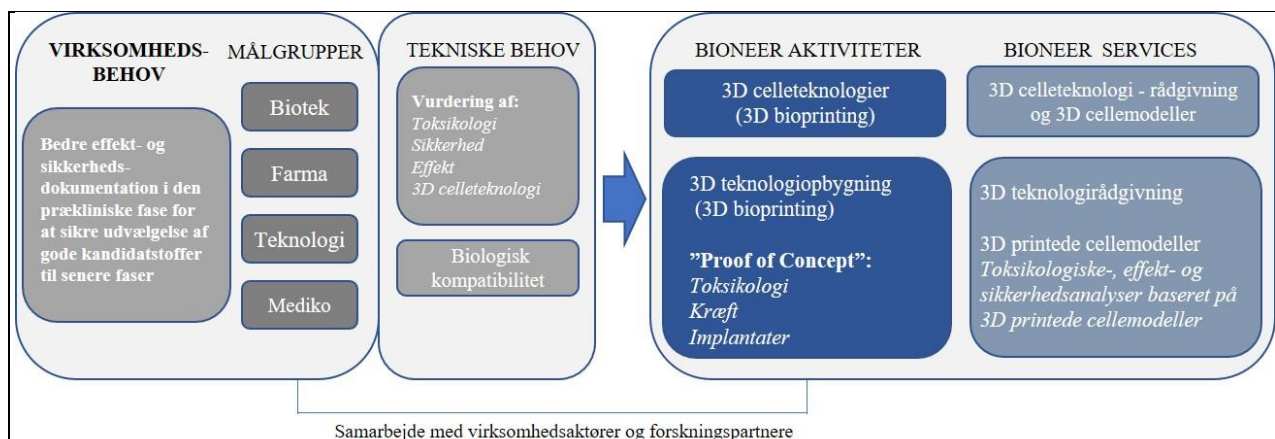


Aktivitet 4: Prædiktive 3D cellemodeller

Institut(ter): BIONEER	Aktivitetsplan (titel): Prædiktive 3D cellemodeller Idéforslags titel på bedreinnovation.dk: 3D prædiktive cellemodeller	Aktivitetsplan nr.: 4	FoU
Manchettekst (kort resumé)			
Adgang til 3D bioprintede humane cellemodeller vil sætte danske farma/biotek virksomheder i stand til at dokumentere lægemiddelstoffers effekter og sikkerhed, på et niveau der giver dem et langt bedre grundlag for at vurdere stoffernes potentiale.			
Aktiviteten kort (resumé)			
Serviceydelser: Bioneer vil rådgive danske virksomheder om anvendelsen af tredimensionelle (3D) celleteknologier. En central teknologi vil være 3D bioprintning, som omfatter dyrkning af flere forskellige celletyper, der printes eller placeres i bestemte rummelige strukturer for at efterligne forskellige væv i kroppen (f.eks. levervæv). Ydelserne omfatter endvidere virksomhedsspecifik 3D bioprintning af vævsstrukturer, samt analyser af lægemiddelstoffers, materialers og implantaters mulige effekter på de forskellige celletyper i den printede cellestruktur. Bioneer vil samtidig udnytte sine stærke kompetencer inden for toksikologi og kræftområdet til at opbygge og udbyde 3D cellemodeller som screeningsservice. Målgrupper og relevans: Øgede myndighedskrav om præklinisk dokumentation i forbindelse med udviklingen af nye lægemiddelstoffer kræver velunderbyggede prædiktive cellemodeller baseret på sygdomsforståelse, der i højere grad afspejler den enkelte sygdom. 3D bioprintede humane cellemodeller vil sætte farma- og biotekvirksomheder i stand til at tilvejebringe denne dokumentation på et niveau, der giver dem et langt bedre grundlag for at vurdere stoffernes potentiale. Bioneers services indenfor 3D bioprintning vil også være relevant for medikotekvirksomheder i forhold til afprøvning af biologiske elementer indenfor f.eks. implantatområdet. Endelig vil kosmetikbranchen kunne få gavn af 3D cellemodeller til test af kosmetiske produkter. Væsentlige aktiviteter: Bioneer vil udvikle og implementere 3D celleteknologi, herunder celleprintteknologi til fremstilling af biologiske 3D cellemodeller. Bioneer vil opbygge en bred vifte af 3D celleteknologier, samt udvikle specifikke vævsmodeller bestående af en eller flere celletyper, som er relevante for en række virksomhedsproblemstillinger i udviklingen af lægemidler, og dokumentere den biologiske funktionalitet ved hjælp af molekylære- og cellulære analyser.			
Markedsbehov, erhvervs- og samfundsmæssige potentialer			
Farma- og biotekvirksomheder, både helt små SMVer og store etablerede virksomheder, er i stigende grad fokuserede på at effektivisere udviklingen af lægemidler i de tidlige prækliniske faser med henblik på, at opnå større succes i de senere udviklingsfaser og derved øget konkurrenceevne. Virksomhederne er bl.a. udfordrede af nye guidelines fra lægemiddelmyndigheder (EMA, FDA), der kræver øget præklinisk dokumentation for virkning og sikkerhed af nye lægemidler. Disse krav kan imødekommes via veldokumenterede prædiktive cellemodeller, der både strukturelt og funktionelt i højere grad end eksisterende modeller efterligner specifikke væv i mennesker.			



