



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Bioprinting

Potenziale für medizinische Forschung und Anwendung



Vorwort

Der verschärfte globale Technologiewettbewerb erfordert eine strategische Fokussierung auf Schlüsseltechnologien, die einen zentralen Beitrag zur Zukunftsvorsorge leisten und helfen, einseitige Abhängigkeiten abzubauen. Die Materialforschung hat eine solche Schlüsselfunktion für den grünen und digitalen Wandel in Wirtschaft und Gesellschaft. Dabei schafft sie die Grundlagen für nachhaltiges Wirtschaften und ist gleichzeitig der Schlüssel für die technologische Souveränität des deutschen Forschungs- und Industriestandortes. Als Basis- und Querschnittstechnologie ist die Materialforschung Taktgeber bei der Weiterentwicklung volkswirtschaftlich bedeutender Technologiefelder, wie beispielsweise der Medizintechnik. Mit „MaterialVital“ als einen von drei Förderschwerpunkten in der Materialforschung setzt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) auf eine bioinspirierte Materialforschung. Ziel ist es, die in biologischen Systemen vorkommenden Prozesse und Prinzipien zu verstehen und aus ihnen innovative Werkstoffe sowie darauf basierende Produkte abzuleiten.

Das Forschungsthema Bioprinting, bei dem in Biomaterialien eingebettete Zellen mittels 3D-Druckverfahren verarbeitet werden, nimmt international an Fahrt auf. Immer mehr Forschungsgruppen, Start-up-Unternehmen und etablierte Konzerne werden auf dem Gebiet aktiv. Die Anzahl an Publikationen und Patentanmeldungen hat sich in den letzten Jahren vervielfacht. Fortschritte in der Materialentwicklung und in der Prozesstechnologie ermöglichen immer komplexere und ausdifferenziertere Gewebe- und Organmodelle. In speziellen Anwendungsfällen steht das Bioprinting an der Schwelle zur kommerziellen Nutzung.

Das BMBF fördert das Thema Bioprinting bereits seit einigen Jahren in mehreren Pilotprojekten, um das Potenzial dieser Zukunftstechnologie besser erschließen zu können. Mit zunehmend anwendungsorientierten Forschungsprojekten wird versucht, die Brücke zur kommerziellen Nutzung dieser Technologie zu schlagen. Auch wenn das Fernziel, die Herstellung 3D-gedruckter menschlicher Gewebe oder Organe, noch außerhalb der Reichweite liegt, bieten sich bereits kurzfristig nutzbringende Anwendungen insbesondere in der pharmazeutischen Forschung. Beispiele sind Gewebe- und Organmodelle bei der Wirkstoffsuche oder der Ersatz von Tierversuchen durch alternative Testsysteme. Trotz der bereits erzielten Fortschritte steht die Forschung zum Bioprinting noch vor großen Herausforderungen. Innerhalb der BMBF-Förderlinie „Biologisierung der Technik“ wurden bereits erste Schritte in Richtung industrieller Umsetzung unternommen, mit weiteren gezielten Aktivitäten zum Bioprinting beabsichtigt das BMBF, das zukunftssträchtige Technologiefeld am Standort Deutschland weiter auszubauen.

Die vorliegende Broschüre richtet den Fokus auf medizinische Anwendungen des Bioprintings. Sie bietet für Außenstehende einen Überblick über die Technologie und stellt erste vom BMBF geförderte Vorhaben aus dem Bereich der Materialforschung vor. Dabei werden auch Fragen der Standardisierung und Kommerzialisierung adressiert. Ziel der Broschüre ist es, die Potenziale des Bioprintings in der Medizintechnikbranche bekannter zu machen, Kooperationen zur Weiterentwicklung des Technologiefeldes anzuregen sowie den interdisziplinären Austausch mit anderen Fachcommunities zu unterstützen.

Ihr Bundesministerium für Bildung und Forschung

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Bioprinting: Schlüsseltechnologie für die Medizin der Zukunft | 3 |
| 1.1 | Die Vision: Künstliche Organe aus dem 3D-Drucker | 3 |
| 1.2 | Materialien und Prozesse..... | 3 |
| 1.3 | Anwendungen und Potenziale..... | 5 |
| 2 | Materialforschung für das Bioprinting | 6 |
| 2.1 | Projektbeispiele aus der Materialforschungsförderung | 6 |
| 2.1.1 | Standards für das Bioprinting..... | 6 |
| 2.1.2 | Neue Biotinten für die Stereolithographie..... | 7 |
| 2.1.3 | Faserbasierte Biotinten zur verbesserten Nährstoffversorgung 3D-gedruckter Gewebe | 8 |
| 2.1.4 | Wundheilung durch 3D-gedruckte Gewebeimplantate | 9 |
| 2.1.5 | Reparatur von Hornhautschäden am Auge durch Bioprinting..... | 11 |
| 2.2 | Forschungslandschaft Bioprinting | 13 |
| 2.3 | Förderaktivitäten des BMBF | 13 |
| 3 | Standardisierung und Kommerzialisierung | 14 |
| 3.1 | Standardisierung | 14 |
| 3.2 | Kommerzialisierung..... | 14 |
| 3.3 | Start-ups im Porträt..... | 17 |
| 3.3.1 | Cellbricks GmbH | 17 |
| 3.3.2 | Black Drop Biodrucker GmbH..... | 17 |
| 4 | Fazit und Ausblick | 19 |
| 5 | Weiterführende Infos | 19 |
| 5.1 | Links mit Beratungs- und Informationsangeboten..... | 19 |
| 5.2 | Referenzen..... | 19 |
| 5.3 | Glossar | 20 |
| | Impressum | 21 |



1 Bioprinting: Schlüsseltechnologie für die Medizin der Zukunft

1.1 Die Vision: Künstliche Organe aus dem 3D-Drucker

Rund 9.000 Patientinnen und Patienten warten allein in Deutschland auf ein Spenderorgan. Für viele kommt die Hilfe zu spät. Statistisch sterben in unserem Land pro Tag drei Menschen, weil kein Spenderorgan für eine lebensrettende Operation zur Verfügung steht. Künftig könnte sich das Problem angesichts der demografischen Entwicklung und einer stagnierenden Organspendebereitschaft noch verschärfen. Hoffnungen liegen neben Fortschritten bei der Xenotransplantation, d. h. der Übertragung von Gewebe und Organen tierischen Ursprungs, vor allem auf einer Technologie: dem sogenannten Bioprinting.

Unter Bioprinting versteht man ein additives Fertigungsverfahren, bei dem lebende Zellen zusammen mit gerüstbildenden Hilfsstoffen zu größeren Gewebestrukturen gedruckt werden. Das Forschungsfeld ist vor ca. 20 Jahren entstanden und hat mittlerweile deutlich an Fahrt aufgenommen: Die Anzahl der jährlichen wissenschaftlichen Publikationen zum Thema hat sich weltweit in den letzten zehn Jahren auf derzeit rund 1.000 verdreifacht.

Eine mit dem Bioprinting verbundene Vision ist es, künftig komplette funktionierende künstliche Organe zu erzeugen, die für Transplantationen am Menschen genutzt werden können. Auch wenn 3D-gedruckte Organeile wie Haut oder Knorpel teilweise schon erfolgreich klinisch eingesetzt werden, ist dieses Ziel mit den derzeit zur Verfügung stehenden Materialien und Methoden noch weit entfernt. Zu komplex und im Detail noch zu wenig verstanden sind der Aufbau und die Funktion menschlicher Organe. Für weitere Fortschritte sind noch grundlegende technische Herausforderungen im Bereich der Material- und Werkstoffforschung zu lösen. Ebenso müssen geeignete Prozess- und Fertigungsverfahren entwickelt sowie ein tieferes Verständnis der zellbiologischen Prozesse gewonnen werden.

1.2 Materialien und Prozesse

Grundlage für das Bioprinting sind verdruckbare Materialien, sogenannte Biotinten, die neben vernetzbaren Ausgangssubstanzen zur Ausbildung einer Gerüststruktur auch lebende Zellen und weitere Hilfsstoffe beinhalten. Als Polymere werden vor allem sogenannte Hydrogele eingesetzt, die selbst wasserunlöslich sind, aber einen hohen Wasseranteil binden können und entsprechend quellfähig sind. Im Bioprinting eingesetzte Hydrogele können natürlichen oder synthetischen Ursprungs sein. Die im Druckprozess eingesetzten flüssigen Biotinten werden nach dem Druck durch Vernetzungsreaktionen zu Gerüststrukturen stabilisiert, die von den Zellen besiedelt und zur Bildung ausdifferenzierter biologischer Gewebe weiter kultiviert werden.

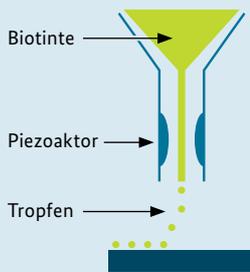
Hinsichtlich der Verarbeitung sind auf dem Markt eine Reihe von 3D-Drucktechnologien erhältlich, die auf unterschiedlichen physikalischen Prinzipien basieren und sich in den erzielbaren Eigenschaften unterscheiden. Den größten Anteil haben hierbei der sogenannte Extrusions- und Inkjetdruck, bei dem die Materialien als viskoser Flüssigkeitsstrang oder als Tröpfchen gedruckt werden. Ebenfalls relevant sind laserbasierte Verfahren, bei denen Laser für die Positionierung von Zellen bzw. für die Aushärtung von Gewebestrukturen genutzt werden. Letztere eignen sich aufgrund der hohen räumlichen Auflösung für den Druck besonders für feine und komplexe Gewebe- und Gefäßstrukturen.



Vor dem Druck wird der Bioprinter mit entsprechender Biotinte befüllt. In dieser befinden sich alle für die Photopolymerisation wichtigen Komponenten und im Falle eines zu druckenden Gewebes auch menschliche Zellen.

Überblick zu marktgängigen Bioprintverfahren

INKJET



Prinzip

Biotinten werden als winzige Tintentröpfchen nach dem Prinzip eines herkömmlichen Tintenstrahldruckers schichtweise über mehrere Druckköpfe auf ein Substrat aufgetragen.

