analysere transporten af lægemiddelstofferne over barriere-lag bestående af hudceller. Da der i dag kun findes begrænsede *in vitro*-modeller, som opfylder dette, vil de foreslåede 3D-cellemodeller kunne dække et behov hos en lang række forskellige virksomheder. Vi har fået flere kommentarer hertil på ”BedreInnovation.dk” bl.a. Peter Stein Nielsen (Forskning og Innovation, Københavns Universitet): “This initiative to generate tailor-made specific cell types in 3D cell models suitable for API screening purposes as well as toxicology assays will be highly relevant and valuable for Spin-Out prospects as well as for founded Start-Up’s and more established companies”.

Udviklingen af 3D-cellemodeller vil foregå i tæt samspil med Bioneer’s aktiviteter inden for Precision Medicine. Ved at koble 3D sygdomsmodeller sammen med Bioneers udviklingsaktiviteter inden for visualisering af relevante biomarkører, vil vi samtidig kunne tilbyde en service omkring sygdomsspecifikke biomarkør karakteristika i forbindelse med udviklingen af 3D lever- og hudmodeller. Vi forventer at kunne udbyde services inden for visualisering af biomarkører i 3D sygdomsmodeller i 2017-18 efter de enkelte 3D modeller er etableret.

Neuronale sygdomsmodeller

Vi vil via vores deltagelse i en række igangværende eksterne projekter (EBiSC, STEMMAD, BRAINStem og Neurostem) færdiggøre udviklingen af en række sygdomsmodeller inden for neurodegenerative sygdomme, samt teste disse i samarbejde med danske og udenlandske virksomheder og universiteter. Vi har yderligere valgt at fokusere kompetenceudviklingen inden for sygdomsmodeller på de neurodegenerative sygdomme, der giver stadig voksende udfordringer for samfundet i takt med stigningen i ældrepopulationen, og som derfor er vigtige mål for virksomheders lægemiddeludvikling. Da de eksisterende patientspecifikke neurodegenerative cellemodeller som nævnt kun delvist afspejler vigtige sygdomstræk, vil vi i den kommende periode videreudvikle disse i komplekse 3D-modeller. Herved er det muligt at opnå et mikromiljø, som i langt højere grad afspejler den human hjerne og dermed bedre understøtter udviklingen af mere modne hjerneceller. Tine Stumman (Lundbeck Pharma) skriver på ”bedreinnovation.dk” bl.a: “Standard differentiation protocols give rise to functional neurons but they tend to encompass a relatively immature neuron population. We expect that increasing the maturation stage will contribute significantly to the establishment of robust and reliable neurodegenerative disease phenotypes”.

Vores neurodegenerative modeller forventes at kunne udbydes til virksomheder i primo/medio 2018.