Figur 1: Rationale og fokusering af services i forhold til virksomhedsbehov.

Teknologier til fremstilling af 3D cellemodeller udvikler sig hurtigt og specielt 3D bioprintning er blevet mødt med stor virksomhedsinteresse. 3D bioprintning er da også specifikt nævnt som et væsentligt indsatsområde i [FORSK2025-kataloget](#) (s.46-s.51). 3D cellemodeller er relevante for en lang række områder, men specielt inden for toksikologi, kræft, hjertekar- og neuronale sygdomme er og bliver 3D cellemodeller centrale. I relation til toksikologi er EMA og FDA i stigende grad fokuseret på levermodeller, hvor lægemiddelstoffers interaktioner med transportproteiner og enzymssystemer kan dokumenteres, mens det inden for kræftområdet er samspillet mellem flere forskellige celletyper som er centralt. Prædiktive 3D cellemodeller vil således være særdeles værdifulde i forhold til tidlig udvælgelse af lægemiddelstofkandidater. I England har et udvalg udpeget af regeringen kortlagt betydningen og nødvendigheden af 3D cellemodeller for life science industrien, ["Advancing predictive biology"-UK](#). (se bl.a. s.15).

Det er både tidskrævende og omkostningstungt at etablere 3D-celleteknologier, idet etablering af en cellebiologisk infrastruktur samtidig er nødvendig. Ofte besidder især SMVer ikke denne kapacitet, og det bliver derfor afgørende for det voksende antal af lægemiddel- og teknologiudviklende virksomheder i Danmark, at have lokal adgang til viden, rådgivning og en infrastruktur, som kan hjælpe med den rigtige lægemiddeldokumentation og samtidig accelerere ny teknologisk produktudvikling inden for området. Danske virksomheder forventes derfor at efterspørge følgende teknologier og kompetencer fra Bioneer:

- Generel rådgivning omkring etablering af komplekse celleteknologier
- Specifik adgang til rådgivning om 3D celleprintteknologier
- Adgang til prædiktive 3D cellemodeller og test af lægemiddelstofkandidater inden for:
 - a. Tidlig præklinisk toksikologi
 - b. Kræft
- Adgang til 3D celleteknologi i forbindelse med test af kosmetiske produkter i udvikling.
- Adgang til 3D celleteknologi i forbindelse med udvikling og test af implantaters kompatibilitet

Bioneer har de seneste år opbygget unikke kompetencer i opbygning af avancerede todimensionelle (2D) cellemodeller for en lang række virksomheder i både Danmark og i udlandet. Disse virksomheder spænder fra helt små danske SMVer (f.eks. Hoba Therapeutics, Footprint Pharma, BornSpire) til store danske- og internationale farmavirksomheder. Bioneer har via disse samarbejdspartnere identificeret en stigende efterspørgsel for laboratoriebaserede services og rådgivning indenfor 3D celleteknologier og 3D cellemodeller. Størstedelen af virksomhederne befinder sig inden for biotek- og farma segmentet (120), men også sekundære målgrupper som ingrediensvirksomheder (15), kosmetikvirksomheder (10) og kemiske fremstillingsvirksomheder (10) er potentielle aftagere af disse ydelser. Det planlagte udbud af services er desuden relevante for en række teknologi- og medikativirksomheder (f.eks. Particle 3D, 3DShape, Coloplast, Oticon), der arbejder med udvikling af materialer eller udstyr til anvendelse i sundhedssektoren. Dette er en

kundegruppe, som Bioneer forventer, i stigende grad vil efterspørge rådgivning og serviceydelser inden for avancerede cellemodeller og 3D celleprintteknologier.