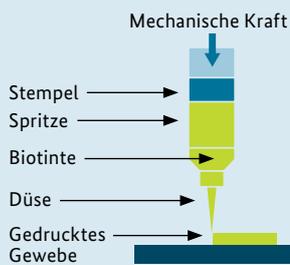
Vor- und Nachteile

- + Gute Skalierbarkeit durch gleichzeitiges Verdrucken verschiedener Materialien mit mehreren Druckköpfen
- + Hohe Materialeffizienz
- + Schnell und kostengünstig
- Auflösung begrenzt (ab ca. 50 μm , abhängig vom Düsendurchmesser)
- Reduzierte Zellüberlebensrate durch Druck- und Scherkräfte (abhängig vom Düsendurchmesser)
- Nur Biotinten mit geringer Viskosität und Zelldichte

Anwendung

Einfache Gewebemodelle für Zell- und Pharmaforschung

EXTRUSION



Prinzip

Biotinten werden durch die mechanische Kraft eines Spritzenstempels als Materialstrang über mehrere Düsen schichtweise auf ein Substrat aufgetragen.

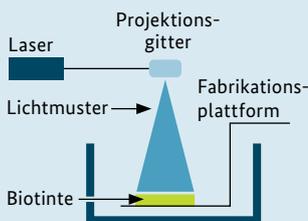
Vor- und Nachteile

- + Einfache Druckmethode
- + Vielseitigkeit bei den druckbaren Materialien (hohe Viskosität und Zelldichte)
- + Skalierbarkeit durch mehrere Düsen.
- Begrenzte Auflösung (ca. 100 μm)
- Ausschließlich viskose Flüssigkeiten druckbar
- Relativ langsam

Anwendung

Einfache Gewebemodelle für Zell- und Pharmaforschung

STEREOLITHOGRAPHIE



Prinzip

Ein biokompatibles Harz wird mit Zellen und photosensitiven Vernetzungsmolekülen gemischt und in eine Druckplattform gegossen. Durch UV-Lichtbestrahlung erfolgt die Vernetzung. Der Gewebeaufbau erfolgt Schicht für Schicht.

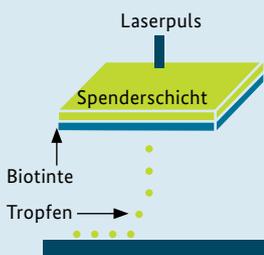
Vor- und Nachteile

- + Hohe Druckgenauigkeit und Auflösung (ca. 20 μm)
- + Hohe Zelldichte
- + Keine Einschränkung bzgl. Viskosität
- Mögliche Zellschädigung durch UV-Härtung in Abhängigkeit von Wellenlänge
- Kein paralleler Druck mehrerer Zellarten

Anwendung

Komplexe Gerüststrukturen mit Kanälen

LASERUNTERSTÜTZTES BIOPRINTING



Prinzip

Mittels Laser wird eine Absorptionsschicht eines zellbeladenen Hydrogels erhitzt. Zwischen der Hydrogelschicht und der vom Laser getroffenen Schichtstelle bildet sich eine Gasblase, die einen Teil des Hydrogels auf einen Substrathalter „druckt“.

Vor- und Nachteile

- + Hohe Druckgenauigkeit/Auflösung (ca. 20 μm)
- + Druck von flüssigen und festen Materialien
- + Hohe Zelldichte/Überlebensrate der Zellen
- + Mehrere Arten von Zellen verdruckbar
- Hohe Kosten
- Ggf. thermische Schädigungen durch Laserpulse

Anwendung

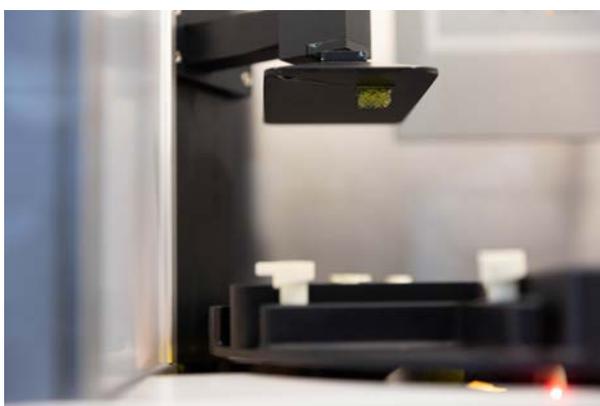
Präzise Zelleponierung

Eine der wesentlichen Herausforderungen beim Bioprinting ist es, die verdruckten Zellen über den für die Reifung und Ausdifferenzierung erforderlichen Zeitraum mit Nährstoffen zu versorgen und am Leben zu erhalten. Weitere Forschungsansätze adressieren das Drucken mit mehreren Zelltypen und Materialien, die Erzeugung von Hinterschnidungen und Hohlkörpern sowie die Erhöhung der Robustheit und Präzision des Druckprozesses. Ein aktueller Trend ist der sogenannte 4D-Druck, bei dem die Zeit als vierte Dimension für die gezielte zeitliche und räumliche Reifung der gedruckten Gewebe genutzt wird. Dies gelingt, indem zusätzliche Wachstums- und Differenzierungsfaktoren für die Zellen mit hoher Ortsauflösung verdrukt werden.

1.3 Anwendungen und Potenziale

Die mittels Bioprinting erzeugten Gewebestrukturen werden zunehmend komplexer und funktionaler. Auch wenn es noch ein langer Weg zur Entwicklung künstlicher Organe ist, zeichnen sich kurzfristig umsetzbare Einsatzmöglichkeiten des Bioprintings ab. Dies betrifft vor allem den Einsatz von Gewebe- und Organmodellen, die Potenziale bieten, um Tierversuche bei der pharmazeutischen Wirkstoffforschung und für die Medikamentenzulassung zu reduzieren oder teilweise zu ersetzen. Tierversuche sind teuer und wegen ethischer Bedenken umstritten, aber aufgrund der Medizingesetzgebung bislang international im Zuge der Medikamentenzulassung zwingend erforderlich. Diese gesetzliche Vorgabe wurde Anfang 2023 durch die US-Arzneimittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) aufgeweicht, indem allgemein auf nicht klinische Tests verwiesen wird, die neben Tierversuchen auch In-vitro-Versuche und virtuelle Tests umfassen. Fachleute sind sich

Nahaufnahme der Druckplattform eines Stereolithografie-Druckers. Nach einem Druck hängt das fertige Hydrogel im Bioprinter an der Druckplattform. Für die weitere Analyse und Kultivierung wird das Hydrogel in ein Zellkulturgefäß überführt.



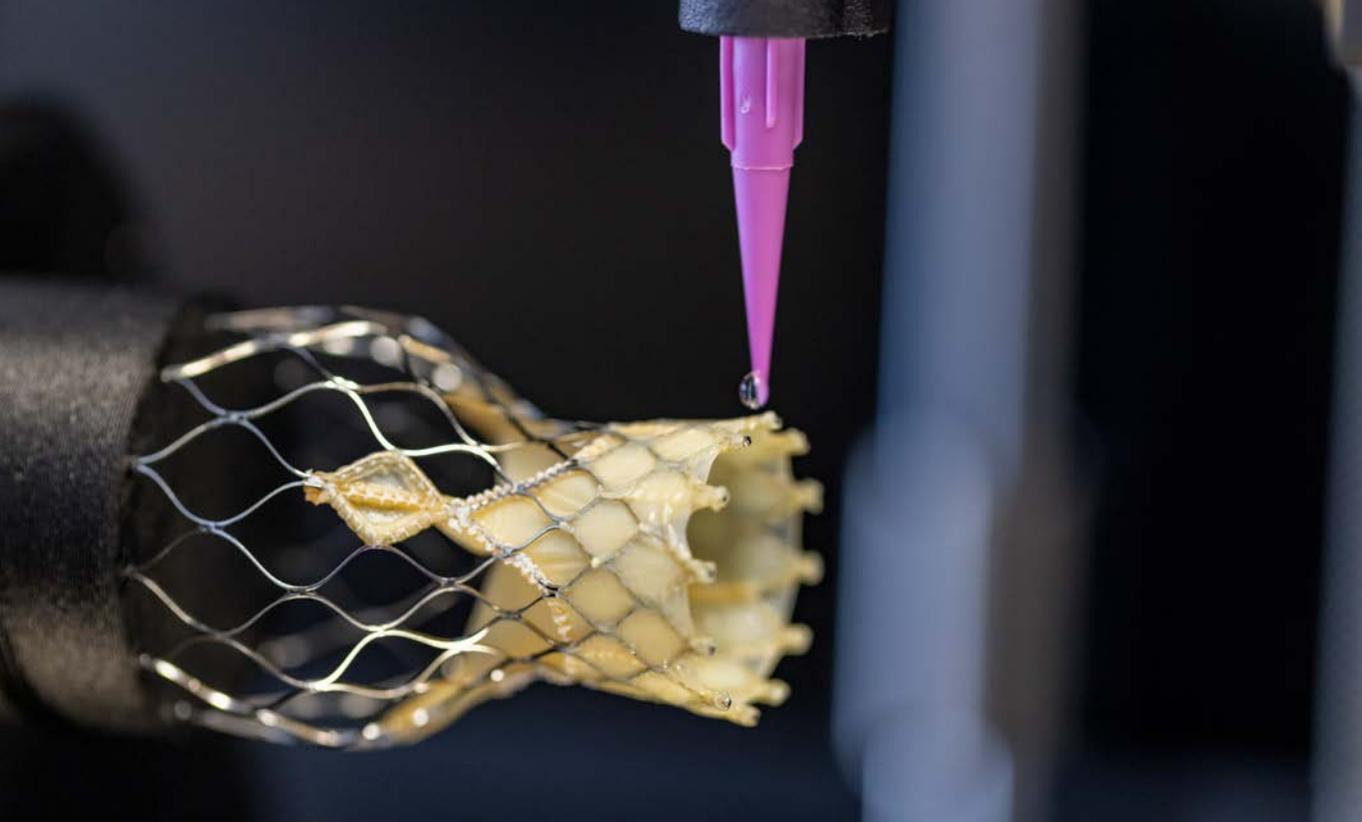
einig, dass sich dadurch kurzfristig nichts an der Praxis im Zulassungsverfahren ändern wird, aber ein starker Anreiz für die Entwicklung alternativer Verfahren wie „Organ-Chips“ und künstliche Testgewebe gesetzt wird.