DNA Editering

	Genetisk betingede sygdomme forårsages ofte af bare en enkelt ændring i ét arveanlæg. I sådanne tilfælde vil den ideelle sygdomsmodel til lægemiddeludvikling bestå af to parallelle cellemodeller, hvor den ene indeholder den sygdomsrelaterede genetiske ændring, mens kontrolmodellen er uden, men har ellers alle andre genetiske egenskaber fælles med sygdomsmodellen. Nye avancerede redskaber til gen-editering åbner nu muligheder for, at reparere sådanne specifikke genetiske ændringer i et enkelt arveanlæg i humane celler. Foruden at kunne anvendes til at reparere ændringer i DNA'et giver disse nye teknologier også mulighed for at fremstille en lang række andre interessante cellemodeller ved indsætning af særlige arveanlæg på specifikke steder i en celleds DNA, således at udtrykket af et bestemt gen kan måles direkte på den levende celle. Christian Honore (Novo Nordisk) skriver på "bedreinnovation.dk": "Gene editing technologies have also seen dramatic improvements over the past decade and it is now possible to insert mutations, delete genes or generate reporter cell lines. Combining PSC and gene editing technologies offer unique tools that I see many applications for in the drug discovery and development pipeline". Første validerede version af "gene-editing" serviceplatformen vil blive udbudt allerede i 2017. Serviceplatformen forventes i begyndelsen at kunne tilbyde virksomheder mere simple gen-editerings opgaver, men efterhånden som robuste protokoller opbygges, vil vi også kunne udbyde komplekse gen-editerings opgaver. På nuværende tidspunkt udbydes simple gen-editerings services kun to steder i Europa (Sverige, Storbritannien) og USA, hvorfor vi, med baggrund i vores mangeårige erfaringer med genteknologi og celledarbejde, vil kunne hjælpe danske virksomheder. Vi har allerede i dag flere forespørgsler vedrørende services inden for genetisk korrektion af virksomheders cellelinjer.
3) Aktiviteter	De nye aktiviteter er i vid udstrækning baseret på Bioneers tidligere arbejde med udvikling af patientspecifikke <i>in vitro</i> sygdomsmodeller. Differentieringsprotokoller til generering af sygdomsspecifikke celletyper vil blive yderligere valideret, og protokoller for tilsvarende modeller i 3D strukturer vil blive etableret. Samtidig vil vi med etablering af 3D modeller koble disse aktiviteter sammen med vores ekspertise inden for biomarkørvisualisering for derved, at kunne opgradere vores muligheder for, at kunne dokumentere relevante sygdomsspecifikke biomarkører i modeller. Etablering af avancerede gen-editerings værktøjer til specifik ændring af et enkelt arveanlæg, giver samtidig mulighed for, at etablere sygdomsspecifikke kontrol-cellemodeller til gavn for virksomhederne. 4.1 Komplekse 3D in vitro modeller af lever- og hudceller Via et EU samarbejde med en engelsk virksomhed, har Bioneer udviklet protokoller til at undersøge potentialet for en såkaldt "Droplet" teknologi til 3D dyrkning af celler. Det er blevet dokumenteret, at det er muligt, at indlejre forskellige celledsubtyper i gelatinedråber og efterfølgende få sådanne celler til at dele sig. • Vi vil udnytte denne teknologi til at skabe et komplekst, men realistisk 3D miljø, hvor differentierende celler kan modnes. Teknologien giver mulighed for, at cellerne kan interagere med hinanden og dermed skabe et realistisk mikromiljø, som afspejler forhold <i>in vivo</i>. Vi vil på det grundlag udvikle 3D leverceller og hudcelle modeller. • I et levercelle-toksikologi system er det relevant at måle på levercellernes produktionsniveau af en lang række enzymer, som mål for cellernes evne til at nedbryde lægemiddelkandidater. Et netop publiceret arbejde viser, at 3D levercelle-modelsystemer simulerer levercellens normale enzymniveauer i langt bedre end i traditionelle 2D modeller. • Droplet-teknologien, hvor cellerne vokser i "faste" dråber, vil give muligheder for håndtering af celler i screeningsegne formater hvorved lægemiddelscreening lettes betragteligt. • Udvikling af en hudcellemodel vil ske i samarbejde med Bioneer:Farma, som allerede anvender et såkaldt to-kammer Franz celle transportsystem.

Vi har via vores Eurostars-projekt erfaring med indlejring af forskellige celletyper, herunder leverceller, i droplet-systemet og forventer ikke væsentligere barrierer i forbindelse med indlejring af stamceller. Den umiddelbart største udfordring i denne sammenhæng forventes at være overførelsen af 2D differentierings protokoller til 3D. Her forventes nogen optimering at være nødvendig. Bioneer har erfaring med 3D dyrkning af leverceller opnået gennem deltagelse i et Eurostarsprojekt (Hepatox), som afsluttedes i 2014. Vi forventer således, at netop i 3D vil det miljø cellerne oplever i langt højere grad afspejle *in vivo* situationen.

