

Teil I: Kurzbericht (Projektinformation)

zum Vorhaben: Tumorbioreaktor für Kultivierung, Behandlung und Imaging von Tumor-Gewebeschnitten

des Verbundprojekts: 4D-Optofluidische-Plattform zur Wirkstofftestung am Beispiel des virusinduzierten Leberkrebses (photiomics)

Zuwendungsempfänger: Robert Bosch Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Autor des Berichts: Dr. Bernd Scheufele (Projektleiter, Robert Bosch GmbH)

Förderkennzeichen: 13N15768

Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 – 30.09.2025

Der vorliegende Bericht ist zur Veröffentlichung bestimmt.

1 Projektziele

Die zugrundeliegende Motivation des Verbundprojekts „photiomics“ ist es, die medikamentöse Krebsbehandlung von Patienten mit Leberkrebs zu personalisieren und damit die Erfolgchancen der Therapie zu verbessern. Hierfür soll das für einen Erkrankten wirksamste Medikament ermittelt werden, bevor die Behandlung beginnt. Dazu wird eine bereits verfügbare Gewebeprobe des Lebertumors verwendet und daran getestet, wie verschiedene Medikamente wirken.

Die Hauptziele des Teilvorhabens der Robert Bosch GmbH im Verbundprojekt „photiomics“ sind die technologische Entwicklung und die experimentelle Evaluierung eines sog. Tumorbioraktors als neuartiges Laborsystem zur Umsetzung der folgenden drei herausfordernden Aufgaben:

1. Kultivierungsprozess: Der Tumorbioraktor schafft eine Umgebung, in der dünne Schnitte des Tumorgewebes für mehrere Tage am Leben erhalten werden.
2. Anfärbeprozess: Der Tumorbioraktor realisiert eine Anfärbung und eine optische Schnittstelle für die mikroskopische Analyse der Tumorgewebeschnitte.
3. Medikamentenbehandlung: Der Tumorbioraktor ermöglicht es, die lebenden Gewebeschnitte mit verschiedenen Krebsmedikamenten zu behandeln.

Die Realisierung des innovativen Tumorbioraktors im Rahmen des Teilvorhabens von Bosch schließt eine offene Lücke im bisherigen Stand der Wissenschaft und Technik. Bislang existierte keine technologische Lösung, die alle drei Prozesse vereint und damit ermöglicht, lebendes Tumorgewebe standardisiert zu kultivieren, mikroskopisch zu untersuchen und für Medikamententests zu verwenden.

2 Projektinhalte

Das Teilvorhaben von Bosch war darauf ausgerichtet, den Tumorbioraktor von der Idee bis zum Funktionsmuster zu realisieren. Der Ablauf des Teilvorhabens erfolgte anhand eines strukturierten Plans, der sich in folgende Phasen unterteilen ließ:

1. Phase: Anforderungsanalyse und Systemkonzeption
Zuerst wurde eine Ermittlung der zu erfüllenden Anforderungen an den Tumorbioraktor durchgeführt. Zentrale Aspekte waren hierbei die Bedingungen, um die Tumorgewebeschnitte lebendig zu erhalten sowie die Anfärbung und Medikamententests umzusetzen. Auf dieser Basis wurden technische Konzepte und ein Systementwurf für den Tumorbioraktor erarbeitet.
2. Phase: Entwicklung von Einzelfunktionsmustern
Für die angestrebte Umsetzung der drei Hauptaufgaben des Tumorbioraktors wurden schrittweise mehrere Funktionsmuster realisiert. Auf diese Weise konnte eine funktionale Kultivierungseinheit zur Versorgung der Tumorgewebeschnitte mit Nährstoffen, Gasen und Wärme verwirklicht werden. Des Weiteren wurden die zugehörige fluidische Peripherie und die optische Zugänglichkeit umgesetzt.

3. Phase: Evaluierung und iterative Verbesserung

Die realisierten Funktionsmuster des Tumorbioraktors wurden unter Verwendung von lebenden Tumorgewebeschnitten betrieben und experimentell untersucht. Diese Evaluierungen ergaben Rückschlüsse, um die entwickelten Technologien weiter zu verbessern.