Ein großer Teil aktueller Studien befasst sich mit der Herstellung spezifischer Gewebe wie Knochen, Knorpel, Haut oder anderer Organe. Erste klinische Anwendungsfälle wie die Transplantation einer aus patienteneigenen Zellen 3D-gedruckten Ohrmuschel sind bereits umgesetzt. Auch die In-vitro Untersuchung von Krankheiten wie Krebs ist ein wichtiges Einsatzfeld des Bioprintings. Hierbei werden geeignete Gewebemodelle gedruckt, um spezifische Wirkstoffe und neue Behandlungsmethoden beispielsweise zur Krebstherapie zu testen. Der Druck patienteneigener Zellgewebe bietet Potenziale für eine Vorab-Auswahl Erfolg versprechender individueller Therapieformen.

Auch außerhalb medizinischer Anwendungen bietet das Bioprinting Einsatzpotenziale, wie in der Lebensmittelindustrie beispielsweise zur Erzeugung von künstlichem Fleisch oder in der Biotechnologie bei der Herstellung biohybrider Sensoren oder Systeme.



Befüllung des Hydrogelreservoirs eines 3D-Biodruckers



Mikroextrusionsdruck auf ein rotierendes Gefäßimplantat

2 Materialforschung für das Bioprinting

2.1 Projektbeispiele aus der Materialforschungsförderung

2.1.1 Standards für das Bioprinting

Worum geht es?

Bei der Entwicklung eines jungen Forschungsfeldes wie dem Bioprinting sind zunächst Fragen einheitlicher Begrifflichkeiten und Definitionen sowie etablierter Materialien und Prozesse von zentraler Bedeutung. Probleme bereiten insbesondere die mangelnde Vergleichbarkeit von Forschungsergebnissen aufgrund unterschiedlicher Arten und Quellen

eingesetzter Materialien sowie Variationen bei Herstellungs-, Verarbeitungs- und Charakterisierungsmethoden. Eine wichtige Anforderung an das Projekt SOP_BioPrint war daher die Bereitstellung standardisierter „Biotinten“, d. h. Mischungen von 3D-druckbaren biokompatiblen Polymeren mit Zellen, um marktfähige Produkte und Dienstleistungen entwickeln zu können. Auch die Standardisierung des Extrusionsvorgangs beim Drucken sowie die Überprüfung der dreidimensional gedruckten Hydrogele mittels geeigneter Charakterisierungsmethoden lagen im Fokus des Projektes. Aufbauend auf den bereits erzielten Fortschritten der Biotintentwicklung sollten Beiträge geleistet werden, um frühzeitig Normungs- und Standardisierungsaktivitäten als integralen Bestandteil des laufenden Forschungs- und Innovationsprozesses zu initiieren.

Was wurde erreicht?

Das Verbundprojekt SOP_BioPrint hatte sich zum Ziel gesetzt, geeignete Standards für die Herstellung, Verarbeitung und Charakterisierung von Biotinten zu etablieren, um den Transfer von Forschungsergebnissen in marktfähige Produkte und Dienstleistungen und den schnellen Marktzugang von Innovationen zu fördern. Als Hürde im Projekt erwies sich zunächst die hohe Diversität der am Markt verfügbaren Druckersysteme und die große Zahl manueller Schritte bei der Tintenherstellung, der Verarbeitung und der Analytik. Aus labor-



spezifischen Dokumentationen und Optimierungen ließen sich so keine allgemeingültigen material- und prozessrelevanten Kriterien ableiten. Ein Fokus des Projektes lag daher auf der Etablierung einer standardisierten maschinenlesbaren Erfassung detaillierter Datensätze hinsichtlich der Prozessierung sowie der Anwendung automatisierter Auswertesysteme. Im Projektverlauf konnten Fortschritte insbesondere im Bereich der Analytik für die Materialentwicklung sowie der Überwachung des 3D-Drucks erzielt werden, die im Rahmen mehrerer Ringversuche demonstriert werden konnten. Im Bereich der Kontrolle des Druckvorgangs wurde ein Online-Sensor für eine verbesserte Reproduzierbarkeit erfolgreich implementiert. Für die Beschreibung der lokalen Verteilung der Zellen innerhalb der gedruckten Objekte konnte ein digitaler Zwilling etabliert werden. Damit wurden signifikante Beiträge in Richtung einer industrierelevanten Automatisierung des Bioprintings geleistet. Erkenntnisse aus dem Projekt fließen in den Richtlinienausschuss des VDI ein, der Standards im Bereich „Bioprinting“ ausarbeitet (s. [Kapitel 3.1](#)).

| PROJEKTDATEN | |
|-------------------|--|
| Projekttitlel | Protokolle für ein standardisiertes Bioprinting (SOP_BioPrint) |
| Koordinator | Universitätsklinikum Würzburg |
| Projektpartner | <ul style="list-style-type: none"> • Karlsruher Institut für Technologie • Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut (NMI) • Julius-Maximilians-Universität Würzburg |
| Projektlaufzeit | 2018 bis 2022 |
| Förderkennzeichen | 13XP5071A-D |

2.1.2 Neue Biotinten für die Stereolithographie

Worum geht es?

Fortschrittliche, 3D-gedruckte Zellkultur- und Gewebemodelle bieten Potenziale, um Tierversuche bei der Medikamentenentwicklung zu reduzieren oder teilweise zu ersetzen. Solche komplexen Organmodelle bestehen aus verschiedenen Gewebeteilen mit jeweils eigenen Zelltypen und ihrer Umgebung sowie Anteilen des Immunsystems. Das Bioprinting bietet einzigartige Vorteile für die Integration dieser Komponenten in 3D-Konstrukte, einschließlich der Möglichkeit zur Hochskalierung und Standardisierung, die für pharmakologische Tests erforderlich sind. Ein aktueller Engpass für eine standardisierte Anwendung biogedruckter Modelle ist die Abhängigkeit von tierischen Biotinten, vor allem von einer bestimmten Gelatine für lichtbasierte Druckverfahren wie die Stereolithographie. Aufgrund des biologischen Ursprungs der Gelatine schwanken wesentliche Parameter, die für die Verarbeitung des Materials und die Eigenschaften der entstehenden Gewebegerüste relevant sind. Die resultierenden Unterschiede beispielsweise in den mechanischen Eigenschaften oder im Zellverhalten schränken ihre Einsatzmöglichkeiten für pharmakologische und klinische Tests ein.

Was soll erreicht werden?

Das Projekt zielt auf die Erforschung sogenannter xenofreier Tinten, d. h. Tinten ohne die Verwendung tierischer Anteile, für den lichtbasierten und standardisierten Biodruck von Mikrogeweben. Die Entwicklung synthetischer Tinten für das Bioprinting ist herausfordernd, da die Basismaterialien und der

Nahaufnahme 3D-gedruckter Hydrogele. Die Hydrogele können in herkömmlichen Zellkulturgefäßen gelagert und kultiviert werden. Ihre Größe variiert von wenigen Mikrometern bis hin zu makroskopischen Strukturen von mehreren Zentimetern.





3D-Biodrucker im Einsatz

Vernetzungsmechanismus eine Reihe zum Teil widersprüchlicher Kriterien erfüllen müssen, zum Beispiel eine längere Lagerfähigkeit, das Vermeiden hochreaktiver oder toxischer Stoffe, möglichst milde Bedingungen bei der Vernetzung und eine Zulassung für biomedizinische Verwendungen. Als ein aussichtsreicher Mechanismus für die Vernetzung wurde die Thiol-En-Photopolymerisation gewählt. Hierbei vernetzen schwefelhaltige Thiol-Verbindungen mit ungesättigten Kohlenwasserstoffen in einer durch Licht initiierten radikalischen Polymerisationsreaktion. Die Thiol-En-Reaktion weist gegenüber alternativen Verfahren einige Vorteile hinsichtlich der Reaktionsgeschwindigkeit, der Homogenität der Vernetzung und vor allem der Tatsache auf, dass bereits medizinische Anwendungen erprobt wurden. Für die zu erforschenden Biotinten wurden geeignete Hydrogel-Präkursoren auf Basis von Hyaluronsäure bzw. Dextran mit entsprechenden Vernetzungskomponenten funktionalisiert. Das im Projekt entwickelte Vernetzungssystem wurde bisher nur selten in Biotinten für das stereolithographiebasierte Bioprinting verwendet und zeigt aus verschiedenen Perspektiven große Vorteile gegenüber den heutigen Alternativen. Im Projekt werden relevante Eigenschaften der Tinten sowie der biogedruckten Modelle charakterisiert, standardisiert und mit herkömmlichen Alternativen verglichen. Eine Übertragbarkeit auch auf andere lichtbasierte Bioprinting-Technologien ist gegeben. Im Erfolgsfall werden die synthetischen Biotinten mit ihren signifikanten technischen und wirtschaftlichen Vorteilen künftig sowohl Forschungseinrichtungen als auch Unternehmen das Erschließen neuer Anwendungsfälle und Produkte ermöglichen.

| PROJEKTDATEN | |
|-------------------|---|
| Projekttitel | Tinten auf Thiol-En-Basis zur Standardisierung von biogedruckten Gewebemodellen mittels Stereolithographie (3DThiolPrint) |
| Fördermaßnahme | KMU-innovativ |
| Koordinator | Cellbricks GmbH |
| Projektpartner | INM – Leibniz-Institut für Neue Materialien |
| Projektlaufzeit | 02/2022 bis 01/2024 |
| Förderkennzeichen | 13XP5132A-B |

2.1.3 Faserbasierte Biotinten zur verbesserten Nährstoffversorgung 3D-gedruckter Gewebe

Worum geht es?