Bioneer er en anerkendt partner inden for humane cellemodeller og har opbygget et solidt og omfattende netværk med både danske- og internationale virksomheder, bl.a. ved at være toneangivende projektpartner i en række større nationale og internationale offentlig-private samarbejder. Bioneer har allerede etableret en række af de biologiske kompetencer og teknologier, som kan understøtte 3D printede cellemodeller og derfor vil Bioneer være den oplagte partner, der udvikler området og gør det tilgængeligt for danske virksomheder. Bioneer har igennem de seneste 2 år løbende været i dialog med en række virksomheder, både SMVer, store danske virksomheder og internationale virksomheder, omkring behovet for 3D celleteknologier. I december 2017 afholdt Bioneer i samarbejde med Fraunhofer-IBMT således et virksomhedsseminar på Bioneer omkring 3D cellemodeller, som bekræftede at danske farma-, biotek- og teknologivirksomheder betragter 3D cellemodeller som et vigtigt redskab for deres lægemiddel- og produktudvikling.

Bioneer vil opbygge et serviceudbud som; **1)** sikrer danske virksomheder adgang til relevant viden, rådgivning og relevante testfaciliteter inden for 3D celleteknologier, **2)** sikrer adgang til specifikke 3D modeller inden for toksikologi og kræftområdet (som demonstratoraktiviteter). Det er to områder hvor Bioneer på baggrund af dialog med virksomheder og centrale forskningspartnere vurderer, at der både nu og i fremtiden vil være et stort behov.

1) Rådgivning omkring 3D celleteknologier, herunder 3D bioprintning

For at imødekomme de stigende krav til prædiktiv præklinisk dokumentation, er der i lægemiddelindustrien stor interesse for at afprøve og implementere nye 3D cellemodeller, der i højere grad afspejler kompleksiteten i menneskekroppen end tilfældet er med konventionelle 2D modeller. Lægemiddelindustriens behov for 3D cellemodeller har affødt en voksende industriel aktivitet indenfor udvikling af teknologier til opbygning og analyse af 3D cellemodeller. Teknologiudviklingsvirksomheder har i den forbindelse brug for biologisk viden og bioteknologisk knowhow. Blandt SMVer vil der specielt være et behov for en facilitet hvor de kan afprøve deres ideer til nye produkter. Kommentarer fra virksomheder på bedreinnovation.dk, samt input fra afholdte seminarer og EU samarbejder, bekræfter generelt behovet og interessen for 3D celleteknologier, eksemplificeret med kommentaren fra Mads Aabo, Roche Innovation Center Copenhagen; ” *At a national level, 3D bioprinting is an area that we should start to build expertise within - the potential benefits are many. In my view, this may help and support both biotech start-ups and established pharmaceutical companies in Denmark*”. Den danske SMV, Hoba Therapeutics, peger specifikt på behovet inden for det neuronale område; ” *Especially, when developing drugs for brain disorders early understanding of the safety profile is important and the use of 3D modeling could be very beneficial both in regard to time and money. I hope you will be successful in implementing the technology, which I hope to take advantage of in the near future*”. Yderligere har de dialoger Bioneer løbende har haft med industripartnere gjort det klart, at der bliver behov for rådgivning om 3D celleteknologier, også for medikativirksomheder, som f.eks. Oticon påpeger på bedreinnovation.dk. Der vil derfor være behov for en hardware-baseret facilitet, hvor danske virksomheder kan få adgang til laboratorieydelser indenfor 3D celleteknologi, herunder 3D celleprint. Bioneer vil med den foreslåede aktivitet udvikle den nødvendige rådgivnings-knowhow og de testfaciliteter, der efterspørges af primær- og sekundærkundesegmenterne nævnt ovenfor.

2) Opbygning af specifikke 3D cellemodeller og test af lægemiddelstofkandidater

Industrien har i stigende grad brug for bedre cellemodeller inden for en række konkrete områder, herunder toksikologi baseret på leverceller, kræft, neurodegenerative sygdomme etc. Bioneer vurderer, at opbygning af 3D cellemodeller inden for levertoksikologi og kræftområdet vil være meget relevant for en bred og potentielt voksende antal af danske SMVer og eksisterende større virksomheder.