4. Phase: Zusammenführung zu Gesamtsystem

In dieser Phase des Teilvorhabens erfolgte eine Zusammenführung des entwickelten Tumorbioraktors mit einem Mikroskopsystem zur Bildgebung der Tumorgewebeschnitte. Des Weiteren wurde der entwickelte Tumorbioraktor für die Durchführung von Medikamententests an Tumorgewebeschnitten eingesetzt.

3 Ergebnisse

Während der Laufzeit des Teilvorhabens von Bosch zur Entwicklung und Evaluierung des Tumorbioraktors wurden die geplanten Arbeitspakete durchgeführt und die folgenden zentralen Ergebnisse erfolgreich erzielt:

1. Zunächst wurde ein Kultivierungssystem für Tumorgewebeschnitte von Bosch konzipiert und als Funktionsmuster realisiert. Dies beinhaltete mehrere entwickelte Komponenten und eine geeignete fluidische Peripherie. Das Kultivierungssystem erfüllte alle als Halbzeitmeilenstein des Teilvorhabens definierten Zieleigenschaften und ermöglichte es, neun Tumorgewebeschnitte über drei Tage am Leben zu erhalten. Hierbei war es entscheidend, eine präzise Zufuhr von Nährstoffflüssigkeit sowie die Realisierung einer definierten Gasatmosphäre und Temperierung zu gewährleisten. Die relevanten fluidischen Vorgänge wurden sowohl simulativ als auch experimentell untersucht und ein erfolgreicher Funktionsnachweis der Kultivierungseinheit konnte mit lebenden Tumorgewebeschnitten erbracht werden.
2. Als Nächstes wurde ein Funktionsmuster des Tumorbioraktors von Bosch realisiert, das neben der Kultivierung auch die Anfärbung von Tumorgewebeschnitten ermöglichte. Der entwickelte Tumorbioraktor dosierte die zur Anfärbung benötigten Flüssigkeiten in definierter Reihenfolge und Zeit und entfernte sie anschließend wieder vollständig von den Gewebeschnitten. Diese relevanten fluidischen Vorgänge im Tumorbioraktor wurden mittels Simulationen und Experimenten umfassend untersucht. Dann wurde ein Funktionsmuster des Tumorbioraktors an den Verbundpartner Zellkraftwerk transferiert und in das dort installierte Mikroskopsystem integriert. Damit konnte eine erfolgreiche Anfärbung und mikroskopische Bildgebung von Tumorgewebeschnitten umgesetzt werden.
3. Anschließend wurde der Tumorbioraktor für die Durchführung von Medikamententests an lebenden Tumorgewebeschnitten weiterentwickelt. Hierbei konnte ein Funktionsmuster des Tumorbioraktors von Bosch realisiert werden, das es ermöglichte, Medikamentenlösungen mit definierten Konzentrationen auf die Gewebeschnitte einwirken zu lassen. Mit Hilfe von Strömungssimulationen und

Experimenten zur Konzentrationsbestimmung wurde nachgewiesen, dass sich einstellbare Wirkstoffverhältnisse im Tumorbioreaktor präzise umsetzen lassen. Mit dem Tumorbioreaktor konnte dann im Bosch-Labor die Wirkung von Medikamenten an Tumorgewebeschnitten getestet werden. Aufgrund der Medikamentenbehandlung zeigte sich dabei eine erwartete Abnahme der Lebendigkeit der Gewebeschnitte. Somit wurde ein Funktionsnachweis des Tumorbioreaktors zur Durchführung von Medikamententests erfolgreich erbracht.

4 Nutzen bzw. Anwendungsmöglichkeiten der Ergebnisse

Der im Rahmen des Teilvorhabens von Bosch entwickelte Tumorbioreaktor, der Medikamententests an lebenden Gewebeschnitten ermöglicht, bietet vielfältigen Nutzen. Die neu entwickelten Technologien und die erzielten Ergebnisse ergeben einen signifikanten Mehrwert unter anderem in den folgenden Anwendungsfeldern:

1. **Klinische Anwendung in der personalisierten Onkologie**
Kliniken und Diagnostiklabore könnten den Tumorbioreaktor als Analyseplattform nutzen, um die Wirksamkeit von Krebstherapien an Gewebeproben von Patientinnen und Patienten zu testen und so individuelle Behandlungsstrategien zu identifizieren.
2. **Anwendung in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung**
Pharmaunternehmen, Auftragsforschungsinstitute und akademische Forschungseinrichtungen könnten mit dem Tumorbioreaktor neue Medikamentenkandidaten im Rahmen von präklinischen Studien evaluieren sowie neuartige Therapieansätze und relevante Wirkmechanismen untersuchen.

