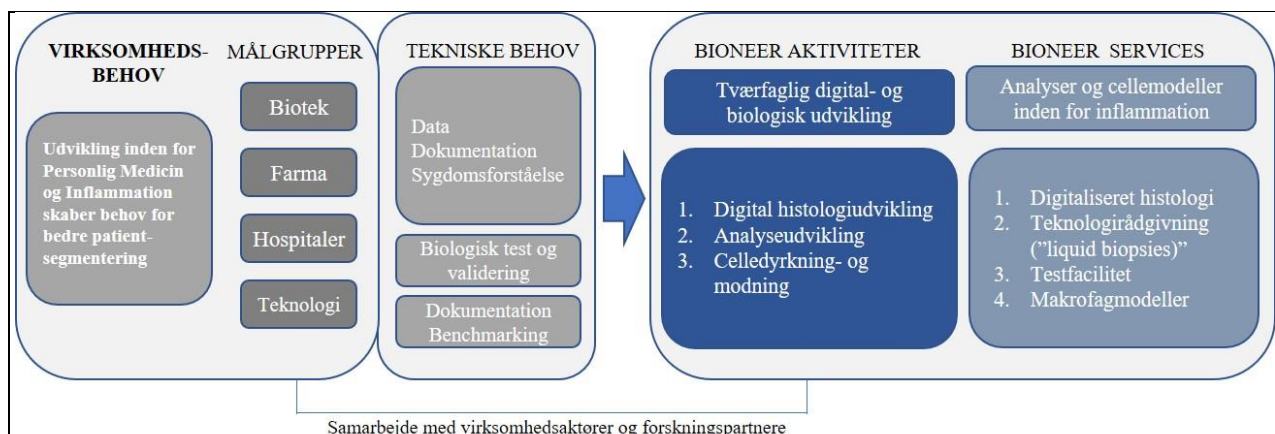


Aktivitet 2: Inflammatoriske tilstande

Institut: Bioneer A/S	Aktivitetsplan (titel): Inflammatoriske tilstande Idéforslags titel på Bedreinnovation.dk: Forståelse og målrettet behandling af inflammatoriske tilstande	Aktivitetsplan nr.: 2	FoU
Manchettekst (kort resumé)			
Bioneer vil udvikle services til danske virksomheder som kan dokumentere lægemidlers effekt og virkningsmekanisme i inflammatoriske tilstande. Bedre dokumentation og viden indenfor dette komplekse område vil øge danske virksomheders konkurrenceevne.			
Aktiviteten kort (resumé)			
Serviceydelser: Bioneer vil tilbyde danske virksomheder services der omfatter cellemodeller til screening af lægemidler, avancerede molekylær- og cellebiologisk analyseservices, herunder digitaliserede histologiservices: 1) Cellemodeller, der kan bruges til at undersøge hvorledes lægemiddelkandidatstoffer påvirker inflammatoriske og syge celler/væv; 2) Avancerede digitale histologiske kombinationsanalyser; 3) Analyser af væskebaserede biopsier ("liquid biopsies"). Målgruppe og relevans: Inflammatoriske sygdomme omfatter traditionelt autoimmune sygdomme og kroniske betændelsestilstande. Det er nu erkendt, blandt mange danske virksomheder, at inflammation har en væsentlig betydning for mange andre sygdomsområder, herunder for kræftsygdomme. Inflammatoriske tilstande som behandlingsområde har derfor vundet stor opmærksomhed hos danske biotek- og farmavirksomheder de seneste år. Den intensiverede konkurrence blandt virksomhederne og øget krav fra myndighederne betyder at dokumentation af lægemidlers virkningsmekanismer før kliniske forsøg igangsættes er blevet endnu vigtigere end tidligere. Stratificering af patienter og deraf målrettet udvikling af lægemidler er en væsentlig konkurrenceparametre og her er dokumentation af lægemidlers effekter på det cellulære niveau pga. det komplekse inflammatoriske cellulære miljø hvori lægemidlet skal virke, specielt vigtigt. Derfor har lægemiddeludviklingsindustrien fået et kritisk stigende behov for nye <i>in vitro</i> modeller, samt sensitive analyseteknologier, der kan belyse hvorledes inflammation på- og vekselvirker med sygdomme. Væsentligste aktiviteter: Bioneer vil udvikle en specialiseret <i>in vitro</i> model bestående af en specifik relevant inflammatorisk celletype, digitale teknologier til analyse af DNA, RNA og proteiners tilstedeværelse i komplekse vævsnit og analyseteknologier indenfor lettilgængelige "liquid biopsies" (blodprøver etc.).			
Markedsbehov, erhvervs- og samfundsmæssige potentialer			
I løbet af de seneste par år er kravene til en øget forståelse af behandlingseffekten af inflammatoriske tilstande tiltaget i takt med de mange forskellige, især biologiske lægemidler, der afprøves i patienter. For de bedst sælgende lægemidler, samt en stor del af lægemidler i udvikling <u>gælder det</u> , at de har anti-inflammatoriske virkningsmekanismer.			