Die künstliche Züchtung biologischer Gewebe und Organe ist ein seit vielen Jahren verfolgtes Forschungsziel im Bereich der regenerativen Medizin. Hierbei werden lebende Zellen aus Gewebespenden entnommen, vermehrt und mit sogenannten Gerüstmaterialien und biologischen Faktoren kombiniert, um das Zielgewebe herzustellen. Nach dem Zusammenführen der Komponenten müssen diese mehrere Wochen kultiviert werden, bis ein lebendes Gewebe heranwächst. Um den komplexen Aufbau natürlicher Gewebe nachzuahmen, werden seit einigen Jahren auch 3D-Drucktechniken eingesetzt. Mithilfe dieser Systeme konnten bereits sehr kleine Gewebe- und Organvorläufer erzeugt werden. Eine der größten Herausforderungen beim Aufbau größerer Gewebe im Millimetermaßstab stellt jedoch die Versorgung der Zellen mit Sauerstoff und Nährstoffen dar. Im Körper

übernimmt diese Aufgabe das Blutgefäßsystem aus Arterien, Venen und Kapillaren. Die mikroskopisch kleinen Kapillargefäße können mit den heutigen Druckverfahren jedoch noch nicht direkt hergestellt werden. Problematisch sind hierbei vor allem Strukturgrößen kleiner als 25 µm, da die dafür notwendige Verkleinerung der Druckköpfe zu große Einbußen in Bezug auf die Druckeffizienz sowie die Überlebensrate der Zellen aufgrund der höheren mechanischen Belastung mit sich bringen würde.

Was wurde erreicht?

Das Anfang 2023 abgeschlossene Projekt NatInk, das im Rahmen des Ideenwettbewerbs Biologisierung der Technik gefördert wurde, zielte auf die Entwicklung neuer Biotinten, mit denen eine Verbesserung der Versorgung der Zellen in biogedrucktem Gewebe erreicht werden kann. Die kapillaren Versorgungsstrukturen biologischer Gewebe sollten hierbei durch das Einbringen von Hohlfasern nachgeahmt werden. Im Projekt wurde dazu eine Materialplattform erforscht, bei der elektrogesponnene Fasern aus dem bioabbaubaren Kunststoff Polycaprolacton in eine Hydrogelmatrix eingearbeitet wurden. Durch Verbesserung der Benetzbarkeit der Fasern mittels Plasmabehandlung wurde eine gute Verteilung in der Hydrogelmatrix erreicht. Es wurde dabei kein negativer Einfluss der Fasern auf die Überlebensrate der in die Hydrogelmatrix eingebetteten Zellen beobachtet. Die neu entwickelte Biotinte ließ sich sowohl mit Inkjet- als auch Mikroextrusionsverfahren gut zu dreidimensionalen Probekörpern verdrucken. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass durch die integrierten Fasern ein verbesserter Stofftransport in den Gewebestrukturen erreicht wird. Damit wurde eine aussichtsreiche Technologieplattform demonstriert, mit der eine deutlich bessere Versorgung der Zellen mit Sauerstoff und Nährstoffen ermöglicht werden kann. Künftig können diese Biotinten zur Herstellung größerer Gewebemodelle beispielsweise für die Erforschung neuer Medikamente genutzt werden. Hierdurch könnten Tierversuche eingespart und patientenindividualisierte Wirkstoffe getestet werden. Weitere mögliche Anwendungsbereiche sind die Erforschung von Wundauflagen und Implantaten oder ein Einsatz im aufstrebenden Forschungs- und Entwicklungsbereich des kultivierten Fleisches (Cultured Meat) als Nahrungsmittel.



Mikroskopische Untersuchungen von fluoreszenzmarkierten Fasern innerhalb der Biotinten im Rahmen des Projektes NatInk

| PROJEKTDATEN | |
|-------------------|---|
| Projekttitle | Von der Natur inspirierte, fasermodulierte Biotintenplattform (NatInk) |
| Fördermaßnahme | Ideenwettbewerb Biologisierung der Technik |
| Koordinator | Black Drop Biodrucker GmbH |
| Projektpartner | <ul style="list-style-type: none"> Technische Universität Darmstadt – Institut für Druckmaschinen und Druckverfahren Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut (NMI) |
| Projektlaufzeit | 10/2021 bis 01/2023 |
| Förderkennzeichen | 13XP5177A-B |

2.1.4 Wundheilung durch 3D-gedruckte Gewebeimplantate

Worum geht es?

Große offene Wunden, wie sie beispielsweise nach Unfällen oder Krebsoperationen auftreten, sind mit starken Schmerzen und gesundheitlichen Risiken für die Patientinnen und Patienten verbunden. Als Behandlungsmethode kommt hier beispielsweise das chirurgische Verfahren der Lappenplastik zum Einsatz, bei der die Wunde durch körpereigenes Gewebe abgedeckt wird. Dabei wird Gewebe von einer entbehrlichen Stelle des Patienten als Spenderregion auf die betroffene Wunde, die Empfängerregion, übertragen. Bei diesem Transfer wird das Gewebe vollständig

vom Körper gelöst, um anschließend unter einem Mikroskop mithilfe von Mikrochirurgie wieder an den Blutkreislauf angeschlossen zu werden. Je nach Aufbau des zu ersetzenden Gewebes müssen mitunter mehrere Gewebeschnitte miteinander kombiniert werden, um die ursprüngliche Struktur und Funktion des Körpers wiederherzustellen. Insbesondere bei der Entfernung von Gewebe im Mundraum, der Wange, des Gaumens und des Kiefers stellt dies eine große Herausforderung für die Fachkräfte in der Chirurgie sowie Patientinnen und Patienten dar.

Für die Rekonstruktion des vorliegenden Defekts muss das chirurgische Fachpersonal Gewebe von verschiedenen Entnahmestellen, z. B. Unterschenkel, Oberschenkel, Unterarm, Schulter, Bauchwand, entnehmen und diese in einem sich anschließenden Verfahrensschritt miteinander verbinden. Die zwei notwendigen Operationen mit den daraus resultierenden Wunden und den damit verbundenen Folgeerscheinungen, wie eine eingeschränkte Bewegungsfreiheit, stellen eine erhebliche gesundheitliche und körperliche Belastung für die Betroffenen dar. Darüber hinaus ist die Lappenplastik in ihrer Größe limitiert, sodass nur eine lokal eingegrenzte Defektform therapiert werden kann.

Was soll erreicht werden?

Im Rahmen des Verbundprojekts „ImkraWe“ sollen Biomaterialien mittels additiver Fertigung („3D-Druck“) zu patientenspezifischen Weichgewebe-Implantaten verarbeitet werden. Bei den Materialien handelt es sich um gentechnisch hergestellte Proteine mit hoher Ähnlichkeit zum humanen Eiweißstoff Kollagen. Hieraus wird ein Implantat mit komplexer

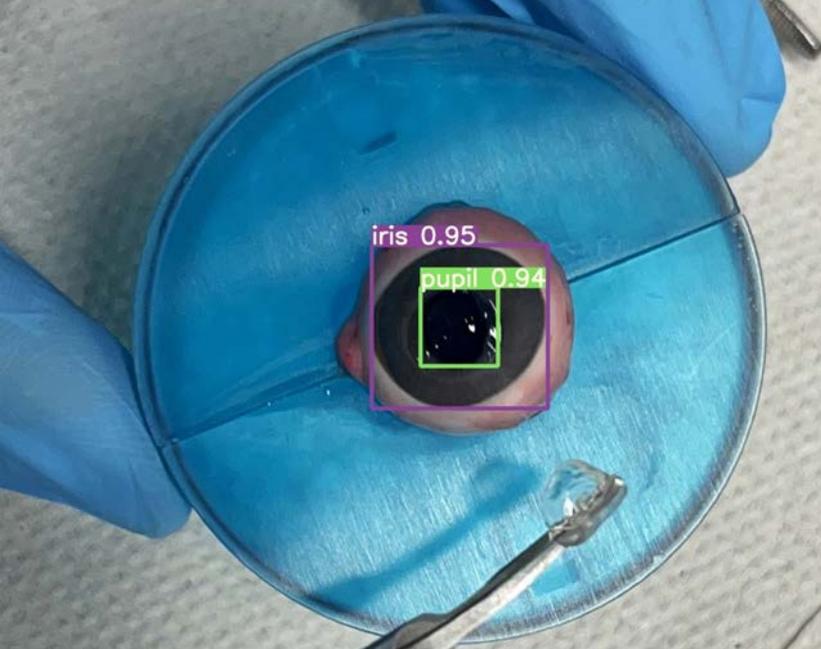
physiologischer Architektur erzeugt, das nach der Implantation und dem Anschluss an das Blutsystem als extrazelluläre Matrix eine schnelle Besiedlung mit körpereigenen Zellen ermöglicht. Im weiteren Heilungsverlauf verbinden sich diese Zellen zu neuem Gewebe und stellen die ursprünglich strukturellen und funktionellen Eigenschaften des Körpers wieder her. Auch wenn bei dem Forschungsansatz keine lebenden Zellen verdrückt werden, lässt sich das Projekt aufgrund der Verwendung von Biomaterialien und vergleichbaren Prozessbedingungen in weiterem Sinne als Bioprinting fassen.

Der Fokus der Forschung liegt auf dem Nachweis der Biokompatibilität des gedruckten Weichgewebe-Implantats nach medizintechnischen Normen, um die Voraussetzungen für einen Einsatz am Menschen zu schaffen. Als Anwendungsgebiet werden Defekte im Gesichts- und Schädelbereich (kraniofazial) adressiert. Vor allem für Transplantate im Kieferbereich besteht ein hoher medizinischer Bedarf, der im Erfolgsfall gute Voraussetzungen für eine nachfolgende Kommerzialisierung bietet.