Teil II: Eingehende Darstellung (Schlussbericht)

zum Vorhaben: Tumorbioreaktor für Kultivierung, Behandlung und Imaging von Tumor-Gewebeschnitten

des Verbundprojekts: 4D-Optofluidische-Plattform zur Wirkstofftestung am Beispiel des virusinduzierten Leberkrebses (photionics)

Zuwendungsempfänger: Robert Bosch Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Autor des Berichts: Dr. Bernd Scheufele (Projektleiter, Robert Bosch GmbH)

Förderkennzeichen: 13N15768

Laufzeit des Vorhabens: 01.07.2022 – 30.09.2025

Der vorliegende Bericht ist zur Veröffentlichung bestimmt. Ggf. vertrauliche Ergebnisse/Informationen werden im Erfolgskontrollbericht dargestellt.

Zusammenfassung

Das Verbundprojekt „4D-Optofluidische-Plattform zur Wirkstofftestung am Beispiel des virusinduzierten Leberkrebses (photiomics)“ wurde im Zeitraum 01.07.2022 - 31.10.2025 durchgeführt und vom Bundesministerium für Forschung, Technologie und Raumfahrt (BMFTR) im Rahmen der Fördermaßnahme „Photonische Verfahren zur Erkennung und Bekämpfung mikrobieller Belastungen“ gefördert.

Das Konsortium des Forschungsvorhabens „photiomics“ bestand aus den vier Projektpartnern Robert Bosch GmbH (Renningen), Robert Bosch Gesellschaft für medizinische Forschung mbH: Dr. Margarete Fischer-Bosch Institut für Klinische Pharmakologie (Stuttgart), Zellkraftwerk GmbH (Leipzig) und Raylytic Software GmbH (Leipzig).

Die Motivation und Aufgabenstellung des Verbundprojekts war die Entwicklung einer integrierten 4D-optofluidischen Analyseplattform, um die Behandlung von Krebspatienten individueller zu gestalten. Das zentrale Projektziel war es, durch die Ex-vivo-Vorabtestung von Medikamenten an patienteneigenem Tumorgewebe eine personalisierte Therapieentscheidung für den einzelnen Erkrankten zu ermöglichen.

Die Hauptziele des Teilvorhabens der Robert Bosch GmbH im Verbundprojekt „photiomics“ waren die technologische Entwicklung und experimentelle Evaluierung eines sog. Tumorbioraktors zur Umsetzung der folgenden drei Aufgaben:

1. Kultivierungsprozess: Der Tumorbioraktor schafft eine Umgebung, in der dünne Schnitte des Tumorgewebes für mehrere Tage am Leben erhalten werden.
2. Anfärbeprozess: Der Tumorbioraktor realisiert Anfärbungen und eine optische Schnittstelle für die mikroskopische Analyse der Tumorgewebeschnitte.
3. Medikamententest: Der Tumorbioraktor ermöglicht es, die lebenden Tumorgewebeschnitte mit verschiedenen Krebsmedikamenten zu behandeln.

Die Realisierung des innovativen Tumorbioraktors im Rahmen des Teilvorhabens von Bosch schließt eine offene Lücke im Stand der Wissenschaft und Technik. Bislang existierte keine technologische Lösung, die alle drei Prozesse vereint und ermöglicht, Tumorgewebe standardisiert zu kultivieren, mikroskopisch zu untersuchen und für präzise Medikamententests zu verwenden.

Der im Rahmen des Teilvorhabens von Bosch entwickelte Tumorbioraktor bietet vielfältigen Nutzen und die entwickelten Technologien ergeben einen Mehrwert z.B. in den folgenden Anwendungsfeldern:

1. Personalisierte Onkologie: Kliniken und Diagnostiklabore könnten den Tumorbioraktor nutzen, um die Wirksamkeit von Krebstherapien an Gewebeproben zu untersuchen und individuelle Behandlungsstrategien zu identifizieren.
2. Pharmazeutische Entwicklung: Pharmaunternehmen und Forschungseinrichtungen könnten mit dem Tumorbioraktor neue Medikamentenkandidaten und Therapieansätze erforschen und evaluieren.