4.2 Analyse af humane *in vitro* 3D-cellemodeller

For at validere de udviklede 3D-cellemodeller vil strukturer/morfologi kombineret med histologiske farvninger for proteiner eller DNA/RNA, som er karakteristiske for de væv/organer blive analyseret.

- Vi vil implementere teknologi til farvning for tilstedeværelsen af bestemte celletyper, og vi vil dokumentere tilstedeværelsen af relevante validerede biomarkører specifikt for den enkelte cellemodel.

Foreløbige forsøg med celler i 3D kultur, som er dannet via droplet teknologien, tyder på at leverceller i 3D har samme udseende, som kan observeres *in vivo*. Der forventes ikke væsentlige barrierer i forbindelse med at overføre visualiserings teknologier fra almindelige *histologiske* farvninger til disse 3D prøver.

4.3 Modning af neurodegenerative modeller.

I perioden 2013 – 2015 har vi udviklet robuste protokoller til, at differentiere stamceller til forskellige nerveceller. Vi har frembagt den rigtige type af nerveceller, og de skal nu modnes i tilstrækkelig grad, så deres udtryk af gener har lighed med udtrykket i fuldt modnede (aldrende) nerveceller. Dette vil blive søgt realiseret ved at de differentierede nerveceller bringes til at vokse i 3D-strukturer.

- Vi vil færdigudvikle disse modeller via resultatkontraktmedfinansiering af Bioneers deltagelse i eksternt finansierede projekter. Vi vil siden markedsføre de generede modeller ikke mindst kombineret med udviklingsaktiviteterne inden for gen-editering. For at imødekomme en eventuel barriere i forhold til fuld modning og dermed funktionalitet, vil vi ligeledes koble differentiering sammen med demonstrationsforsøg i udviklingsprojekterne i Aktivitetsplan 5, ”Strategisk satsning på internationalt GTS-samarbejde mellem Bioneer A/S og Fraunhofer Institute for Biomedical Engineering”.

4.4 Opbygning af gen-editering teknologi til ændring af DNA-koden i gener

I to nylige artikler i Ingeniøren ([Genværktøj kan være game changer for kloning af kød](#), [Trænger du til at opgradere et par af dine gener? Hvor går grænsen?](#)) beskrives nogle af perspektiverne i denne nye og banebrydende teknologi. Teknologien virker, men skal modnes før den er klar til markedet. I relation til *in vitro* cellemodel opbygning, åbner nye gen-editeringsteknologien mange nye muligheder, som vil være til stor gavn for vores kunder.

- Bioneer vil opbygge kompetencer til at ændre enkelte DNA koder i arveanlægget idet en lang række forskellige sygdomme forårsages af netop sådanne enkelt-mutationer. Vi vil både kunne rette ændringer i eksisterende sygdomscellelinjer, men også kunstigt skabe linjer, hvis patient materiale ikke er tilgængeligt.
- Vi vil opbygge kompetencer til at indsætte såkaldte ”reportersekvenser” (som koder for f.eks. fluorescerende proteiner) i umiddelbar forlængelse af et givet arveanlæg, hvorved arveanlæggets udtryk kan studeres i detaljer. Det