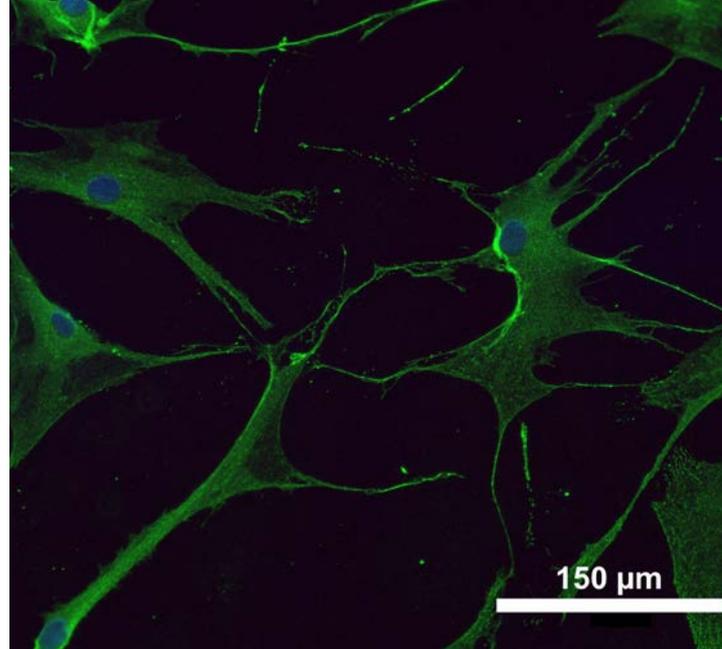
| PROJEKTDATEN | |
|-------------------|--|
| Projekttitel | Erforschung und Qualifikation von Biomaterialien für additiv gefertigte Weichgewebe-Implantate (ImkraWe) |
| Fördermaßnahme | Werkstoffplattform Biomaterialien |
| Koordinator | Cellbricks GmbH |
| Projektpartner | Karl Leibinger Medizintechnik GmbH & Co. KG |
| Projektlaufzeit | 11/2020 bis 10/2023 |
| Förderkennzeichen | 13XP5109A-B |

Forschende am Bioprinter. Ein neuer Druckprozess wird vorbereitet. Die Biotinte wird mit Zellkulturmedium versetzt, um optimale Bedingungen für menschliche Zellen zu schaffen.





Ethisch gewonnene Schweine- und Kaninchenaugen werden im Rahmen des Projektes BlindZero als Ex-vivo-Modelle zur Untersuchung des Hornhaut-Bioprinting-Prozesses verwendet.



Hornhautzellen (Keratozyten), die 14 Tage lang In-vitro kultiviert wurden, zeigen eine positive Färbung (in grün) für einen charakteristischen Marker.

2.1.5 Reparatur von Hornhautschäden am Auge durch Bioprinting

Worum geht es?

Hornhautschäden als Folge von Verletzungen, Infektionen oder erblichen Hornhautdefekten können Schmerzen, verschwommenes Sehen und schließlich Blindheit verursachen. Wenn Hornhautschäden und Sehstörungen nicht mit nicht-invasiven Behandlungen wie Augentropfen, Antibiotika und entzündungshemmenden Medikamenten korrigiert werden können, sind Hornhauttransplantationen die ultimative Behandlungsoption. Trotz der enormen Fortschritte bei den chirurgischen Techniken in den letzten zehn Jahren gibt es immer noch viele Faktoren, die den langfristigen Erfolg der Hornhauttransplantation behindern. Das Tissue Engineering der Hornhaut kann viele Komplikationen der konventionellen Hornhauttransplantation umgehen und hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Ziel dieses Projekts ist es, innovative Hydrogele zu untersuchen, um mittels 3D-Bioprinting Hornhäute direkt am Auge des Patienten herzustellen.

Was soll erreicht werden?

Im Gegensatz zu früheren Ansätzen weist das vorgeschlagene Konzept zur Regeneration von Hornhautdefekten folgende Vorteile und Innovationen auf:

- Verwendung von humanbasierten Hydrogelen mit photovernetzbaaren Eigenschaften, mit denen das 3D-Bioprinting direkt am Operationstisch ermöglicht wird
- Verwendung von zellfreundlichem, nicht krebserregendem sichtbarem Licht anstelle von UV-Licht für die Polymerisation von Hydrogelen

- Ein nahtloses Verfahren, das die technischen Herausforderungen beim Nähen überwindet sowie eine schnellere Heilung und Gewebe-Remodellierung nach der Operation fördert

Dieses Projekt soll einen neuen Weg der klinischen Behandlung eröffnen, für den derzeit nur Spender-Transplantate verwendet werden. Im künftigen Anwendungsszenario werden die Zellen des Patienten (z. B. aus Knochenmarkzellen differenzierte Hornhautzellen, sog. stromale Keratozyten) mit den innovativen Hydrogelen gemischt und in den 3D-Drucker geladen. Nach Entfernung von geschädigtem Gewebe drückt die chirurgische Fachperson die Zell-Hydrogel-Mischung Schicht für Schicht am Auge des Patienten, um eine neue Hornhaut herzustellen.

Bis 2015 wurden in Deutschland durchschnittlich 7.000 und weltweit 100.000 Hornhauttransplantationen pro Jahr durchgeführt. Der Markt wird allein in Deutschland bis 2030 auf über 60 Millionen Euro pro Jahr und weltweit auf eine Milliarde Euro pro Jahr anwachsen. Neben der Erschließung dieses Marktes strebt dieses Projekt die Bewältigung einer wissenschaftlichen und klinischen Herausforderung an. Millionen von Patientinnen und Patienten leiden an sehkraftbedingten Krankheiten, und dieses Projekt kann ihnen möglicherweise etwas Hoffnung bringen.

| PROJEKTDATEN | |
|-------------------|---|
| Projekttitlel | In-vivo-Bioprinting-Keratoplastik mit biokompatibler, natürlicher Bioinks, die unter sichtbarem Licht vernetzen (BlindZero) |
| Fördermaßnahme | NanoMatFutur |
| Koordinator | Zentrum für Molekulare Biologie (ZMB) der Universität Heidelberg |
| Projektlaufzeit | 01/2022 bis 12/2026 |
| Förderkennzeichen | 13XP5135 |

Interview mit Frau Dr. Daniela Duarte Campos, Nachwuchsgruppenleiterin im Rahmen der BMBF-Fördermaßnahme NanoMatFutur und Projektleiterin des Projektes BlindZero

Warum fasziniert Sie das Thema Bioprinting?

Bioprinting ist ein spannendes Feld, denn es verbindet Spitzentechnologien mit dem Potenzial, verschiedene Aspekte der Gesundheitsversorgung zu revolutionieren. Insbesondere hat es das Potenzial, 3D-Strukturen zu erzeugen, die menschliches Gewebe und Organe imitieren, die entweder als In-vitro-Modelle für die Prüfung von Arzneimitteln verwendet oder als Ersatz für ausgefallene Organe implantiert werden können.

Was hat Sie bewogen, sich auf die BMBF-Fördermaßnahme NanoMatFutur zu bewerben?

NanoMatFutur bietet innerhalb der materialwissenschaftlichen Forschungs- und Entwicklungsgemeinschaft eine sehr attraktive Fördermöglichkeit, da es darum geht, die Grundlagen in die Anwendung zu begleiten. Andere verfügbare Fördermittel, zum Beispiel durch die Europäische Union, sind eher für die Grundlagenwissenschaft geeignet und nicht auf die Materialwissenschaft konzentriert. Mit der Förderung durch das BMBF erhielt ich außerdem die einmalige Gelegenheit, meine unabhängige Forschungsgruppe aufzubauen.

Was ist das Besondere an Ihrem Forschungsansatz und welche wesentlichen Herausforderungen stellen sich bei Ihrer Forschung?

Mit BlindZero wollen wir Bioprinting-Technologien aus dem Labor in den Operationssaal bringen. Dies ist mit mehreren Herausforderungen verbunden, darunter

die Entwicklung einer Technologie, die in erster Linie für die Patientinnen und Patienten sicher sein muss. Derzeit implementieren wir ein Kamera- und Sensorsystem, das es dem Bioprinter ermöglicht, das Auge als Zielplattform für den Druck zu erkennen, sodass der Prozess so präzise und sicher wie möglich durchgeführt werden kann. Wir sind auch an der Entwicklung einer neuen Klasse von Biotinten interessiert, die in sichtbarem Licht polymerisieren und biokompatible Photoinitiatoren verwenden. Dies ist ein anspruchsvolles Ziel, da Photoinitiatoren natürlichen Ursprungs, wie Riboflavin, im Vergleich zu ihren synthetischen Äquivalenten zu langsameren Polymerisationsreaktionen neigen und somit den Druckprozess verlangsamen. Wir möchten den Druckprozess so kurz wie möglich halten, um eine schnelle Lösung zur Regeneration der Hornhautdefekte zu bieten, und deshalb testen und optimieren wir die Polymerisationsgeschwindigkeit unserer Biotinten.

Wann ist mit ersten klinischen Anwendungen Ihrer Technologie zu rechnen?

Ich hätte sehr gerne eine Antwort auf diese Frage! Im besten Fall können wir nach dem fünfjährigen Förderzeitraum den Antrag für die ersten klinischen Studien mit einer sehr geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten stellen. Nun ist es aber in der Wissenschaft nicht immer einfach, die Ergebnisse zu prognostizieren. Ich denke, dass wir sehr zufrieden wären, wenn wir unsere ersten klinischen Versuche in den nächsten zehn Jahren durchführen könnten.

Gibt es weitere medizinische Anwendungsfälle, die Sie mit der Bioprinting-Technologie adressieren möchten?

In meiner Arbeitsgruppe sind wir daran interessiert, neben der menschlichen Hornhaut andere Gewebe und Organe herzustellen. Der Weg, den dieses Projekt einschlägt, wird also auch für andere Anwendungen sehr wichtig sein. Unsere Technologien und Materialien werden beispielsweise auch als menschliche In-vitro-Hornhautmodelle für die Prüfung des toxischen Effekts von neuen Chemikalien und Medikamenten, die auf den Markt kommen, eingesetzt werden.