Forbedret tidlig præklinisk toksikologi

Inden for præklinisk levertoksikologi er der i en årrække blevet stillet stadig stigende krav til mere innovative løsninger til etablering af screeningsmodeller, der efterligner forholdene i kroppen for derved at minimere anvendelsen af forsøgsdyr. Jo bedre cellemodeller kan simulere de reelle forhold jo mere effektiv vil virksomhedernes udvikling af lægemidler kunne blive, idet et kandidatstofs effekt og sikkerhed vil kunne forudsiges bedre. Bioneer vil opbygge en levertoksikologisk serviceydelse, baseret på 3D celleteknologi, som vil være en yderst relevant service for danske lægemiddeludviklende virksomheder og hvor toksicitet og metabolisme af lægemiddelstoffer kan evalueres. Identifikation af den rette toksikologiske profil af et lægemiddel er afgørende for virksomhedens succes i de følgende udviklingsfaser. Den toksikologiske serviceydelse vil give virksomheder mulighed for at tilvejebringe helt central levertoksikologisk dokumentation baseret på humane celler omkring et potentielt lægemiddel, dels til brug for intern ”go/no go” beslutningsprocesser og som dokumentation til partnere og lægemiddelmyndigheder.

Prædiktive teknologier inden kræftområdet

Virksomheder efterspørger i høj grad prædiktive laboratoriemodeller, der simulerer mikromiljøet i en kræftsvulst i en 3D form, hvor sammenspillet mellem kræftceller og andre celletyper, herunder immunceller, kan undersøges og lægemidler testes. Hovedparten af de nuværende kræftmodeller er baseret på 2D cellekulturer og er derfor suboptimale idet de mangler de komplekse strukturelle- og funktionelle forhold, som er tilstede i en kræftsvulst. I takt med at lægemidler inden for kræftområdet baseres på mere komplekse virkningsmekanismer, stiger behovet ligeledes for modeller der er i stand til at efterligne dette i laboratoriet. Adgang til sådanne modeller vil være meget vigtig for specielt SMVer, da denne type virksomheder ofte ikke besidder den avancerede cellebiologiske ekspertise og infrastruktur, som det kræver at køre disse 3D cellemodeller. På bedreinnovation.dk giver eksempelvis biotekvirksomheden Symphogen sin fulde opbakning indenfor kræftområdet; *”Symphogen therefore fully support this 3D model initiative and would be happy to collaborate with Bioneer in this area in the future”*. Symphogen nævner bl.a. vigtigheden af sådanne prædiktive modeller; *”One of the major challenges the research community is facing within oncology is modeling the interplay between immune cells and tumor cells”*.

Målgruppen for serviceydelserne indenfor 3D celleteknologi fordeler sig bredt over feltet af danske virksomheder, både inden for den farmaceutiske- og bioteknologiske industri, samt medikoindustrien. Antallet af danske virksomheder som efterspørger serviceydelser indenfor 3D teknologi- og cellemodeller vurderes på nuværende tidspunkt til 50-60 SMVer og 10-15 større virksomheder. Specielt forventes antallet af teknologi- og medikovirksomheder, som typisk er SMVer at stige.

Kundetype	Segment			
	Lægemiddeludvikling ¹	Teknologiudvikling ²	Mediko ³	Forskning ⁴
SMVer	X	X	X	
Store virksomheder	X		X	
Hospitaler				X
Universiteter				X

¹Lægemiddeludvikling: dokumentation, viden og rådgivning (f.eks. Hobe Therapeutics, Footprint Farma, Symphogen, 2cureX, Novo Nordisk), ²Teknologiudvikling: dokumentation, test og validering (f.eks. CerCell, Particle 3D), ³Mediko: Oticon, Coloplast, Medicologic, Elos-Pinol. ⁴Forskning: ”Personlig medicin”

Videnspredning og inddragelse

For at sikre videnspredning og en konstruktiv interaktion med de danske life science virksomheder, vil Bioneer afholde 1-2 årlige workshops i samarbejde med innovationsnetværk som f.eks. Biopeople inden for

området, med deltagelse af relevante virksomheder, forskningsinstitutioner og innovationsnetværk. Ud over lægemiddelvirksomhederne i Danmark, som Bioneer har et veludbygget netværk med, vil relevante teknologivirksomheder blive inddraget - specielt i forhold til rådgivning i deres tidlige produktudvikling. Disse workshops er erfaringsmæssigt et produktivt forum for opnåelse af en dybere forståelse for hvad de specifikke virksomheder efterspørger, men også et godt forum for etablering af relevante samarbejder. Bioneer forventer at invitere 20-30 virksomheder til disse workshops.

Bioneer vil inddrage virksomheder mere praktisk ved at gennemføre mindst to laboratorie-baserede workshops. Dette vil give danske virksomheder mulighed for at se Bioneers 3D celleteknologi-facilitet og blive introduceret til praktisk specialistrådgivning. Samtidig vil dette give Bioneer et indblik i hvilke specifikke behov for teknologiudviklende rådgivning der løbende er brug for i de danske virksomheder. Bioneer forventer at invitere maksimum 10 relevante virksomheder (af praktiske grunde er der et maksimum på) til hver af disse "hands-on" workshops.