1 Einleitung

1.1 Aufgabenstellung

Nach aktuellem Kenntnisstand spielen mikrobielle Belastungen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Krebserkrankungen. Medizinische Studien zeigen, dass etwa jede sechste Krebserkrankung durch virale Erkrankungen ausgelöst wird. So kann beispielsweise eine Infektion mit Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Viren zur Entwicklung von Leberkrebs, dem sog. hepatozellulären Karzinom (HCC), führen.

Die medikamentöse Behandlung von malignen Tumoren wie HCC wird insbesondere durch die große Heterogenität und Komplexität von Krebserkrankungen erschwert. So unterscheiden sich solide Tumore sowohl von Patient zu Patient als auch innerhalb eines einzelnen Tumors. Zudem beeinflussen virale Infektionen und das Mikrobiom die Zusammensetzung der Tumorumgebung, wodurch die Immunantwort und die Wirksamkeit von pharmakologischen Therapien beeinflusst werden.

Diese komplexen Wirkmechanismen und Zusammenhänge machen eine Vorhersage, welche Behandlung für einen einzelnen Krebserkrankten am besten wirken wird, sehr schwierig und ungenau. Es besteht somit ein hoher Bedarf an einer zunehmenden Personalisierung der medikamentösen Krebsbehandlung. Um die genannten Herausforderungen einer individualisierten Therapieplanung und Krebsbehandlung von Patientinnen und Patienten mit virus-induzierten Tumoren technologisch anzugehen, wurde das vom BMFTR geförderte Verbundprojekt „photiomics“ im Rahmen der Fördermaßnahme „Photonische Verfahren zur Erkennung und Bekämpfung mikrobieller Belastungen“ beantragt und durchgeführt.

Die zentrale Aufgabenstellung des Verbundprojekts war die Entwicklung einer neuartigen und innovativen 4D-optofluidischen Plattform zur patientenindividuellen Wirkstofftestung am Beispiel des virusinduzierten Leberkrebses HCC. Das Verbundprojekt adressierte damit die Herausforderung, dass eine standardisierte „one-size-fits-all“-Medikamententherapie oft nicht zum erwünschten Behandlungserfolg führt. Es fehlte bislang an Technologien, um die Effektivität einer medikamentösen Behandlung für den einzelnen Patienten vor Beginn der Therapie geeignet zu testen und eine wirksame Therapieoption zu identifizieren.

Das im Rahmen des Verbundprojekts angestrebte Gesamtsystem soll es ermöglichen, die Reaktion von viablen Tumorgewebeschnitten, die von HCC-Erkrankten stammen, auf verschiedene Medikamente ex vivo, also außerhalb des Körpers, zu analysieren. Das System kombiniert einen zu entwickelnden Tumorbioreaktor für die Kultivierung, Multiplex-Anfärbung und Medikamentenbehandlung von mehreren Tumorgewebeschnitten mit einem 4D-Imaging-Verfahren, das mittels Fluoreszenzmikroskopie relevante Zelleigenschaften dreidimensional und über die Zeit verfolgen kann, und umfasst eine Machine-Learning-gestützte Software zur Analyse der aufgenommenen Bilddaten.

1.2 Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das Verbundprojekt „photiomics“ wurde im Rahmen eines zusammengestellten Konsortiums durchgeführt und bestand aus den vier Projektpartnern Robert Bosch GmbH (Renningen), Robert Bosch Gesellschaft für medizinische Forschung mbH: Dr. Margarete Fischer-Bosch Institut für Klinische Pharmakologie (Stuttgart), Zellkraftwerk GmbH (Leipzig) und Raylytic Software GmbH (Leipzig). Für die Umsetzung des Verbundprojekts wurden vier Teilvorhaben von den Projektpartnern geplant und ausgeführt.

Die Hauptziele des im weiteren Verlauf des Schlussberichts detailliert beschriebenen Teilvorhabens der Robert Bosch GmbH umfassten die technologische Entwicklung und Evaluierung des Tumorbioraktors mit den in Abbildung 1 zusammengefassten drei Hauptfunktionalitäten. Das Teilvorhaben wurde im Zentralbereich Forschung und Voraentwicklung der Robert Bosch GmbH in Renningen durchgeführt und es umfasste insbesondere Konzeption, Design, Simulation, Realisierung und Evaluierung von mehreren Einzelfunktionsmustern und des funktionalen Tumorbioraktorsystems.