Forschungsgruppe von NanoMatFutur-Wissenschaftlerin Dr. Daniela Duarte Campos (links im Bild)



UV-Vernetzung einer Hydrogelstruktur

2.2 Forschungslandschaft Bioprinting

Die internationale Forschungslandschaft im Bioprinting wird derzeit angeführt von den USA mit den meisten aktiven Instituten und wissenschaftlich Publizierenden, gefolgt von China, Südkorea, Deutschland und Großbritannien. In Deutschland finden sich relevante Forschungseinrichtungen im außeruniversitären Bereich, wie dem Karlsruher Institut für Technologie (KIT), dem Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik, den Leibniz-Instituten für Interaktive Materialien (DWI) und für Neue Materialien (INM) oder dem Max-Planck-Institut für medizinische Forschung. In der universitären Forschung sind beispielsweise das Naturwissenschaftliche und Medizinische Institut (NMI) in Reutlingen, die Universitäten in Heidelberg, Erlangen-Nürnberg und Würzburg sowie die technischen Universitäten in Aachen, Darmstadt und Dresden zu nennen. Seit einigen Jahren schlägt das BMBF mit ersten Pilotprojekten zum Bioprinting die Brücke zur kommerziellen Nutzung und konkreten medizintechnischen Anwendungen. Auch die Industrie engagiert sich zunehmend im Bioprinting, was sich in Forschungsk Kooperationen großer Konzerne wie BASF oder Bayer sowie dem Entstehen einer Start-up-Szene (s. [Kapitel 3.2](#)) äußert.

2.3 Förderaktivitäten des BMBF

Das BMBF fördert seit einigen Jahren Forschung zum Thema Bioprinting. Dies betrifft neben ersten Pilotprojekten auch die KMU-Förderung im Kontext des Programms „KMU-innovativ“ sowie die Nachwuchsförderung im Rahmen der Maßnahme „NanoMat-Futur“. Thematisch fällt das Bioprinting in die BMBF-Förderlinie „Biologisierung“ der Technik. Ziel der „Biologisierung“ der Materialforschung ist es, die in biologischen Systemen vorkommenden Prozesse und Prinzipien zu verstehen, sie für technische Anwendungen nutzbar zu machen und aus ihnen neue Eigenschaften für technische Materialien sowie die darauf basierenden Produkte abzuleiten[1]. Gezielt strukturierte und funktionalisierte Biomaterialien, wie sie durch das Bioprinting realisiert werden können, bieten dabei große Potenziale für eine Individualisierung und Personalisierung von Medizinprodukten. Nach dem im Jahr 2020 als ersten Schritt der Förderlinie initiierten „Ideenwettbewerb Biologisierung der Technik“ folgen sukzessive weitere thematische Bekanntmachungen, wie die im Oktober 2022 veröffentlichte Förderrichtlinie zum Thema „Bioinspirierte Material- und Werkstoffforschung“. Speziell zum Thema Bioprinting soll in den kommenden Jahren ein weiterer sogenannter Material-Hub mit dem Titel MaterialVital umgesetzt werden, der alle notwendigen strategischen Schritte der Innovationsförderung verfolgt, von der Konzeptphase über eine sich anschließende Forschungs- und Entwicklungsphase mit einer Prototypen- oder Methodenentwicklung sowie einen darauf aufbauenden Technologietransfer hin zur Marktreife. Neben technischen Aspekten sollen dabei auch frühzeitig ethische, rechtliche und soziale Aspekte (ELSA) sowie Fragen der Materialsicherheit berücksichtigt werden.

3 Standardisierung und Kommerzialisierung

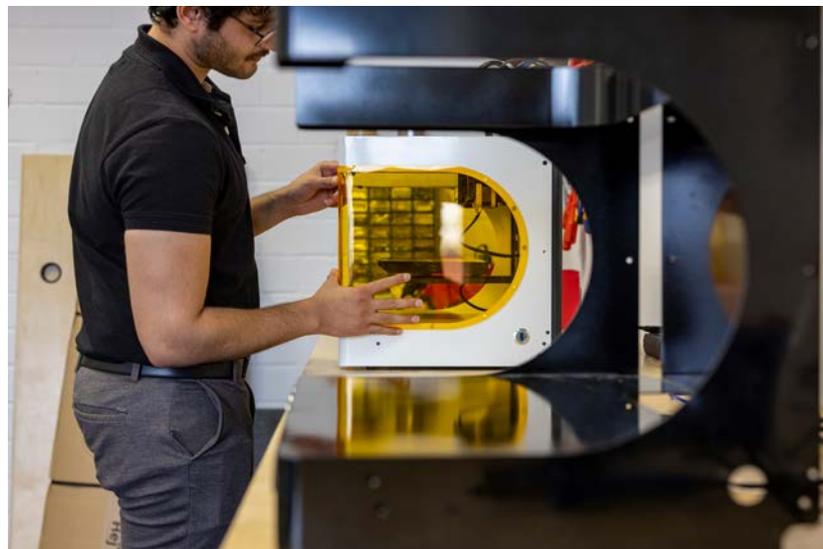
3.1 Standardisierung

Der Einsatz des 3D-Drucks ist aktuell einer der am schnellsten wachsenden Bereiche in der biomedizinischen Wissenschaft, in denen Fachleute aus den Ingenieur- und Naturwissenschaften sowie dem Klinikbereich zur Zukunft der Gesundheitsversorgung beitragen. Dieses zutiefst interdisziplinäre Forschungsfeld steckt in vielerlei Hinsicht noch in den Kinderschuhen. Dennoch haben die gemeinsamen Bemühungen von Gruppen auf der ganzen Welt bereits zu einem starken Forschungsschub in diesem Bereich sowie einer Vielzahl von Publikationen geführt. Dabei ist festzustellen, dass Forschungsgruppen im Bioprinting immer wieder ihre eigenen Definitionen und ihre eigene Terminologie vorschlagen. Dies macht es im arbeitsgruppenübergreifenden Sinn schwierig, Forschungsergebnisse nachzuvollziehen und zu vergleichen, was den Fortschritt im Forschungsfeld verlangsamt und eine Translation der Ergebnisse erschwert. Damit eine erfolgreiche Übertragung in die klinische Anwendung stattfinden kann, ist mehr prozessbezogenes Wissen erforderlich, um den Bioprinting-Prozess so zu standardisieren, dass eine objektive Überprüfung und Bewertung von Qualität und Reproduzierbarkeit für einzelne Phasen sowie den Gesamtprozess ermöglicht werden. Aktuell gibt es keine adäquaten Standards für Bioprinting-Prozesse. Best Practice und Produktionsrichtlinien für die Bioprinting-Technologien inklusive Vorbereitung, Durchführung und Post-Phase des Druckprozesses sind daher dringend erforderlich.

Erklärtes Ziel des im Zuge des BMBF-Förderprojekts SOP_BioPrint im Jahr 2021 gegründeten VDI-Richtlinienausschusses 5708 zum Bioprinting ist es, den Bedarf an Standardprüfmethoden und Qualitätskontrollen zu benennen und notwendige Standards zu definieren (s. Kasten S. 15). Dabei soll die Anwendung des Druckprodukts – Strukturen, die der regenerativen Medizin, der Bereitstellung von Testsystemen für die pharmazeutische Industrie sowie für grundlegende zellbiologische Studien (z. B. Krankheitsmodelle) dienen können – stets berücksichtigt werden. Der Richtlinienausschuss ist hierfür bewusst anwendungsorientiert ausgerichtet. So decken die interdisziplinär zusammengesetzten Mitglieder die Wertschöpfungskette von Forschungseinrichtungen und Herstellern bis zu Anwendern und einer Prüfgesellschaft ab.

3.2 Kommerzialisierung

Seit Mitte des letzten Jahrzehnts haben die ersten Kommerzialisierungsaktivitäten im Bioprinting mit der Ausgründung von Start-ups und der Verfügbarkeit von geeigneten Druckern und Materialien eingesetzt. Für 2022 wurde das weltweite Marktpotenzial bereits auf 1,3 Milliarden US-Dollar geschätzt – mit jährlichen Wachstumsraten von rund 20% bis 2027[2]. In einer Übersichtsstudie wurden bis Mitte 2020 weltweit rund 70 aktive Unternehmen im Bioprinting identifiziert. Die Geschäftsmodelle basieren überwiegend auf dem Verkauf von Biodruckern und Biotinten und teilweise auf dem Vertrieb spezifischer Dienstleistungen wie der Herstellung bestimmter Gewebe, Gerüststrukturen oder Beratung. Hinsichtlich der Patentanmeldungen wurde in den letzten Jahren wie bei den Publikationen ein starkes Wachstum verzeichnet[3]. Während die meisten Bioprinting-Unternehmen in Nordamerika und Europa angesiedelt sind, zeigen die Patentanmeldungen ein deutliches Übergewicht asiatischer Akteure vor allem aus China, das in der weiteren Kommerzialisierung künftig vermutlich eine führende Rolle einnehmen wird.



Montage eines Mikroextrusionsdruckers

Interview mit den Vorsitzenden des VDI-Ausschusses 5708 Bioprinting: Dr. Hanna Hartmann (Bereichsleiterin am NMI Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Institut in Reutlingen) und Prof. Dr. Jürgen Groll (Institut für Funktionswerkstoffe und Biofabrikation der Julius-Maximilians-Universität Würzburg)

Wie viele Fachleute sind an den Standardisierungsaktivitäten des VDI zum Thema Bioprinting beteiligt?

Das sind 20 komplementäre Mitglieder, unter anderem Forschungseinrichtungen und Universitäten, Hersteller von Biomaterialtinten, Software und Druckern, Anwender aus den Bereichen Tissue Engineering und Pharmazeutische Entwicklung sowie eine Prüfgesellschaft.

Wie groß ist das Industrieinteresse an der Thematik?

Zu dieser Frage haben wir im Voraus ein Expertenforum abgehalten. Zahlreiche Firmen, die bereits mit 3D-Zellanwendungen arbeiten, haben dort über das Fehlen von Standards diskutiert: bei den Verfahren, den Biomaterialien und hinsichtlich der Nomenklatur. Eine Gremienarbeit im Bereich Bioprinting wurde damals von allen Teilnehmenden befürwortet.

Wann wird es die ersten veröffentlichten Richtlinien geben und welche Themen stehen im Fokus?

Der Entwurf der VDI 5708 wird voraussichtlich im Oktober 2023 mit einer dreimonatigen Einspruchsfrist veröffentlicht. Mit dem Weißdruck der Richtlinie ist dann im Herbst 2024 zu rechnen.