Inddragelse af medikativirksomheder er vigtigt og Bioneer vil i samarbejde med Medtech Innovation, Medicoindustrien (brancheforening) og MVAs Medicon Valley Medtech Network interagere med denne del af dansk erhvervsliv ved deltagelse eller afholdelse af dedikerede workshops (f.eks. ved Medicoindustriens møder). Der er 200+ virksomheder som medlemmer, hvor ca. 80-100 vil være relevante for de udviklede services.

I 2020 er ambitionen at Bioneer har etableret et websted under Bioneer domænet, som vil fungere som indgangsportal for danske virksomheder, der har behov for adgang til 3D teknologifaciliteten og rådgivningskompetencerne.

Bioneer vil etablere en følgegruppe med fokus på 3D celleteknologier inden for det toksikologiske område. Følgegruppen forventes at bestå af virksomhedspersoner, samt evt. regulatorisk kompetence.

Sammen med DTU-Nanotech planlægges en række uddannelsesforløb af studerende på kandidatniveau. DTU-Nanotech er internationalt anerkendt indenfor materialevidenskab og arbejder specifikt med materialer indenfor 3D printing, hvilket giver en god synergi med Bioneers kompetencer og målsætning om at være førende rådgiver indenfor 3D celleteknologier.

Konkrete aktiviteter

I 2019 og 2020 vil Bioneer gennemføre følgende udviklingsaktiviteter indenfor 3D celleteknologi;

Akt 4.1. Bioteknologisk rådgivning i forbindelse med udvikling, opbygning og analyse af 3D cellemodeller og analytiske assays.

Bioneer vil implementere og udvikle en række teknologiplatforme inden for 3D celleteknologi, herunder 3D celleprinting, som vil kunne bruges til at rådgive virksomheder og forskningsinstitutioner.

Bioneer vil opbygge de nødvendige generiske teknologiske kompetencer og infrastrukturer vedrørende 3D celle- og vævsprinting. Det sætter Bioneer i stand til at kunne fungere som rådgivende partner for virksomheder og forskningsinstitutioner inden for et teknologiområde, som er i hastig udvikling og hvor tilgængeligheden af den nyeste viden i en biologisk kontekst, vil være afgørende. Bioneer vil identificere generelle kritiske trin ved opbygning af 3D cellemodeller, således vil udvalgte og lovende 3D celleteknologier, som er kommercielt tilgængelige blive implementeret og gjort til en del af den eksisterende infrastruktur på Bioneer. Dette inkluderer samtidig et udviklingsforløb, hvor allerede eksisterende analytiske assays modificeres så de er relevante i forhold til 3D modeller.

Akt 4.2. 3D cellemodeller til undersøgelse af virkningsmekanismer af lægemidler inden for kræftområdet.

Bioneer vil udvikle komplekse 3D cellemodeller, der efterligner mikromiljøet i kræftsvulster til test af lægemiddelstoffer- og immuncelleterapiers effekt og virkningsmekanismer. Kræftmodellerne vil i første omgang blive opbygget med celler fra raske donorer. Efterfølgende vil f.eks. specialiserede immunceller og kræftsvulstinfiltrerende immunceller fra patienter blive inkorporeret. En central udfordring bliver at udvikle

modellerne således, at immuncellerne kan infiltrere kræftsvulsterne. Kræftmodellerne vil gøre det muligt, at analysere hvorledes immuncellerne migrerer ind i såkaldte ”kolde” tumorer, der mangler infiltration af immunceller og om de kan udføre drab i disse kræftsvulster. Eventuelle migrationer vil blive dokumenteret vha. immunhistokemi på snit eller ved dissektion af tumoren og efterfølgende analyser ved hjælp af flowcytometri. En anden central aktivitet vil være at validere modellerne med kendte kræftlægemidler, f.eks. såkaldte check-point inhibitorer, samt celleterapi-produkter.