Abbildung 1: Entwicklung eines Tumorbioraktors im Teilvorhaben der Robert Bosch GmbH zur Umsetzung der drei Hauptfunktionen: Kultivierung, Multiplex-Anfärbung und Medikamentenbehandlung von viablen Tumorgewebeschnitten.

Im Teilvorhaben des Instituts für Klinische Pharmakologie (IKP) lagen die hauptverantwortlichen Arbeitspakete und Ziele in der Grundlagendefinition, Auswahl von Tumormodellen, Definition von zu analysierenden Biomarkern und Erstellung von Standardprotokollen für die Gewebekultur. Das IKP stellte insbesondere Tumorgewebe von HCC-Erkrankten zur Verfügung und generierte Tumorgewebeschnitte für experimentelle Untersuchungen.

Das Teilvorhaben der Zellkraftwerk GmbH (ZKW) umfasste insbesondere die Auswahl und Verwendung des optischen Mikroskopieverfahrens zur Umsetzung der angestrebten

4D-Bildgebung von Tumorgewebeschnitten. Hauptverantwortliche Arbeitspakete und Ziele von ZKW waren des Weiteren die Entwicklung von Biomarker-Assays und die experimentelle Etablierung von geeigneten Anfärbemethoden für viable HCC-Tumorgewebeschnitte.

Die geplanten Aufgaben und Ziele im Teilvorhaben der Raylytic Software GmbH (Ray) beinhalteten insbesondere die Implementierung von geeigneten Machine-Learning-Algorithmen und Datenformaten für die Verarbeitung und Auswertung von aufgenommenen mikroskopischen Bildern mit sehr großen Datenmengen.

1.3 Stand der Technik

Tumorgewebeschnitte werden als vielversprechenderes Tumormodell für Ex-vivo-Medikamententests erachtet, da sie insbesondere die Gewebheterogenität mit verschiedenen Zelltypen und die Mikroumgebung des Tumors abbilden können.

Zur Anwendung von Tumorgewebeschnitten im Bereich der personalisierten Medizin ist jedoch deren Kultivierung und Analyse noch nicht technologisch etabliert, standardisiert und automatisiert. Zu Beginn des Verbundprojekts gab es keine integrierte und kommerziell verfügbare Lösung, welche die drei Hauptfunktionen des geplanten Tumorbioraktors – Kultivierung, Anfärbung und Medikamentenbehandlung von viablen Tumorgewebeschnitten – ermöglichte und eine simultane mikroskopische 4D-Bildgebung erlaubte.

Gemäß damaligem Stand der Technik wurden für die Kultivierung von viablen Tumorgewebeschnitten diese überwiegend in einem geeigneten Kulturmedium schwimmend oder auf einem Kunststoff-Filter an einer Luft-Flüssigkeits-Grenzfläche statisch kultiviert. Obwohl diese im Labor angewandten Kultivierungssysteme die Viabilität von Gewebeschnitten über einen gewissen Zeitraum aufrechterhalten können, ist eine Verbesserung der Kultivierungsmethoden und Kultivierungsbedingungen notwendig, um ausreichend lange Kultivierungs- und Analysedauern für Medikamententestungen zu ermöglichen.

Die Durchführung von Medikamentenbehandlungen an Tumorgewebeschnitten erfolgte gemäß damaligem Stand der Technik meist manuell durch Pipettieren des Medikaments in das Kulturmedium der Gewebeschnitte. Die resultierende Wirkstoffkonzentration am Gewebeschnitt stellte sich dabei durch Diffusionsprozesse langsam und begrenzt steuerbar ein. Komplexere Dosierungsschemata mit erforderlichlichem Austausch von Flüssigkeiten waren schwierig oder nur sehr beschränkt mit hohem manuellem Aufwand und mangelnder Reproduzierbarkeit realisierbar.

1.4 Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Das Teilvorhaben der Robert Bosch GmbH zur Entwicklung des Tumorbioraktors wurde wie ursprünglich geplant in Zusammenarbeit mit den Projektpartnern des Konsortiums durchgeführt.