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

Det er altafgørende for udvikling af en ny behandling med nye eller eksisterende anti-inflammatoriske midler, at danske virksomheder inden for lægemiddeludvikling, samt diagnostik og sygdomsmonitorering, har adgang til services, der kan anvendes til analyse af molekyler i celler, væv og væskebiopsier. Regulatoriske myndigheder vil i stigende omfang have mere detaljeret og tidlig dokumentation for et lægemiddels effekt og virkningsmekanisme på relevante celler, herunder de inflammatoriske. Endelig har de seneste års fokus på effektiv stratificering af patienter med inflammatoriske sygdomme, der er egnede til specielle behandlinger, øget kravene til bedre sygdomsforståelse og diagnostik. På den baggrund er der i Danmark etableret en "[National Strategi for Personlig Medicin 2017-2020](#)". Ligeledes er sygdomsforståelse, samt udvikling af nye analyseteknologier i forbindelse med "Personlig Medicin" identificeret som væsentlige fokusområder i [FORSK2025-kataloget](#).

Bioneer har indgående kendskab til området bl.a. via samarbejdsprojektet "Biomarkører som spirende vækstområde i Danmark". [Biomarkørnetværkets](#) hvori Bioneer indgår har desuden kortlagt nationale aktører inden for personlig medicin og biomarkørudvikling i Danmark, samt interviewet hospitalsafdelinger, udvalgte farmavirksomheder samt adskillige SMVer med udviklings- og anvendelsesinteresser i dette område. Overordnet efterspørges teknologiske kompetencer og serviceydelser indenfor:

1. Digitaliseret kombinationsanalyser, der samtidigt kan måle på forskellige celletyper og molekylekomponenter i histologiske prøver
2. Cellemodeller indenfor kræftområdet (immunonkologi), baseret på specifikke inflammatoriske celler, hvormed lægemiddelkandidaters effekt kan analyseres
3. Rådgivning om og test af sensitive teknologier til tidlig og præcis diagnosticering af væskebaserede biopsier (liquid biopsies), f.eks. blodprøver.

Bioneer vil udvikle services og rådgivningskompetencer, der adresserer kritiske behov, som virksomheder og hospitaler i Danmark har inden for diagnostik- og immunologisk forståelse. Behovsafdækningen er baseret på dialog med danske små og store virksomheder (cirka 45) samt hospitalsafdelinger (cirka 10) gennem netværksmøder, faglige- og forretningskonferencer samt 1:1 møder med de enkelte virksomheder. Behovene er ligeledes blevet udtrykt gennem kommentarer på [bedreinnovation.dk](#). Bioneer ser således at der er brug for følgende beskrevet services som alle vil kunne styrke danske virksomheders konkurrenceevne.

Histologiske kombinationsteknikker til digital kvantitativ analyse af inflammatoriske cellepopulationer.

Centrale cellulære mekanismer i det inflammatoriske miljø og den positive effekt af målrettet behandling, som udnytter disse mekanismer, har givet grobund for efterspørgsel for nye metoder til at analysere de inflammatoriske cellers tilstedeværelse i det syge væv. Flere danske SMVer har udtrykt sig meget positivt om aktiviteten, hvilket bl.a. er afspejlet på [bedreinnovation.dk](#). Symphogen nævner, at avancerede

histologiske aktiviteter har afgørende betydning for succesful klinisk udvikling af immunterapi målrettet kræftbehandling som er deres fokusområde. Den service som Bioneer opbygger til analyse af de inflammatoriske celler i det syge væv bliver baseret på kombinations-farvninger og digitalisering af disse mhp. kvantitative output og Andreas Schönau, Visiopharm, skriver at *"kombinationen af kombinationsfarvninger med kvantitativ billedanalyse vil være et stærkt værktøj"* til at løse sådanne opgaver. Også andre SMVer som f.eks. MonTa Biosciences og ParaTech redegør for aktivitetens innovative relevans på både virksomheds- og samfundsniveau. Danske hospitaler støtter ligeledes aktivitetsforslaget og nævner at Bioneers rolle inden for denne aktivitet vil kunne få en meget strategisk og central rolle, samt have en væsentlig samfundsøkonomisk interesse. Det angives således af overlæge Eric Santoni-Rugiu, Rigshospitalet, at sådanne analyser vil have *"betydning for den fremtidige effektivisering af diagnostik og behandling af disse sygdomme"*. Flemming Brandt Sørensen, Århus Universitetshospital, fremhæver at *"nye teknikker indenfor molekylær histologi og immunhistokemi til kvantitativ analyse af de heterogene inflammatoriske cellepopulationer involveret i udvikling og bekæmpelse af autoimmune sygdomme og cancer er et essentielt redskab i nye behandlingsstrategier mod disse sygdomme"*.