Akt 4.3. 3D levermodeller til analyse og screening for lægemiddelstof-metabolisme og toksitet

Bioneer vil bygge videre på dyrkningskompetencer inden for stamcellebaserede levercellemodeller og fokusere på en række centrale udviklingsaktiviteter. En central aktivitet vil således være, at opbygge 3D levercellemodeller for forskellige varianter af CYP450 enzymet, idet disse er afgørende for hvorledes forskellige befolkningsgrupper omsætter og nedbryder lægemiddelstoffer. Ved at inddrage Bioneers kompetencer inden for lys- og konfokalmikroskopi, samt måling af specifikke enzymatiske aktiviteter, vil modellernes struktur og funktionalitet kunne blive analyseret. 3D-bioprintning af cellemodeller giver ligeledes mulighed for at undersøge effekten af andre understøttende celletyper, hvilket vil være en vigtig del af modningen af disse modeller.

Som understøttende aktivitet vil Bioneer:FARMA ligeledes bruge primærceller isoleret fra mus eller rotter, til at opbygge et 3D modelsystem, der kan anvendes til specifikt at undersøge transporten af lægemiddelstoffer i leverceller. En del af et lægemiddelstofs toksikologiske effekt relaterer sig til hvordan stoffet i sig selv transporteres i leverceller og ikke mindst hvordan lægemiddelstoffet påvirker transportsystemer i cellen. Lægemedelmyndigheder stiller blandt andet krav om at alle nye lægemiddelstoffer skal screenes for om de påvirker udskillelsen af galde fra leveren i det en hæmning af galdeudskillelsen kan forårsage betændelsestilstande i leveren.

Nyhedsværdi og ambitionsniveau

Bioneer har opbygget kompetencer inden for opbygning af cellemodeller og udbyder i dag disse services til en bred vifte af danske virksomheder inden for lægemiddeludvikling, ingredienser, samt teknologiudviklende virksomheder. 3D celleteknologi og deraf afledte modeller er serviceydelser som vil være i tråd med *state-of-the-art* i forhold til helt centrale redskaber i den tidlige lægemiddeludvikling og deraf afledte behov i teknologiudviklende virksomheder for test af nye produkter.

Der eksisterer ikke i GTS netværket eller ved private rådgivere, services og dertil hørende faciliteter indenfor 3D celleteknologi, som både danske SMVer og større virksomheder kan få adgang til og rådgivning omkring. Bioneer vurderer, at det vil være af afgørende betydning for danske virksomheder at der, tilsvarende inden for 3D printning af bl.a. materialer (Teknologisk Institut), etableres en GTS forankret facilitet indenfor 3D printning af celler til rådgivning og opbygning af *state-of-the-art* 3D cellemodeller. Adgang til de nye serviceydelser vil skabe værdi på tværs af dansk life science og dække behovet for, at kunne være på forkant med den nyeste teknologi og viden i et relativt komplekst område. Lægemedeludviklende virksomheder er selvsagt meget fokuseret på udvikling af nye lægemiddelstoffer og produktion af lægemidler, og har i mindre grad kapacitet til at afprøve og implementere ny teknologi, som ofte endnu ikke er etablerede som standard metoder. Ligeledes har hardware-teknologivirksomheder typisk ikke adgang til den biologiske viden eller infrastruktur, som skal anvendes til en funktionel biologisk kvalificering af nye teknologier. Med adgang til både rådgivning og infrastruktur indenfor 3D celleteknologi på biologisiden, vil Bioneer kunne imødekomme dette behov hos danske virksomheder. Bioneer forventer, at kunne tilbyde rådgivning indenfor 3D celleteknologi og give virksomheder fysisk adgang til relevant infrastruktur i starten af 2020. Behovet eksisterer allerede nu og efterspørgslen på rådgivning vil udvikle sig i takt med at nye 3D celleteknologier bliver tilgængelige.

Indenfor kræft området benyttes på nuværende tidspunkt forskellige former for musemodeller til at forudsige effekten af nye lægemiddelkandidater til behandling af kræft, men disse modeller har mange begrænsninger.

3D kræftcellemodeller baseret på humane kræftceller samt immunceller vil være langt mere prædiktive, hvilket nylige kliniske studier også har indikeret. Både større farmavirksomheder og i høj grad også danske SMVer inden for kræftområdet vil med udvikling af de nye cellemodeller få adgang til *state of the art* modeller, der vil være helt unikke inden for karakterisering og udvikling af specielt nye typer af immunonkologiske lægemidler. På bedreinnovation.dk påpeger SMVen, AAA Chemistry, netop dette: *"Især for mindre biotech-virksomheder vil adgangen til gode 3D vævsmodeller være en fordel, som alternativ til vævsforsøg in vivo der både er dyrere og mere komplekse at arbejde med. Inden for kræftbehandling vil metoderne også være interessante som værktøj til karakterisering af de forskellige tumortyper, samt hvilke cytostatika der virker på dem"*.