2 Hauptteil

2.1 Ergebnisse und Arbeiten zu den einzelnen Arbeitspaketen

Für die Durchführung des Teilvorhabens der Robert Bosch GmbH war eine detaillierte Planung und Strukturierung der zu implementierenden Aufgaben essenziell. Es wurden daher geeignete Arbeitspakete (AP) mit zugehörigen Zielen und Arbeitsschritten in der bewilligten Teilvorhabenbeschreibung definiert. Die folgenden Abschnitte fassen die Zielsetzungen, durchgeführten FuE-Arbeiten und erzielten Ergebnisse der geplanten Arbeitspakete des Teilvorhabens zusammen.

Das Teilvorhaben der Robert Bosch GmbH war darauf ausgerichtet, den Tumorbioreaktor von der Idee bis zum Funktionsmuster zu realisieren. Der Ablauf des Teilvorhabens erfolgte in diesen Phasen:

1. Phase: Anforderungsanalyse und Systemkonzeption
Zuerst wurde eine Ermittlung der zu erfüllenden Anforderungen an den Tumorbioreaktor durchgeführt. Zentrale Aspekte waren hierbei, die Bedingungen, um die Tumorgewebeschnitte lebendig zu erhalten sowie die Anfärbung und Medikamententests umzusetzen. Auf dieser Basis wurden technische Konzepte und ein Systementwurf für den Tumorbioreaktor erarbeitet.
2. Phase: Entwicklung von Einzelfunktionsmustern
Für die angestrebte Umsetzung der drei Hauptaufgaben des Tumorbioreaktors wurden schrittweise mehrere Funktionsmuster realisiert. Auf diese Weise konnte eine funktionale Kultivierungseinheit zur Versorgung der Tumorgewebeschnitte mit Nährstoffen, Gasen und Wärme verwirklicht werden. Des Weiteren wurden die zugehörige fluidische Peripherie und die optische Zugänglichkeit umgesetzt.
3. Phase: Evaluierung und iterative Verbesserung
Die realisierten Funktionsmuster des Tumorbioreaktors wurden unter Verwendung von lebenden Tumorgewebeschnitten betrieben und experimentell untersucht. Diese Evaluierungen ergaben Rückschlüsse, um die entwickelten Technologien weiter zu verbessern.
4. Phase: Zusammenführung zu Gesamtsystem
In dieser Phase des Teilvorhabens erfolgte eine Zusammenführung des entwickelten Tumorbioreaktors mit dem ausgewählten Mikroskopsystem zur Bildgebung der Tumorgewebeschnitte. Des Weiteren wurde der entwickelte Tumorbioreaktor für die Durchführung von Medikamententests an Tumorgewebeschnitten eingesetzt.

2.1.1 Auswahl der Modelle zur Verfahrensentwicklung (AP 1.1)

Zielsetzung des AP

Das Ziel dieses hauptverantwortlich von IKP und in Zusammenarbeit mit Bosch und ZKW durchgeführten Arbeitspakets war die Auswahl geeigneter Tumor-Modelle für die Verfahrensentwicklung.

Arbeiten und Ergebnisse des AP

Es wurden verschiedene Tumor-Modelle betrachtet und für die experimentelle Evaluierung von Einzelfunktionsmustern und des Tumorbioreaktors entschieden, ein Patient-derived xenograft (PDX) im Teilvorhaben einzusetzen. Die Entscheidung wurde damit begründet, dass ein PDX im Vergleich zu Patientenproben besser verfügbar ist und reproduzierbarere Eigenschaften aufweist. Als geeignetes HCC PDX wurde das kommerziell erhältliche PDX LI-011 ausgewählt.

Resümee

Das Ziel des Arbeitspakets konnte umgesetzt werden. Für das Teilvorhaben war die Auswahl des HCC PDX als Tumor-Modell von Bedeutung. Dadurch konnte eine erforderliche Vergleichbarkeit von experimentellen Ergebnissen in den folgenden Entwicklungs- und Testphasen des Tumorbioreaktors mit viablen PDX-Tumorgewebeschnitten erwartet werden.