Servicen inden for kvantitativ kombinationsanalyse imødekommer en efterspørgsel hos en bred målgruppe i Danmark og vil kunne opfylde et stigende behov i virksomheder, som oftest ikke selv har mulighed for at udvikle og udføre så avancerede analyser. Også højteknologiske hospitaler vil have gavn af den nye service, idet Bioneer kan tilvejebringe de dokumentationsprocedurer og den viden, som kræves for bedre stratificering og mere målrettet behandling af patienterne. For danske virksomheder vil denne service være vigtig; både for SMVer og større virksomheder i tidlige prækliniske faser hvor dokumentation og viden omkring en lægemiddelkandidats virkningsmekanisme på vævsniveau er central for beslutningsprocessen om udviklingsforløbet. Hospitaler har sjældent muligheden for at udføre detaljerede vævsanalyser i deres rutinearbejde og har brug for understøttende rådgivning, når det gælder om at udvikle de nye komplekse rutineanalyser, som kan forventes i fremtiden. Danske virksomheder, der arbejder med digitaliseringsprocesser –og teknologier inden for det histologiske område vil kunne bruge Bioneers service til at få biologisk relevante datainput til deres udvikling og validering af f.eks. algoritmer.

Rådgivning omkring sensitiv og specifik detektion af markører for sygdom i væskebiopsier med henblik på tidlig diagnostik og behandlingsovervågning.

På danske hospitaler er man i de senere år i stigende omfang begyndt at implementere analyse af såkaldt "liquid biopsies" som grundlag for diagnostik og prædiktiv biomarkørmåling i forhold til behandlingsvalg og -overvågning. Samtidig etableres der i Danmark flere SMVer (f.eks. Pentabase, MS-omics, CytoTrack etc.), som udvikler nye analyseteknologier tilrettet "liquid biopsies", ligesom der også er større virksomheder (f.eks. Agilent-DAKO) der allerede har kommercielt tilgængelige teknologier på markedet, som tilbyder måling af biomolekyler (DNA, RNA, protein). Væskebiopsier, som blod- eller urinprøver er ofte den eneste mulighed for at kunne analysere for tilstedeværelsen af biomarkører i kritisk syge patienter, hvor det af forskellige årsager er umuligt at skaffe konventionelle vævsbiopsier. Der udvikles og eksisterer allerede mange analysemuligheder for detektion af markører med relevans for inflammatoriske sygdomme, men der mangler en uafhængig rådgivningsinstans som kan vejlede virksomheder og hospitaler om udvælgelse af de bedst anvendelige molekylære- og cellulære metoder til tidlig detektion af sygdom og behandlingsovervågning via væskebiopsier. Bioneer har stor eksperimentel erfaring og et omfattende kendskab til teknologier for analyse af DNA, RNA og protein og vil derfor opbygge kompetencer til at kunne tilbyde rådgivning og test af detektionsteknologier i relation til inflammatoriske tilstande. Denne service vil være vigtig for danske SMVer i deres bestræbelser på at få deres unikke teknologier på markedet, idet Bioneer dels vil kunne fungere som udviklingslaboratorie, hvor en given teknologi kan modnes/testes på relevant biologisk materiale og dels fungere som et "bench-mark test-side" for en færdigudviklet teknologi. Samtidig vil denne service gøre Bioneer i stand til at accelerere implementeringen af nye analytiske teknikker

i klinisk sammenhæng, idet Bioneer i samarbejde med hospitalsafdelinger vil kunne teste nye teknologier på relevante biologiske prøver.

På bedreinnovation.dk blev de foreslåede aktiviteter omkring analysemetoder i ”liquid biopsies” godt modtaget med påpegning af klare erhvervsmæssige og samfundsmæssige perspektiver. LEO Pharma nævner den store gevinst som denne aktivitet vil have for den enkelte patient, som i højere grad vil få den rigtige behandling fra starten. PentaBase redegør for hvordan aktiviteten vil kunne styrke deres erhvervsmæssige udvikling, f.eks. ved at indgå samarbejde med Bioneer om udvikling af specifikke analyser relevante for inflammatoriske sygdomme baseret på deres teknologi. Det samfundsmæssige potentiale pointeres også, idet patientbehandlingen vil blive mere effektiv og kan reducere sundhedsøkonomiske udgifter. Symphogen peger på, at analysemetoder for detektion af DNA, RNA og f.eks. immunceller i blod er centrale i relation til succesfuld klinisk udvikling af nye immunterapeutiske behandlinger.