Bioneer har opbygget unikke kompetencer, specielt inden for immunologi og histologi, som i denne serviceydelse kombineres og som ikke andre serviceudbydere inden for dansk life science har mulighed for at tilbyde. Bioneer vil inden for det første år af resultatkontraktperioden kunne udbyde en service omkring helt basale 3D kræftcellemodeller. Sidst i 2020 forventer Bioneer at kunne udbyde mere komplette 3D cellemodeller, som i høj grad afspejler det tumormiljø som findes i patienterne.

Levercellemodeller er helt centrale i den præklinisk toksikologiske evaluering af en lægemiddelkandidat og derfor adresserer disse cellemodeller et bredt behov inden for lægemiddelindustrien. Traditionelt har industrien anvendt simple levercellemodeller til dette, men i takt med at 3D celleteknologi er ved at blive tilgængeligt er 3D levercellemodeller nu et hastigt voksende område og forventes at blive anvendt som fremtidens toksikologiske cellulære modelsystemer. I Danmark findes der ingen udbydere af prækliniske levertoksikologiske services og 3D levercellemodeller. Bioneers kompetencer inden for stamcellebaseret leverceller og geneditering, kombineret med en valideret toksikologisk 3D cellemodel, vil betyde at Bioneer vil kunne tilbyde en service, der ligger foran markedet og derved være særdeles værdifuld for danske lægemiddeludviklende virksomheder. Bioneers målsætning er at en toksikologisk 3D model kan udbydes i slutningen af 2020.

Vidensamarbejde og -hjemtagning

Bioneer har opbygget et velfungerende og stort netværk indenfor cellemodeller med danske virksomheder, internationale virksomheder, samt hospitaler og universiteter. Bl.a. som deltager i større nationale og EU forankrede programmer og igennem tæt interaktion med virksomhederne.

3D celleteknologi er et tværdisciplinært område og et sammenspil mellem biologisk og teknologisk viden er en nødvendighed. En måde hvorpå dette lykkedes er gennem videnssamarbejde og -hjemtagning inden for begge områder. Pga. Bioneers allerede eksisterende engagement i avancerede cellemodeller er kontakter til en række væsentlige samarbejdspartnere allerede etableret, både med relevans for den biologiske- og teknologiske udvikling.

Bioneer har indledt en dialog med DTU Nanotech og Roche Innovation Center Copenhagen om et fælles projekt, med udveksling af erfaringer og behov fra henholdsvis materialevidenskab og industriel brug af 3D teknologi indenfor lægemiddeludvikling. Dette forløb vil også involvere projektforbud med studerende fra DTU.

I indeværende Resultatkontraktperiode er der opbygget et yderst velfungerende samarbejde med Fraunhofer Institutet i Tyskland omkring simple 3D cellemodeller. Bioneer vil fortsætte dette tætte samarbejde, specielt inden for præklinisk levertoksikologi, hvor dette videnssamarbejdet vil være centralt. Sammen med Fraunhofer er Bioneer blevet partner i et H2020-Marie Curie projekt (bevilliget i juni 2018), som bl.a. fokuserer på 3D teknologier til opbygning af cellemodeller. Bioneer forventer at videnshjemtagning fra dette projekt allerede i 2019 vil bidrage væsentligt til opbygning af serviceydelserne indenfor 3D celleteknologi. Ligeledes er Bioneer projektpartner i et stort EU-IMI (Innovative Medicine Initiative), som er gået videre til 2. fase i ansøgningsprocessen (EBiSC2). Projektet støttes af en lang række lægemiddeludviklende virksomheder, herunder Lundbeck og Novo Nordisk, og fokuserer bl.a. på understøttende celleteknologier.

Specifikt inden for immunonkologi vil kliniske samarbejdspartnere være centrale. Bioneer har allerede et godt netværk inden for dette område med danske hospitaler og Bioneer vil indgå i et tættere samarbejde med CCIT (Center for Cancer Immune Therapy) på Herlev hospital, som er førende klinisk center indenfor immunterapi i Danmark. Ligeledes er CCIT også en del af et tværfagligt netværk, IMMUNET, med formål at fremme tværfagligt samarbejde inden for kræft og immunterapi. Bioneer vil ligeledes deltage i dette netværk.