2.1.2 Ermittlung der Anforderungen an den Tumorbioreaktor (AP 2.1)

Zielsetzung des AP

Das Ziel dieses hauptverantwortlich von Bosch und in Zusammenarbeit mit ZKW und IKP durchgeführten Arbeitspakets war die Ermittlung von relevanten technischen und biologischen Anforderungen an den zu entwickelnden Tumorbioreaktor.

Arbeiten und Ergebnisse des AP

Es wurde eine umfassende Analyse der Anforderungen durchgeführt, die für die Umsetzung der drei Hauptfunktionen des Tumorbioreaktorsystems erfüllt werden müssen.

1. Kultivierung der Tumorgewebeschnitte: Die spezifischen Kulturbedingungen für die Tumorentität HCC bzw. das HCC PDX-Tumormodell wurden detailliert betrachtet und daraus resultierende Anforderungen definiert. Zentrale Anforderungen waren u.a., dass der Tumorbioreaktor in der Lage sein muss, mindestens drei und bis zu neun Tumorgewebeschnitte mit einer Dicke von ca. 150-300 µm zu kultivieren und mit Kulturmedium DMEM zu versorgen. Der Flussratenbereich für die Medienzufuhr wurde definiert, eine Temperierung muss stabil 37°C gewährleisten, eine Begasung mit CO₂ ist zu realisieren und der pH-Wert muss konstant gehalten werden.
2. Multiplex-Anfärbung und 3D-Bildgebung der Tumorgewebeschnitte: Anforderungen für das immunhistochemische Anfärben wurden zusammengetragen. Dies umfasste u.a. umzusetzende Protokolle mit zugehörigen Reagenzien, Zeiten und fluidischen Prozessschritten. Für die mikroskopische und fluoreszenzbasierte Bildgebung der Tumorgewebeschnitte muss vom Tumorbioreaktor eine optische Schnittstelle zu dem von ZKW ausgewählten Lichtblattmikroskop realisiert werden.

3. Medikamententests: Der Tumorbioreaktor muss eine Testung von verschiedenen Medikamenten an den kultivierten Tumorgewebeschnitten ermöglichen. Dabei müssen Parameter wie Konzentration, Dauer und Abfolge der Tests flexibel gestaltbar sein. Das System muss eine präzise Dosierung der Medikamentenvolumina ermöglichen und nach den Tests ist ein Spülvorgang zur Entfernung der Medikamentenlösungen von den Gewebeschnitten erforderlich. Die benetzten Materialien dürfen nur zu einer geringen Adsorption der Medikamente führen.

Resümee

Das Ziel des Arbeitspakets konnte umgesetzt werden. Durch die systematische Sammlung und Analyse der Anforderungen aus technischer, biologischer und prozessualer Sicht wurde eine Ausgangsbasis für die anschließende Konzeptentwicklung des Tumorbioreaktorsystems geschaffen.

2.1.3 Konzeptentwicklung für den Tumorbioreaktor (AP 2.2)

Zielsetzung des AP

Das Ziel dieses hauptverantwortlich von Bosch und in Zusammenarbeit mit IKP und ZKW durchgeführten Arbeitspakets war es, ein Konzept für die Ausgestaltung des Tumorbioreaktorsystems und die Umsetzung seiner Hauptfunktionen zu erstellen.

Arbeiten und Ergebnisse des AP

Im Rahmen des Arbeitspakets konnte seitens Bosch ein umfassender Systementwurf entwickelt werden, der die Architektur und Komponenten des Tumorbioreaktors definierte. Abbildung 2 zeigt die schematische und vereinfachte Darstellung des konzipierten Tumorbioreaktorsystems.

Als wesentlicher Bestandteil des Systementwurfs wurde ein detailliertes fluidisches Konzept zur Umsetzung der erforderlichen flüssigkeitsbasierten Abläufe generiert. Es erlaubte insbesondere eine kontrollierte Versorgung der Tumorgewebeschnitte mit Kulturmedium und die Entsorgung von entstehenden Stoffwechselprodukten. Des Weiteren ermöglichte es eine präzise Dosierung von Anfärbelösungen und pharmakologischer Wirkstoffe zu den kultivierten Tumorgewebeschnitten. Für die Umsetzung der fluidischen Peripherie wurden Reservoir- und Sammelgefäße, mehrkanalige Schlauchpumpen sowie vorteilhafte Schlauchmaterialien und fluidische Verbindungselemente ausgewählt. Zur Integration der Tumorgewebeschnitte in den Tumorbioreaktor wurde eine geeignete Aufnahme und ein fluidisches Aufnahmegefäß entworfen. Das Fluidiksystem ermöglichte zudem, sowohl Flüssigkeitsproben während des Betriebs zu entnehmen als auch perfundierte Flüssigkeiten für anschließende Analysen zu sammeln.