	vil bane vejen for nye screeningssystemer efter f.eks. nye lægemidler, som påvirker udtrykket af det givne arveanlæg. Vi vil opbygge kompetencer til præcist, at indsætte nye arveanlæg, f.eks. genet for et givet lægemiddel. Dette kan opbygges således, at udtrykket af den indsatte lægemiddel kan reguleres og derved kun produceres på specifikke tidspunkter.
4) Viden-samarbejde og -hjemtagning	I dette aktivitetsområde har Bioneer gennem de senere år opbygget et stort netværk nationalt og internationalt. En række af disse samarbejdspartnere vil indgå og vil være en del af Bioneers vidensamarbejde og videnhjemtagning på området. De væsentligste samarbejdspartnere er; 1. EBiSC (http://www.ebisc.org/) - Et EU IMI-initiativ, hvor Bioneer er partner og som involverer nogle af de mest fremtrædende forskningsgrupper i EU inden for området og de fleste store farmaceutiske virksomheder, herunder Novo Nordisk og Lundbeck. Centralt for Bioneer er specielt adgangen til virksomhedernes planer omkring brugen af <i>in vitro</i> cellemodeller. 2. BRAINStem (http://brainstem.dk/) – Et dansk stamcellecenter med fokus på hjerneforskning, hvor Bioneer er partner. Samarbejdet involverer universiteterne i Odense-, Aarhus- og København og bidrager til den basale biologiske opbygning af Bioneers <i>in vitro</i> cellemodeller. Desuden deltager 3 forskningsgrupper fra Lunds Universitet. 3. NeuroStem (http://brainstem.dk/neurostem) – Et dansk/indisk stamcelleprojekt med fokus på betydningen af RNA i neurodegenerative sygdomme. Samarbejdet involverer foruden Bioneer, Københavns Universitet og InStem (National Centre for Biological Sciences) India. 4. DTU Biosustain/DTU Systembiologi – Bioneer forventer, at fortsætte samarbejdet med fokus på gen-redigeringsaktiviteten, hvor Bioneer kan gøre brug af de basale genetiske værktøjer som Biosustain og Systembiologi har til rådighed. Samarbejdet vil involvere studenterprojekter og teknisk videndeling. EBiSC drejer sig om etablering af en Europæisk cellebank af inducerede stamceller fra patienter med forskellige typer af sygdomme (diabetes, Alzheimer etc.). Projektet komplementerer udviklingen af sygdomsmodeller og sikrer adgangen til celle materiale. BRAINstem og Neurostem er nye Innovationsfondsprojekter, der drejer sig om udvikling af neuronale modeller. De komplementerer sygdomsmodel opbygningen bl.a. via adgang til klinisk relevant information. Både EBiSC, BRAINstem og Neurostem forventes medfinansieret. EBiSC samarbejdet er central for opbygning af services inden for nærværende aktivitet. Bioneer har også allerede et tæt samarbejde med Edinburgh Universitet omkring stamcelleteknologier, som forventes fortsat i den kommende periode.
5) Inddragelse og videnspredning	Bioneer har inden for specielt neurale modeller samarbejdet tæt med Lundbeck, som også er projektpartner i de to nationale F&U projekter, BRAINStem og NeuroStem, samt i EU-IMI projektet EBiSC. Bioneer vil ligeledes fortsætte det tætte samarbejde med Novo Nordisk omkring gen-editering i forbindelse med opbygning af sygdomsmodeller. Bioneer og Novo Nordisk har i dette samarbejde delt en post.doc med fokus på dette område. Dette projekt vil fortsætte i 2016. Bioneer vil inddrage DTU Biosustain i aktiviteterne inden for gen-editering. Bioneer forventer at kunne starte studenter-projekter (master-studerende) og udarbejde ansøgninger til relevante projekter sammen med virksomheder, både nationalt og under EU. Bioneer har etableret samarbejde med et EU konsortium (ledet af Edinburgh Universitet), bl.a. med fokus på udvikling af ny klinisk relevant teknologi platform til

produktion af iPS celler. Bioneer forventer sammen med konsortium-partnere at indsende en H2020 ansøgning.

Bioneer deltager/arrangerer løbende i workshops inden for fokus områderne, bl.a. Odense Universitetshospital – klinikkens mulighed for at anvende iPSC teknologi til opbygning af sygdomsmodeller (september 2015). Ligeledes udgives Nyhedsbreve – Handouts.