Sammenhæng med instituttets strategi og afsæt i instituttets ressourcer

I den opdaterede Bioneer Strategi 2016-2021 er cellemodeller et hovedelement, idet Bioneers serviceydelser inden for dette område er centrale for Bioneers primære- og sekundære kundesegmenter. Dette gælder specielt Bioneers kunder indenfor lægemiddel- og ingrediensområdet, hvor de overordnede behov identificeret som et led i strategien netop fokuseres omkring forbedret præklinisk dokumentation, herunder i form af cellemodeller, som lever op til *state-of-the-art*. Derudover er teknologiudviklende virksomheder en kundegruppe, der vil vokse inden for dette område og serviceydelserne vil give Bioneer en unik position i forhold til at rådgive og assistere på forkant af markedsudviklingen. Virksomheder, der udvikler implantater og utensilier til korttids-implantering er også en kundegruppe. Endelig vil kosmetikindustrien, der er begrænset i anvendelsen af dyr til forsøg en kundegruppe, som vil vokse.

Adgang til Bioneers 3D celleteknologi facilitet og dertil hørende rådgivning vil blive udbudt sidst i 2019. Danske virksomheder vil kunne få adgang til faciliteten og herved afprøve forskellige 3D celleteknologiske (f.eks. 3D celleprintning) løsninger, som er specifikke for netop deres virksomhed og udvikling. Dette vil ske under rådgivning af Bioneer-specialister, og vil typisk være sekundært til et forudgående rådgivningsforløb for virksomheden omkring mulige teknologiske løsninger. I 2020 vil Bioneer, udover stadig at rådgive virksomheder om tilgængelige 3D celleteknologier, udbyde specifikke 3D cellemodeller inden for toksikologi- og kræftområdet. Bioneer vil med disse cellemodeller kunne evaluere virksomheders lægemidler både på et toksikologisk niveau og specifikt på mekanisme-niveau for danske virksomheder inden for kræftområdet.

Bioneers allerede høje vidensniveau inden for cellemodeller og analyser heraf, vil sætte Bioneer i en unik position i forhold til at kunne rådgive og assistere danske virksomheder indenfor 3D bioprintning. Der eksisterer p.t. ikke en tilsvarende rådgivningsmulighed i Danmark og Bioneer vurderer i tråd med internationale tendenser i life science at 3D bioprintning vil blive en central teknologi i den prækliniske udvikling.

Tidsplan og milepæle

År 2019:

Vidensamarbejde, -hjemtag- og kompetenceopbygning

Akt. 4.1-4.3 Kandidatprojekt i samarbejde med DTU-Nanotech igangsat.

Akt. 4.1-4.3 Fortsættelse af samarbejdet med Fraunhofer-IBMT formaliseret

Udvikling af teknologisk service

Akt. 4.1 Teknologi til 3D celleprintning implementeret.

Akt. 4.1 Konfokalmikroskopi opsætning til analyse af simple 3D bioprintede cellemodeller udviklet.

Akt. 4.2 Test af immuncellemigration samt lokalisering af immunceller i en 3D tumormodel

Akt. 4.3 Inkorporering af flere celletyper i 3D printede levermodeller

Inddragelse og videnspredning

Akt. 4.1-4.3 Bioneer har etableret følgegruppe og afholdt første møde

Akt. 4.1-4.3 Workshop for virksomheder afholdt. Antal deltagende virksomheder: 15 – 20.

Akt. 4.1-4.3 Deltagelse i bioprintning-workshop eller konference

År 2020:

Vidensamarbejde, -hjemtag- og kompetenceopbygning

Akt. 4.1-4.3: Mindst et eksternt F&U projekt ansøgt sammen med danske virksomheder og forskningspartnere

Udvikling af teknologisk service

Akt. 4.1 Adgang for virksomheder til 3D celleteknologifacilitet er åbnet

Akt. 4.2 Inkorporering af tumorinfiltrerende immunceller fra kræftpatienter i en 3D model afprøvet

Akt. 4.2 Test af 1-2 relevante immunonkologiske lægemidler eller celleprodukter i en 3D immunonkologi cellemodel gennemført.

Akt. 4.3 Implementering og validering af mindst en 3D-levercellemodel til analyse af relevante enzym- og transportsystemer

Akt. 4.3 3D levercellemodeller valideret med mindst 3 relevante lægemidler.

Akt. 4.3 3D toksikologi service udbydes

Inddragelse og videnspredning

Akt. 4.1 Etablering af webside på Bioneerweb til 3D teknologifaciliteten. Indgang og information til virksomheder

Akt. 4.1-4.3 Poster eller foredrag ved faglig konference

Akt.4.1-4.3 Praktisk workshop afholdt indenfor for 3D celleteknologi og analyse. Antal deltagende virksomheder: max. 10.