Im Fokus der VDI 5708 Bioprinting stehen die verschiedenen Druckphasen, inkl. Biotinten-Formulierung, Qualifizierung des Drucksystems, Prozessdurchführung und -kontrolle sowie die unmittelbar anschließende Produktcharakterisierung, von der Geometrie bis zu biologischen Aspekten.

Prof. Dr. Jürgen Groll



Dr. Hanna Hartmann

Wie ist der internationale Stand in der Normung zum Bioprinting? Gibt es Aktivitäten des ISO oder einen internationalen Austausch zum Thema?

Uns sind derzeit keine Aktivitäten bezüglich einer ISO-Norm bekannt. Einen Austausch würden wir auf jeden Fall begrüßen. Von VDI-Seite besteht eine enge Zusammenarbeit mit dem DIN, die englische Fassung der Richtlinie könnte problemlos über das DIN bei ISO als Normvorschlag eingereicht werden.

Was sind für Sie die größten Herausforderungen bei der Standardisierung des Bioprintings?

Im Prinzip kann jede Phase des Bioprintings herausfordernd sein. Das beginnt schon bei der Reproduzierbarkeit und Robustheit des Verfahrens an verschiedenen Orten. In einem vom BMBF geförderten Ringversuch wurde extrusionsbasierter 3D-Druck in unseren Laboren sowie zehn weiteren akademischen Laboren in ganz Deutschland unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Die Studie beleuchtet sehr eindrücklich den Einfluss der Operatoren und der Druckerfunktion auf die Qualität der Druckobjekte.

Welche Potenziale sehen Sie in der Materialforschung für das Bioprinting? Ist es aussichtsreicher, im Biopolymerbereich auf neue Materialentwicklungen mit verbesserten Eigenschaften zu setzen oder auf etablierte, möglichst bereits zugelassene Materialien?

Eine der größten Herausforderungen in der Materialforschung ist die Vereinbarkeit von Druckbarkeit, Formtreue, Auflösung und Biofunktionalität sowie Abbaubarkeit, was in bisher etablierten Materialien leider kaum vereint ist. Daher wird viel in Forschung investiert, um Materialien zu optimieren, etwa durch Zusatzkomponenten für rheologische oder biologische Modifikationen. Das NMI erforscht zum Beispiel in einem anderen BMBF-Förderprojekt die Herstellung von Mikrofasern, die in Biotinten eingemischt werden. Die Uni Würzburg arbeitet unter anderem in mehreren Teilprojekten des DFG-Sonderforschungsbereiches TRR225 „Von den Grundlagen der Biofabrikation zu funktionalen Gewebemodellen“ an der Entwicklung neuer Biotintenformulierungen.

Interview mit Lutz Kloke, Gründer und Chefwissenschaftler der Firma Cellbricks GmbH

Welches Geschäftsmodell verfolgen Sie mit Ihrem Unternehmen und wie finanziert sich Ihr Start-up?

Cellbricks ist ein Start-up mit einem hybriden Geschäftsmodell, das auf Umsätzen mit seinen Produkten sowie Förderkapital basiert. Wir entwickeln fortschrittliche biotechnologische Lösungen für regenerative Therapien und pharmazeutische Entwicklung. Dabei generieren wir Einnahmen durch den Verkauf von Zellkulturprodukten und -dienstleistungen und sichern uns gleichzeitig Investitionen von Risikokapitalgebern, um Wachstum zu finanzieren und Innovationen voranzutreiben.

Welche Rolle spielen Förderprojekte bei der Entwicklung Ihrer Technologie?

Förderprojekte sind ein ideales Instrument für ein Biotech-Start-up wie Cellbricks in Deutschland, um seine Deep-Tech-Entwicklung voranzutreiben. Diese Projekte bieten finanzielle Unterstützung und ermöglichen den Zugang zu Ressourcen, Netzwerken und Expertise, um die Forschung und Entwicklung zu intensivieren und das Wachstum zu beschleunigen.

Wie entwickelt sich das Investoreninteresse beim Bioprinting in Deutschland und international?

Bioprinting erfährt in Deutschland und speziell international ein gesteigertes Interesse von Investoren. Die Technologie, die es ermöglicht, lebendes Gewebe und

Organe mithilfe von 3D-Druck herzustellen, weckt die Fantasie, die medizinische Forschung und Therapie zu revolutionieren. Aufgrund dieses vielversprechenden Potenzials zeigen Investoren ein wachsendes Interesse daran, in Bioprinting-Start-ups zu investieren.

Auf welche Anwendungsfälle setzen Sie Ihren Fokus und warum?

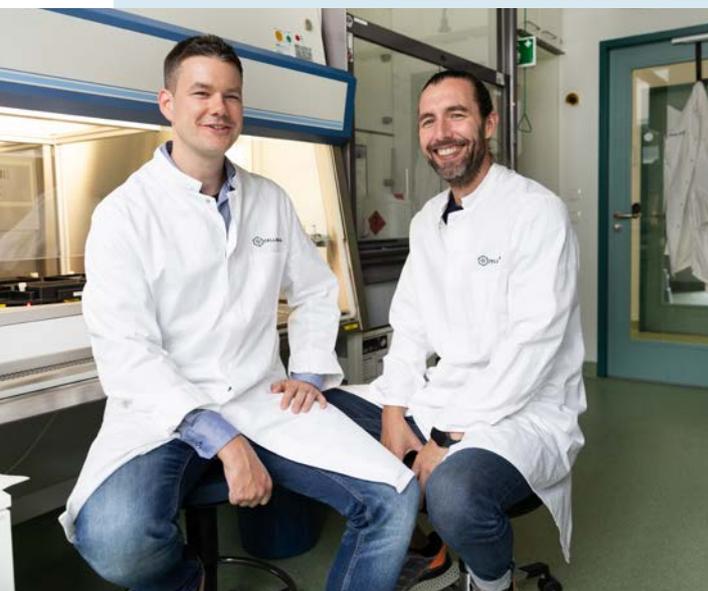
Die Zukunft für das Bioprinting liegt in der menschlichen Anwendung. Während der Einsatz von Bioprinting im Bereich der In-vitro-Forschung vielversprechende Möglichkeiten aufgezeigt hat, liegt unsere Vision in der In-vivo-Therapie und der klinischen Anwendung. Das Ziel ist es, Gewebe und Organe zu drucken, die für Transplantationen und regenerative Medizin verwendet werden können, um Krankheiten zu behandeln und die Gesundheit von Patientinnen und Patienten zu verbessern.

Wo sehen Sie die größten Hürden für die Kommerzialisierung des Bioprintings?

Ausreichendes Funding stellt in Deutschland die größte Hürde für die Kommerzialisierung von Bioprinting-Produkten dar. Die Entwicklung und Skalierung dieser Technologie erfordern erhebliche finanzielle Ressourcen für Forschung, Entwicklung und klinische Studien. Der Zugang zu ausreichendem Kapital und Investoren, die das Potenzial von Bioprinting erkennen, ist entscheidend, um die Markteinführung und den kommerziellen Erfolg zu ermöglichen. Eine verstärkte Förderung und Investitionen in Bioprinting-Unternehmen sind daher erforderlich, um diese vielversprechende Technologie in Deutschland voranzutreiben.

Wann werden wir die erste Zulassung für ein biogedrucktes medizinisches Produkt sehen?

Die erste Zulassung für ein gedrucktes Produkt zur menschlichen Anwendung lässt sich derzeit noch nicht absehen, ist aber zweifellos ein realistisches Ziel. Angesichts der komplexen regulatorischen Anforderungen und der Notwendigkeit umfangreicher klinischer Studien wird dieser Prozess noch einige Zeit in Anspruch nehmen.



Firmengründer und Chefwissenschaftler Lutz Kloke (rechts) mit Technikleiter Dr. Tobias Lam im Berliner Labor

3.3 Start-ups im Porträt

3.3.1 Cellbricks GmbH

Cellbricks druckt mithilfe von Bioprinting organische Implantate und lebende Gewebe aus biologischen Polymeren. Das im Jahr 2016 gegründete Start-up hat ein auf Stereolithographie basierendes Multi-Material-Bioprintersystem entwickelt. Mit dem technischen Set-up, das aus 3D-Bioprinter, Bioinks und Software besteht, wurden bereits viele unterschiedliche Gewebe (Vaskulatur, Leber, Tumor etc.) produziert. Die Technologie adressiert den Bedarf nach komplexen Gewebemodellen im Tissue Engineering, in der regenerativen Medizin und der Wirkstoffentwicklung. Cellbricks Mission ist die Vervielfältigung von menschlichem Gewebe, damit Forscher und Ärzte bessere klinische Behandlungen anbieten können. Das Know-how des Unternehmens im Tissue Engineering und die firmeneigene Biofabrikationstechnologie ermöglichen eine völlig neue Art von Gewebekonstrukten.

3.3.2 Black Drop Biodrucker GmbH

Medikamententestung, Entwicklung von Organoiden und Implantaten oder Smart Food – das sind nur einige Themen, mit denen sich das Team von Black Drop tagtäglich beschäftigt. Black Drop ist ein im Jahr 2017 gegründetes Start-up, das sich auf die Erforschung neuer 3D-Biodruckprozesse und Biotinten spezialisiert hat. Das Unternehmen bietet sowohl kundenspezifische Hard- und Softwarelösungen als auch die zugehörigen Biotinten an. In einem interdisziplinären Team arbeiten Fachleute aus dem Ingenieurwesen, der Biochemie, Medizin und Softwareentwicklung an neuer 3D-Biodrucktechnologie. Im Rahmen von internationalen Forschungsprojekten ist Black Drop außerdem an der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für die regenerative Medizin beteiligt.

Aufbereitung von Zellen für den Biodruck. Zellen werden geerntet, um sie mit der Biotinte zu mischen. Nach dem 3D-Druck entsteht ein gewebeartiges Hydrogel, das zu einem funktionalen menschlichen Gewebe heranwächst.



**Interview mit Prof. Dr. Andreas Blaeser,
Gründer und technischer Direktor der Black Drop
Biodrucker GmbH**

Was hat Sie zur Gründung Ihres Start-ups motiviert?