Makrofag-specifikke in vitro modeller til analyse af lægemiddelkandidaters virkningsmekanismer

Immunsystemet spiller en vigtig rolle i sygdomsudvikling og kontrol eller eliminering af sygdom. Nye analyser, herunder cellemodeller bliver løbende udviklet for at identificere og validere lægemiddelkandidater. Således efterspørger virksomhederne nye avancerede cellemodeller, såkaldte makrofagmodeller, idet makrofager er identificeret som essentielle immunceller i sygdomsregulering. Makrofagmodellen vil kunne give danske virksomheder dokumentation om lægemiddelkandidatstoffers virkningsmekanisme på cellulært niveau – en dokumentation der er nødvendig for det fortsatte udviklingsforløb og afgørende interaktioner med investorer, partnere og regulatoriske myndigheder. Bioneer vil derfor udbygge en immunologiske serviceplatform med makrofag-modeller, som vil adressere behov i virksomheder inden for udvikling af lægemidler til behandling af inflammatoriske sygdomme og kræft. Flere kommentarer på bedreinnovation.dk bekræfter at aktiviteten vil være yderst central for virksomheder, men også hospitaler, der ikke selv vil kunne etablere en så specialiseret og avanceret teknologi. Kardiologisk Stamcellecenter på Rigshospitalet skriver at modellen er direkte uundværlig for udviklingen af produkter til klinisk celleterapi. SMVen BioAdvice kommenterer også, at denne aktivitet vil kunne øge deres konkurrenceevne. Bioneer afholdt i december 2017 et seminar for virksomheder (SMVer og farmavirksomheder) indenfor lægemiddeludvikling, hvor værdien af adgang til netop makrofagmodeller blev påpeget.

Bioneer har opbygget en bred tværfaglighed inden for histologiske analyseplatforme og avancerede immunologiske modeller. SMVer og større farmavirksomheder har ikke et primært fokus på at udvikle disse typer af avancerede teknologier, i tråd med den nyeste udvikling. Bioneer forventer at kunne løse opgaver inden for følgende segmenter:

Kundetype	Segment			
	Lægemiddeludvikling ¹	Teknologiudvikling ²	Forskning ³	Digitalisering ⁴
SMVer	X	X		X
Farma	X			
Hospitaler	X		X	X
Universiteter			X	

¹Lægemiddeludvikling: dokumentation og viden (f.eks. Symphogen, Nordic Bioscience, LEO Pharma),

²Teknologiudvikling: dokumentation, test og validering (f.eks. Pentabase, CytoTrack, VivoStat,)

³Forskning: grundforskningsprojekter ⁴Digitalisering: kvantificeringsalgoritmer, validering (f.eks. Visiopharm, Biosensesolutions).

De udviklede services adresserer behov i både lægemiddeludviklende virksomheder, samt i teknologivirksomheder, herunder virksomheder der arbejder med digitalisering indenfor f.eks. diagnostik.

Kundegruppen estimeres på nuværende tidspunkt til ca. 50-60 virksomheder indenfor farma, biotek og teknologiudvikling, samt 3-5 større hospitaler i Danmark og "Greater Copenhagen" området. Med en 5 årig horisont forventer Bioneer at kundegruppen vil være væsentlig forøget, drevet af det generelle øgede fokus på komplekse datasæt kombineret med stigende behov for detektionsteknologier og digitalisering.

Videnspredning og inddragelse

Danske virksomheder vil løbende blive inddraget i udviklingsaktiviteterne, blive informeret om aktiviteterne fremskridt og få mulighed for at komme med input omkring deres behov. Der vil i løbet af perioden blive afholdt 1 til 2 møder pr. år i form af "morgenmadsmøder" eller "gå hjem møder" hvor relevante virksomheder, hospitaler og universiteter vil blive inviteret. Bioneer forventer at disse møder vil involvere virksomheder med fokus på lægemiddel- og teknologiudvikling, herunder virksomheder der arbejder indenfor digitaliseringsaspekter, samt hospitaler. Møder afholdt i indeværende periode har vist sig at være meget succesfulde, idet de skaber grobund for udveksling af gensidige interesser som højner kvaliteten af udviklingsaktiviteterne. Resultaterne fra aktiviteterne vil også løbende blive præsenteret på såvel danske møder samt internationale konferencer i form af posters og foredrag, f.eks. på BioAgora, Nordic Life Science Days og MVA Oncology Network, BioPeople seminarier osv. Bioneer forventer ligeledes løbende at få opdateret diverse materialer i form af flyers og lignende. Bioneers ambition er at få publiceret 2-3 videnskabelige artikler i løbet af perioden.