Bioneer vil en gang om året invitere en følgegruppe bestående af virksomheder og ledende professorer inden for udvikling og brugen af de udviklede sygdomsmodeller. Bioneer vil inddrage fokusgruppen tidligt i 2016, således at input til udviklingen, samt virksomhedsbehov sikres og kan implementeres i udviklingsaktiviteten. Fokusgruppen vil bestå af personer fra virksomheder og centrale danske forskningsgrupper. Følgegruppen vil blive inviteret til minimum et årligt seminar på Bioneer, hvor status for udviklingen diskuteres og input inddrages i den videre udvikling.

Følgegruppens sammensætning vil sikre, at Bioneer får det bedste videngrundlag til at opbygge modelsystemer, der lever op til de krav farmaselskaberne har. SMVer inden for det bioteknologiske område vil have brug for modeller, som netop lever op til disse. I 2017 vil Bioneer således kunne inddrage SMVer i videnspredningen via afholdelse af seminarer, fokuseret møder med de enkelte virksomheder og inddragelse af dem i F&U projekter (f.eks Eurostars).

I løbet af 2016 vil Bioneer opbygge relationer til danske aktører inden for kosmetikbranchen, herunder de SMVer, som er aktive i dette område. Denne inddragelse er vigtig for at forstå de nye regulatoriske udfordringer, som netop disse virksomheder står overfor. Vi vil bl.a. diskutere hvorledes *in vitro* modelsystemer vil kunne bringe dem videre i deres R&D.

Bioneer vil sammen med innovationsnetværket, Biopeople organisere et seminar omkring forbedrede *in vitro* modelsystemer til brug i den bioteknologiske industri (lægemiddelindustrien, fødevarerindustrien, kosmetikbranchen og medikobranschen) specielt rettet mod nogle af de udfordringer SMVer står overfor inden for dette område. I forbindelse med dette seminar vil Bioneer inddrage 3R Centeret og centerets aktører fra industrien.

	2016	2017	2018
Antal Danske virksomheder, der vil få del i ny viden via kurser, seminarer, info samarbejder mv	20	25	30
Antal uddannelsessamarbejder	3	3	3
Antal Publikationer	4	6	6

Via nationale og specielt EU-samarbejder har vi opbygget et stort netværk bestående af universiteter, forskningsinstitutioner og virksomheder.

Vi har i de senere år haft god erfaring med at være involveret i forskellige typer af workshops, hvor Bioneer enten alene eller sammen med inviterede udefra kommende forskere, på højt faglig vis præsenterer vores forskning. Denne type videnspredning vil vi gerne fortsætte i den kommende periode. Da de udviklede services i vid udstrækning er ny viden, vil vi i stor udstrækning forsøge at udgive videnskabelige publikationer, der beskriver de opnåede resultater. Samtidig vil dokumentationsmateriale, der er rettet mod en egentlig serviceformidling blive