Während meines Studiums bin ich durch eine Vorlesung zum Thema Gewebezüchtung auf den 3D-Biodruck aufmerksam geworden. Die Vision, eines Tages Gewebeteile oder sogar ganze Organe drucken zu können, hat mich fortan gefesselt. Mein Wunsch war es, mit der Gründung dazu beizutragen, die spannenden Forschungsergebnisse in die Praxis zu überführen.

Welches Geschäftsmodell verfolgen Sie mit Ihrem Unternehmen und wie finanziert sich Ihr Start-up?

Das Geschäftsmodell fußt auf drei Säulen. Die erste Säule beruht auf der Entwicklung und dem Verkauf von individualisierbaren 3D-Biodrucksystemen und den zugehörigen Biotinten. Die zweite umfasst das Angebot von Forschungs- und Entwicklungsdienstleistungen auf dem Gebiet des 3D-Biodrucks und der Gewebezüchtung. Im Aufbau befindet sich gerade die dritte Säule, die sich der Biofabrikation von Medizinprodukten widmet. Hier arbeiten wir u. a. an der Veredelung bestehender Implantatsysteme oder an der Herstellung von „Organ-on-a-Chip“-Systemen für die Pharmaindustrie.



Die Finanzierung des Unternehmens wurde zunächst durch eigenes Invest der Gründer und anschließend aus Einnahmen aus den ersten beiden Säulen bestritten. Inzwischen ist Black Drop zusätzlich an öffentlich geförderten Verbundvorhaben beteiligt.

Wo möchten Sie mit Ihrer Firma in fünf Jahren stehen?

Das langfristige Ziel ist, patientenindividuelle Lösungen für die Medizin anzubieten. Hierfür soll in den nächsten fünf Jahren ein Medizinprodukt aus dem aktuellen Forschungsportfolio in die Anwendung überführt werden.

Wie schätzen Sie die Potenziale ein, Tierversuche in der Medikamentenentwicklung durch Bioprinting zu substituieren?

Das Potenzial ist riesig! Miniaturisierte Herz-, Leber- oder Nierengewebe werden schon heute zur Erforschung neuer Wirkstoffe eingesetzt. Auch durch neue rechtliche Grundlagen ergeben sich exzellente Aussichten für „Organ-on-a-Chip“-Anwendungen, wodurch in Zukunft massiv Tierversuche eingespart werden können.

Welchen Impact wird das Bioprinting für die Medizintechnik in den nächsten fünf Jahren haben?

Was erwarten Sie langfristig?

In der Medizintechnik wird der 3D-Biodruck zu spannenden und disruptiven Entwicklungen führen. Veredelungsprozesse zur Verbesserung der Verträglichkeit bestehender Medizinprodukte sind nur der Anfang. Langfristig steht natürlich der Traum von 3D-biogedruckten Geweben oder sogar ganzen Organen im Raum. Erste klinische Studien zur Implantation von Gewebeteilen zeigen bereits beeindruckende Erfolge. Aus meiner Sicht ist es nur eine Frage der Zeit und größerer Investitionen in die Forschung, bis organähnliche Strukturen gedruckt werden können.

Was sind für Sie aktuell die größten Herausforderungen beim Thema Bioprinting?

Der größte Engpass ist nach wie vor die Sicherstellung einer ausreichenden Nährstoffversorgung in größeren biogedruckten Geweben oder auch die Integration von elektrisch-leitenden Komponenten. In einem kürzlich gestarteten Forschungsprojekt stellt sich Black Drop gemeinsam mit seinen Projektpartnern diesen Herausforderungen und forscht an neuen Lösungsansätzen.

Gründer und technischer Direktor der
Black Drop Biodrucker GmbH Prof. Dr. Andreas Blaeser

4 Fazit und Ausblick

Bioprinting hat als Zukunftstechnologie das Potenzial, die regenerative Medizin sowie die Krankheits- und Wirkstoffforschung zu individualisieren und fundamental zu verbessern. Die bislang erarbeiteten Grundlagen im Bioprinting werden aktuell in anwendungsorientierte Fragestellungen transferiert, wobei zunehmend auch Fragen der Standardisierung und der medizinischen Zulassung relevant sind. Deutschland hat sich im Bioprinting hinter den USA und dem aufstrebenden China eine gute Position zur kommer-

ziellen Nutzung der Technologie erarbeitet. Es gilt nun, die weiteren notwendigen Entwicklungsschritte im Zusammenspiel von Politik, Forschung und Industrie weiter voranzutreiben, um die Chancen des Bioprintings für unsere künftige Gesundheitsversorgung zu erschließen. Das BMBF wird das Engagement im Bioprinting beispielsweise innerhalb der Förderlinie Biologisierung der Technik, der Nachwuchsförderung sowie der KMU-Förderung weiter ausbauen.

5 Weiterführende Infos

5.1 Links mit Beratungs- und Informationsangeboten

Förderaktivitäten des BMBF im Bereich bioinspirierte Materialforschung [werkstofftechnologien.de/biologisierung](https://www.werkstofftechnologien.de/biologisierung).

KMU-Förderung des BMBF im Bereich Materialforschung [werkstofftechnologien.de/foerderung/kmu-foerderung](https://www.werkstofftechnologien.de/foerderung/kmu-foerderung).

Nationale Kontaktstelle Digitale und Industrielle Technologien zum europäischen Rahmenprogramm für Forschung und Innovation [nks-dit.de](https://www.nks-dit.de).

Forschungslandkarte Werkstofftechnologien [werkstofftechnologien.de/service/kompetenzkarten/werkstoffkarte-forschung-und-innovation](https://www.werkstofftechnologien.de/service/kompetenzkarten/werkstoffkarte-forschung-und-innovation).

Eckpunktepapier zur Förderung der Materialforschung [werkstofftechnologien.de/fileadmin/media/publikationen/658278_Eckpunktepapier_zur_Foerderung_der_Materialforschung.pdf](https://www.werkstofftechnologien.de/fileadmin/media/publikationen/658278_Eckpunktepapier_zur_Foerderung_der_Materialforschung.pdf).

5.2 Referenzen

-
- [1] Fratzl et al. 2021: „Materialforschung: Impulsgeber Natur – Innovationspotenzial biologisch inspirierter Materialien und Werkstoffe“, Peter Fratzl, Karin Jacobs, Martin Möller, Thomas Scheibel, Katrin Sternberg (Hrsg.); ISSN 2192-6182
- [2] Markets and Markets 2022: „3D Bioprinting Market by Component 3D Bioprinters (Microextrusion, Inkjet, Laser, Magnetic), Bioink (Natural, Synthetic, Hybrid), Material (Hydrogel, Living Cells), Application (Research, Clinical), End User (Biopharma, Academia) & Region – Global Forecast to 2027
- [3] Santoni et al. 2021: „3D bioprinting: current status and trends – a guide to the literature and industrial practice“, Bio-Design and Manufacturing

5.3 Glossar

Biohybride Sensoren

Sensoren, die biologische mit künstlichen Komponenten für eine verbesserte Funktionalität und Empfindlichkeit bei der Erfassung von Messsignalen oder Analyten kombinieren

Bioprinting

3D-Druckverfahren, bei dem lebende Zellen zusammen mit weiteren biokompatiblen Materialien schichtweise zu dreidimensionalen Gewebe- und Organstrukturen gedruckt werden

Digitaler Zwilling

Virtuelle Repräsentation eines physischen Objekts, Produkts, Systems oder Prozesses

DFG

Deutsche Forschungsgemeinschaft

DIN

Deutsches Institut für Normung

Extrusionsdruck

Additiver Fertigungsprozess, bei dem ein viskoses Material durch eine bewegliche Düse gepresst wird, um schichtweise ein dreidimensionales Objekt aufzubauen

Ex-vivo

Außerhalb des lebenden Objekts

Inkjettdruck

Druckprozess, bei dem flüssige Tinten durch einen beweglichen Druckkopf tröpfchenweise auf ein Substrat aufgetragen werden

In-vitro

Im Reagenzglas

In-vivo

Am lebenden Objekt

ISO

Internationale Standardisierungsorganisation

KMU

Kleine und mittlere Unternehmen

Organ-on-a-Chip/Organ-Chips

Mikrofluidische Chips, die im miniaturisierten Maßstab modellhaft die Funktion und das Verhalten von menschlichen Organen oder Geweben nachahmen

Piezoaktor

Wandelt elektrische Energie auf Basis kristalliner Festkörpereffekte direkt in mechanische Energie um und ermöglicht lineare Bewegungen

Stereolithographie

3D-Druckverfahren, bei dem lichtempfindliche Harze durch einen Laser punktgenau ausgehärtet werden, um schichtweise ein dreidimensionales Objekt aufzubauen

Vaskulatur

Blutgefäßsystem

VDI

Verein Deutscher Ingenieure

Impressum

Herausgeber

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
Referat Werkstoffinnovationen; Hereon
53170 Bonn

Bestellungen

schriftlich an
Publikationsversand der Bundesregierung
Postfach 48 10 09
18132 Rostock
E-Mail: publikationen@bundesregierung.de
Internet: bmbf.de
oder per
Tel.: 030 18 272 272 1
Fax: 030 18 10 272 272 1

Stand

Oktober 2023

Text

Projekträger VDI
Technologiezentrum GmbH

Gestaltung

BMBF

Druck

BMBF

Bildnachweise

Titel: BMBF
S. 2: BMBF
S. 3: BMBF
S. 5: BMBF
S. 6: oben: BMBF, unten: NMI
S. 7: BMBF
S. 8: BMBF
S. 9: BMBF
S. 10: BMBF
S. 11: ZMB der Universität Heidelberg
S. 12: ZMB der Universität Heidelberg
S. 13: BMBF
S. 14: BMBF
S. 15: oben NMI, unten Uni Würzburg
S. 16: BMBF
S. 17: BMBF
S. 18: Black Drop Biodrucker GmbH

Diese Publikation wird als Fachinformation des Bundesministeriums für Bildung und Forschung kostenlos herausgegeben. Sie ist nicht zum Verkauf bestimmt und darf nicht zur Wahlwerbung politischer Parteien oder Gruppen eingesetzt werden.