En vigtig forudsætning for at Bioneer kan gennemføre den histologiske aktivitet indenfor digitaliseret histologi er en tæt interaktion med flere kliniske partnere i Danmark. Bioneer udbygger derfor de i forvejen etablerede samarbejder, hvilket specielt vil være centralt i forhold til teknologisk modning af de histologiske teknologier og kompetencer. Bioneer vil på vanlig vis formidle og diskutere resultater ved videnskabelige møder og relevante workshops. Bioneer vil således deltage ved årlige møder, bl.a. for danske patologer (DPAS), ved Visiopharm's brugermøde som tiltrækker både patologer og personer fra dansk erhvervsliv. Som en naturlig fortsættelse af igangværende biomarkørprojekter, vil Bioneer fortætte samarbejdet med patologer på danske sygehuse; Vejle Sygehus, Rigshospitalet og Herlev Hospital.

I forhold til makrofag-modellen vil Bioneer via allerede etablerede samarbejder med Rigshospitalet samt nye partnerskaber på Herlev Hospital, samarbejde omkring opbygning af makrofagmodellen. På nuværende tidspunkt har Bioneer et samarbejde med Morten Bagge, klinikchef og overlæge, Klinisk Immunologisk afdeling på Rigshospitalet. Samarbejdet sikrer at Bioneer kan modtage biologisk materiale til cellulære analyser og assays som er afgørende for udvikling af modellen. Bioneer har haft en indledende dialog med Daniel H. Madsen, gruppeleder, Herlev Hospital, Center for Cancer Immunoterapi. Gruppen har stor erfaring om bl.a. tumor-associerede makrofager som Bioneer forventer at samarbejde omkring og derved implementere denne viden i udviklingen af servicen, samt bygge bro til flere danske virksomheder, f.eks. Roche Innovation Center Copenhagen, Symphogen og BioAdvice som efterspørger denne platform.

Som led i Bioneers etablering af en uafhængig rådgivningsinstans for måling af biomarkører og evaluering af molekulære- og cellulære metoder til anvendelse i "liquid biopsies" vil Bioneer fokusere på inddragelse af især danske SMVer, der udvikler teknologier til dette formål. Dette skal ske ved at kortlægge de enkelte virksomheders teknologier og indgå i virksomhedssamarbejder i relation til etablering af et testcenter for evaluering af nye inflammatoriske biomarkører i f.eks. blodprøver.

Konkrete aktiviteter

Aktivitet 2.1. Histologiske kombinationsteknikker til kvantitativ digital analyse

Histologiske kombinationsfarvninger af molekyler og grupper af celler relateret til inflammation vil blive baseret på antistof, RNA og proteinmarkører. For den enkelte sygdom identificeres en kombination af inflammatoriske parametre der kan evalueres med scannerteknologi og behandles med digitale billedanalysemetoder. Kombinationsfarvemetoder vil blive automatiseret for optimal reproducerbarhed. Scanningsdata opsamles digitalt og analyseres semiautomatisk via billedanalysesoftware. For at

imødekomme det stigende behov for forståelse og dokumentation af de inflammatoriske cellers rolle ved sygdomsudvikling, vil Bioneer udvikle en automatiseret og digitaliseret service som, entydigt kan identificere de forskellige inflammatoriske cellepopulationer, og udvikler derved en målemetode, som visuelt adskiller forskellige inflammatoriske sygdomme. I samarbejde med ovennævnte forskningsinstitutioner gennemføres retrospektive studier, hvor teknologierne bliver omdrejningspunktet, således at der opnås proof-of-concept data for digital histologi. En særlig teknisk udfordring i projektet er at sikre minimalt overlap mellem signaler i analysen.

Aktivitet 2.2. Rådgivning omkring sensitiv og specifik detektion af markører i væskebiopsier

Bioneer vil opbygge kompetence mhp. at tilbyde rådgivning omkring valg af teknologi og udvikling af molekulære eller cellulære assays til følsom måling af markørmolekyler primært i blodprøver. Aktiviteten omfatter en kortlægning af de teknologier, som er tilgængelige for følsom detektion af både cirkulerende DNA, RNA og protein eller cellekomponenter i blodprøver. Dette vil også omfatte identifikation af udbydere, med fokus på danske virksomheder, der tilbyder specifikke teknologier eller produkter, som vurderes at repræsentere *state-of-the-art*. Arbejdet vil konkret bestå i at etablere en teknologi database over analyser vedrørende biomolekyler og celler eller cellekomponenter i væskebiopsier med udgangspunkt i blodprøver. Teknologierne vil herefter blive analyseret og kategoriseret i forhold til sensitivitet, specificitet, robusthed/reproducerbarhed, udbredelse, klinisk anvendelse/accept og kompleksitet (f.eks. vedrørende krav til prøvebehandling forud for analyse). Danske virksomheder som udbyder disse teknologier, vil blive kontaktet med henblik på at indgå i en testcenter-funktion for sammenligning af metoder, og for at indlede dialog om udvikling af referencestandarder for kvalitetssikring og sammenligning af de forskellige teknologikoncepter.