	genereret. Begge dele er erfaringsmæssigt af stor værdi, når virksomheder skal finde samarbejdspartnere.
6) Sammenhæng med institut-strategi	Bioneer har siden 2007 arbejdet med udvikling af modeller og er nu også i dette område en anerkendt leverandør af laboratoriebaseret viden til virksomheder og forskningsprojekter. Strategi 2016 – 2021 omfatter fortsat dette område, der er helt essentielt for de virksomhedssegmenter som Bioneer adresserer, idet virksomhederne får adgang til <i>in vitro</i> dokumentation, som i stadig stigende grad er afgørende og nødvendigt for udvikling af lægemidler og sundhedsfremmende højværdiingredienser. De første services vil blive modnet i løbet af 2017 og det fulde udbud af sygdomsmodeller og editerings-services vil være på plads ultimo 2018. Den virksomhedsbaserede følgegruppe vil være benchmarking for om en service har de fornødne kvaliteter, der er nødvendige for markedet. Bioneers opbygning og udbud af 3D modeller forventes, at blive en spidskompetence i løbet af de nærmeste år. Med hensyn til gen-editering ved vi allerede nu, at virksomheder i og uden for Danmark er meget interesserede i samarbejder og service ydelser. De nye services og den associerede viden komplementerer de ydelser og den knowhow, som Bioneer har opbygget. Bioneers stab inden for celle- og vævsbiologi arbejder med et højt dokumentationsniveau for at sikre, at den løbende udvikling af viden fastholdes i virksomheden, og kan udbydes til kunder i form af services. Generelt er det et krav fra kunder i bio-brancherne, at serviceudbyder har et kvalificeret og søgbart dokumentationsniveau, idet virksomhederne anvender Bioneers resultater aktivt i deres dokumentation til f.eks. regulatoriske myndigheder.
7) Milepæle ¹år 2016	Akt 4.1 Udvikling af en robust protokol til indstøbning og vækst af patient specifikke stamceller i Droplet system (VHK) Akt 4.1 Service omkring udvikling af dyrkningsbetingelser for celler i 3D-modeller udbydes (UTS) Akt 4.1 Bioneer har ved mindst to møder været i dialog med kosmetikindustriens aktører i Danmark. (IOV) Akt 4.3 Demonstrations materiale for dyrkning af celler i 3D udarbejdet (resultatkontraktmedfinansiering af innovationsfondsprojektet BRAINStem , IOV) Akt 4.4 Etablering af protokol til simple gen-editerings opgaver implementeret (VHK) Akt 4.4 Service af simpel gen-editerings, herunder ændringer af sygdomsfremkaldende mutation, udbydes (UTS) Aktivitet 4.1 – 4.4. Bioneer deltager i mindst et netværksarrangement (markedspladsformat) arrangeret af et eller flere innovationsnetværk.
Milepæle år 2017	Akt 4.2 Protokol til differentiering af stamceller til leverceller i 3D-format evalueret (VHK) Akt 4.3 Komplekse 3D-neurodegenerative modeller udviklet – udbydes som service, resultatkontraktmedfinansiering af innovationsfondsprojekterne NEUROStem og BRAINStem, UTS) Akt 4.4 Komplekse gen-editeringsopgaver, så som generering af specifikke reporter celle linjer, demonstreret (VHK) Akt 4.4 Service platform med kompleks gen-editering udbydes (UTS) Akt 4.4 Bioneer har præsenteret gen-editerings service for virksomheder og kliniske forskningsgrupper (IOV)

¹ Typer af milepæle

Vidensamarbejde, -hjemtagning- og kompetenceopbygning (VHK)

Udvikling af teknologisk service (UTS)

Inddragelse og vidensspredning (IOV)

	Akt 4.1-4.2 Bioneer har sammen med Biopeople gennemført seminar omkring forbedrede <i>in vitro</i> modelsystemer. Aktivitet 4.1-4.4 Bioneer deltager i mindst et netværksarrangement (markedspladsformat) arrangeret af et eller flere innovationsnetværk.
Milepæle år 2018	Akt 4.1 Protokoller til differentiering af stamceller til hudceller – keratinocytter og fibroblaster (VHK) Akt 4.2 Kendte stoffer testet i 3D-levercellemodel (VHK) Akt 4.2 Service inden for visualisering af biomarkører i 3D levercellemodel modnet (UTS) Akt 4.1-4.2 Udbud af 3D-hudmodel til screening for kunder (EBiSC, UTS) Akt 4.5 Service inden for visualisering af biomarkører i 3D hudcelle model modnet (UTS) Akt 4.1-4.2 3D levercelle og hudcelle modeller præsenteret for virksomheder (IOV) Aktivitet 4.1-4.4. Bioneer deltager i mindst et netværksarrangement (markedspladsformat) arrangeret af et eller flere innovationsnetværk.
Titel ved præsentation på BedreInnovation.dk	<i>In vitro</i> modeller – Gen-editering og 3D modeller af sygdomme og i toksikologiske analyser