Aktivitet 2.3. Makrofag-specifikke in vitro modeller

Bioneer vil etablere en makrofag-specifik *in vitro* model. Det centrale element i aktiviteten vil først og fremmest være protokoloptimering samt efterfølgende implementering af makrofagcellemodellen. Udfordringen består i at kunne udvikle makrofagerne til de rigtige typer og afspejle de makrofagtyper, der findes i væv fra patienter med forskellige inflammatoriske sygdomme samt kræft. Makrofager er en heterogen og plastisk cellepopulation med mange forskellige fænotyper alt efter hvilket væv og forhold de befinder sig under og de har vist sig at have både pro-inflammatoriske (M1), anti-inflammatoriske (M2) samt cancer-fremmende egenskaber. Modellerne vil komplementere den allerede veletablerede dendrit/T-celle-model portefølje hos Bioneer og udgøre helt ny service for biotek- og farmavirksomheder i Danmark. De opbyggede kompetencer inden for makrofager vil desuden kunne anvendes indenfor Aktivitet 4.

Nyhedsværdi og ambitionsniveau

Med inflammatoriske tilstande som udgangspunkt vil Bioneer i perioden 2019-2020 udvikle services og teknologier, som adresserer kritiske behov som danske virksomheder og hospitaler har inden for diagnostik og lægemiddeludvikling.

Bioneer vil styrke sine histologiske processer og teknologier. Digitalisering af enkelt-farvede vævsnit til diagnostik og kvantitativ evaluering er veletableret inden for almindelig lysmikroskopi. Imidlertid er digitalisering af flere-farvede snit, inkl. multiplex fluorescens-farvede snit til kvantitativ evaluering, under fortsat udvikling, men vil fremadrettet vil være *state-of-the art*. Som udgangspunkt kræves apparatur til fluorescens-scanning med stabile lyskilder og hardware, samt software, der kan håndtere større billedfiler (5 – 100 GB) og som kan adskille fluorescens-signaler med forskellige egenskaber, hvilket virksomheder og hospitaler har begrænset erfaring med. Derfor er det behovene fra virksomheder og hospitaler, der stimulerer den fortsatte teknologiske udvikling. Bioneer vil udføre proof-of-concept studier vedrørende digital slide scanning for at dokumentere anvendelighed for danske virksomheder og hospitaler, samt til videreudvikling af nye kombinationsfarvninger. Bioneer vil udbyde services inden for kvantitative billedanalyse af

kombinationsfarvninger, hvormed kendte og nye inflammatoriske sygdomsmarkørers anvendelighed inden for både evaluering af lægemidler og diagnostik kan vurderes. Der findes i Danmark ikke private serviceudbydere inden for området. Bioneer forventer at kunne udbyde denne type af digitaliseret histologisk service efter to år.

I forbindelse med udvikling og etablering af rådgivningskompetencer omkring metoder og teknologier til måling af biomarkører i "liquid biopsies" er det ambitionen at etablere et testcenter for afprøvning og kvalitetssikring af nye og eksisterende teknologier. Rådgivningskompetencer omkring etablering af biomarkøranalyser i f.eks. blodprøver er relevante for inflammatoriske sygdomme og kræft. Udvikling af et testcenter for afprøvning og kvalitetssikring af væskebiopsi-baserede teknologier repræsenterer to nye teknologiske services i Danmark, som vil bidrage med uafhængig rådgivning om biomarkøranalyseudvikling og give mulighed for eksperimentel afprøvning og kvalitetssikring af nye og etablerede teknologier. I det omfang det er muligt vil testcenterfunktionen blive opbygget via samarbejder med virksomheder, som udbyder unikke teknologier og andre organisationer (f.eks. universitetsinstitutioner), som også vil stille specialudstyr til rådighed. Sammenholdt med udvikling af referencestandarder for specifikke biomarkøranalyser til brug for kvalitetssikring og test af nye teknologier vil danske SMVer indenfor biomarkørudvikling og kliniske laboratorier få adgang til en helt nye services, som ikke tidligere har været udbudt i Danmark. Bioneer vil i løbet af det første år af udviklingsforløbet have kortlagt og påbegyndt karakteriseringen af teknologierne, som er til rådighed for analyse biomarkører i væskebiopsier, og i løbet af år 2 vil udvalgte referencestandarder blive prioriteret og etableret. Testcenterfunktionen vil blive defineret i den 2-årige periode og være etableret i slutningen af 2020.

Bioneer har en anerkendt ekspertise inden for generering af *in vitro* specifikke immunmodeller. Bioneer har primært haft fokuseret på dendrit celle og T cellemodeller som anvendes af biotek-, farma og ingrediensvirksomheder til test af anti- eller pro-inflammatoriske effekter. Den markante fokus på makrofager, som centrale immunologiske kontrolpunkter i inflammation bevæger nu virksomhedsbehovene i en ny retning. Ny forskning viser at makrofagernes centrale rolle inden for inflammation samt deres plastiske egenskaber, har en markant betydning for udvikling af nye lægemiddelkandidater, idet en type makrofag kan konverteres til en anden form, som kan være sygdomsdæmpende. Bioneer vil derfor udvikle en makrofagmodel, som en del af immunservice platformene. Denne udviklingsaktivitet vil resultere i en model som på nuværende tidspunkt ikke eksisterer i Danmark og vil adressere behov i virksomheder inden for udvikling af lægemidler, samt visse celleterapiprodukter til behandling af inflammatoriske sygdomme og kræft. Bioneer forventer at kunne udbyde den første makrofagmodel i 2019, men først have denne komplette validerede servicepakke klar efter to år. Allerede på nuværende tidspunkt efterspørger flere både større og mindre virksomheder disse makrofagmodeller.

Bioneer har en bred tværfaglighed inden for histologiske analyseplatforme og avancerede immunologiske modeller. SMVer og større farmavirksomheder har ikke et primært fokus på at udvikle disse typer af avancerede teknologier og Bioneers kombination af kompetencer er således unik i forhold til udviklingen. Idet udviklingsaktiviteterne og de efterfølgende serviceydelser er relativt komplekse og delvist baseret på primære celler, vil det være en afgørende faktor for danske virksomheder at have adgang til disse serviceydelser lokalt, så man opnår den bedst tænkelige interaktion og kvalitet.

Vidensamarbejde og -hjemtagning

Indenfor den histologiske delaktivitet, forventes vidensamarbejder med Herlev Hospital (studier af inflammatorisk tarmsygdom, IBD) og Vejle sygehus (studier af tyktarmskræft, CC), samt videnhjemtagning vedr. teknologiske kompetencer indenfor avanceret slide scanning med virksomheden 3DHisTech (Budapest, Ungarn) og billedanalyse med den danske SMV, Visiopharm.

Bioneer har deltaget i det F&I-støttede projekt "Biomarkører som spirende vækstområde" sammen med tre innovationsnetværk, som har haft til formål at kortlægge danske styrkepositioner i forhold til

biomarkørudvikling og komme med anbefalinger omkring mulig etablering af en infrastruktur for validering og klinisk implementering af biomarkører. Dette projekt afsluttes med udgangen af 2018, og det er ambitionen at indsende en innovationsfondsansøgning i forlængelse heraf i løbet af 2019, som skal danne rammen for etablering af en dansk infrastruktur for effektiv validering af biomarkører. Den foreslåede testcenterfunktion i dette aktivitetsforslag vil være blive søgt inddraget i en potentiel innovationsfondsansøgning.

Digitalisering af histologiske processer er generelt et fokusområde, både hos lægemiddeludviklende virksomheder, teknologivirksomheder og hospitaler. Derfor er der også en række F&U muligheder, både nationalt og under EU's rammeprogrammer, som Bioneer vil forfølge. Bioneer forventer, sammen med en række danske virksomheder, innovationsnetværk og hospitaler at søge om et projekt ved Innovationsfonden i 2019. Dette vil skabe en værdifuld synergi med aktivitet 2.1 og bidrage med vigtig viden i forhold til tendenser og krav.

Yderligere er Bioneer specielt opmærksomme på opslag indenfor programmet "Innovative Medicine Initiative" (IMI), hvor det forventes at der i 2019-2020 vil være opslag indenfor inflammatoriske tilstande og personlig medicin.

Bioneer er partner i CSCC projektet, støttet af Innovationsfonden. CSCC projektet er fokuseret på udvikling af stamcellebehandlinger til hjertepatienter og Bioneers rolle er at evaluere stamcellernes effekter på relevante inflammatoriske celler. Projektet er relevant for udvikling og implementering af en makrofagmodel som service på Bioneer. Ved deltagelse i CSCC projektet får Bioneer således vigtig sparring med klinikere (Kardiologisk afdeling, Rigshospitalet) og afgang til klinisk relevante celler som vil kunne testes i den udviklede makrofagmodel.

Sammenhæng med instituttets strategi og afsæt i instituttets ressourcer

Aktivitetsbeskrivelsen følger den overordnede Bioneer Strategi 2016 – 2021. Strategien er i juni 2018 blevet opdateret bl.a. i forhold til fokus på digitaliseringsaspekter og analyseteknologier til "liquid biopsies", som fremadrettet vil være vigtige elementer i Bioneers positionering indenfor "Personlig Medicin". Bioneers rolle i opbygning af services som kan løse danske virksomheders behov inden for det stadigt voksende område "Personlig Medicin" er i Bioneer Strategien 2016 – 2021 et centralt element og Bioneer har som forventet oplevet en stigende virksomhedsinteresse inden for dette de senere år, specielt fokuseret omkring cellemodeller og analyseteknologier, som adresserer virksomheders behov i forhold til vigtige inflammatoriske parametre. Således vil de udviklede services gøre Bioneer i stand til at leve op til den strategiske målsætning om at kunne assistere danske virksomheder indenfor "Personlig Medicin" med relevant og tidssvarende services.

Inden for både immunologiske cellemodeller og histologiske analyser tilbyder Bioneer på nuværende tidspunkt unikke services, som er anerkendt af virksomheder i både Danmark og i udlandet. De nyudviklede services vil bygge videre på disse spidskompetencer og overordnet skabe et endnu bedre og mere tidssvarende specialiseret serviceudbud inden for krydsfeltet "Personlig Medicin" og inflammatoriske tilstande. I denne aktivitetsplan vil Bioneer arbejde langt mere på tværs af histologi og immunologi, hvilket Bioneer forventer vil kunne skabe endnu bedre serviceydelser og derved skabe endnu mere værdi for de enkelte virksomheder. Det er nyt at Bioneer vil udvikle services hvor digitaliseringsaspekter, koblet med biologisk forståelse er i fokus. Inden for en 2-årig periode vil denne service kunne udbydes som en første generation service, men Bioneer forventer at dette område kunne blive en selvstændig styrkeposition indenfor en 5 årig periode.

De udviklede kompetencer og services vil forankres på tværs af de mangeårige immunologiske og histologiske kompetencer på Bioneer. Dette involverer både de i forvejen etablerede avancerede infrastrukturer og knowhow opbygget igennem de seneste år. Det er netop denne tværfaglige forankring som

virksomheder ikke umiddelbart har adgang til, men som bliver mere og mere central i udvikling af ny lægemidler og analyseteknikker.

Tidsplan og milepæle

År 2019

Vidensamarbejde, -hjemtag- og kompetenceopbygning

Akt. 2.2 Bioneer har kortlagt og igangsat karakterisering af analyseteknologier for inflammatoriske biomarkører i væskebiopsier. Mindst 3 virksomheder og 2 forskningsinstitutioner interviewet.

Akt. 2.3 Samarbejde med CCIT på Herlev Hospital formaliseret og igangsat

Akt. 2.3 Kandidatprojekt igangsat

Udvikling af teknologisk service

Akt. 2.1 Bioneer har etableret procedure til automatiseret kombinationsfarvning inden for mindst en inflammatorisk tilstand og efterfølgende digitalisering (scanning) og billedanalyse.

Akt. 2.3 Bioneer har identificeret relevante makrofag-protokoller og etableret mindst to makrofag-celletyper i laboratoriet

Inddragelse og videnspredning

Akt. 2.1- 2.3 Bioneer har etableret og afholdt et følgegruppemøde inden for området

Akt. 2.1- 2.3 Bioneer har præsenteret forløbelige resultater for mindst 10-15 danske virksomheder

År 2020

Vidensamarbejde, -hjemtag- og kompetenceopbygning

Akt. 2.1- 2.3 Deltagelse i mindst to møder i Danmark med mindst 15 danske virksomheder i brancheorganisationer eller netværk hvor Bioneer præsenterer de udviklede modeller og teknologier

Akt. 2.1- 2.3 Kandidatprojekt i samarbejde med KU eller DTU igangsat

Udvikling af teknologisk service

Akt. 2.1 Bioneer har gennemført kombinationsfarvninger på mindst en relevant patientgruppe og gennemført automatiseret digitalisering og billedanalyse mhp. patient-segmentering

Akt. 2.2 Referencestandarder som skal danne grundlag for afprøvning og kvalitetssikring er etableret

Akt. 2.3 Bioneer har identificeret og testet to relevante lægemidler eller celleterapiprodukter, for deres evne til at omdanne en type makrofag til en anden.

Inddragelse og videnspredning

Akt. 2.2 Testcenter for biomarkøranalyse i væskebiopsier er etableret. Faciliteten præsenteret for 10-15 danske virksomheder og hospitaler

Akt. 2.1- 2.3 Bioneer har afholdt mindst et følgegruppemøde inden for aktiviteten