Ergänzend zur Auslegung der fluidischen Systemkomponenten wurde ein Konzept für die Gasversorgung und Temperierung der Gewebeschnitte erarbeitet, um die erforderlichen Kultivierungsbedingungen über mehrere Tage gewährleisten zu können. Zudem wurde eine erforderliche optische Schnittstelle zwischen dem Tumorbioreaktor und dem mikroskopischen System zur dreidimensionalen Bildgebung realisiert.

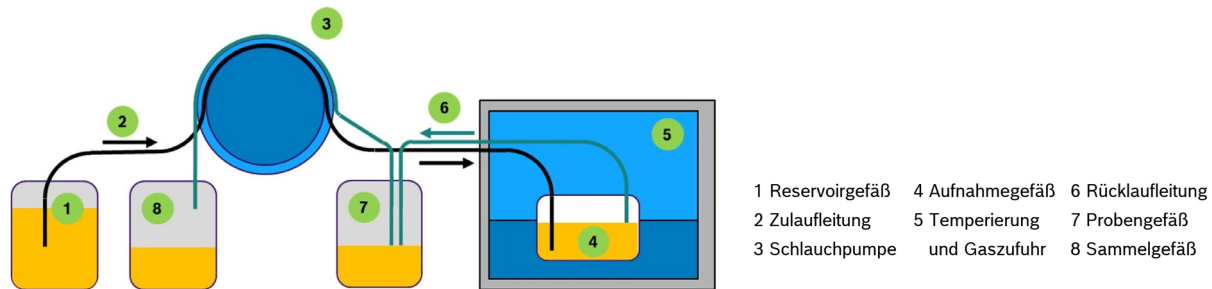


Abbildung 2: Schematische Darstellung des entwickelten Systemkonzepts, das die Umsetzung der erforderlichen Kultivierungsbedingungen und Prozessabläufe im Tumorbioreaktor ermöglicht.

Resümee

Das Ziel des Arbeitspakets konnte umgesetzt und ein detailliertes Systemkonzept mit geeigneten Komponenten generiert werden. Mit dem AP 2.2 wurde die zentrale Konzeptions- und Designphase des Teilvorhabens implementiert. Das Arbeitspaket ergab die Basis für die anschließende Realisierung von Einzelfunktionsmustern und des Tumorbioreaktorsystems.

2.1.4 Fluidische Simulation der Kultivierungseinheit (AP 2.3)

Zielsetzung des AP

Dieses von Bosch durchgeführte Arbeitspaket hatte das Ziel, mittels numerischer Strömungssimulation die fluidischen Vorgänge in der Kultivierungseinheit des Tumorbioreaktors zu analysieren, insbesondere den relevanten Austausch des Kulturmediums.

Arbeiten und Ergebnisse des AP

Für die numerische Simulation der Strömung innerhalb der Kultivierungseinheit des Tumorbioreaktors konnte ein Mehrphasen-Simulationsmodell generiert werden. Hierfür wurden zuerst verschiedene Simulationsumgebungen betrachtet und dann das geeignete und frei verfügbare Softwarepaket OpenFOAM zur Implementierung der Strömungssimulation ausgewählt und verwendet.

Die Strömungsverhältnisse innerhalb des für jeweils drei Tumorgewebeschnitte ausgelegten Aufnahmegefäßes wurden mittels einer numerischen und zeitaufgelösten

3D-Simulation untersucht. Dabei ergab sich für den angenommenen Flussratenbereich des Kulturmediums ein vollständig laminares Strömungsverhalten aufgrund der niedrigen Reynoldszahlen.

Die Simulation ermöglichte insbesondere ein detailliertes, räumlich und zeitlich aufgelöstes Verständnis der erforderlichen Zufuhr von Kulturmedium zu den Tumorgewebeschnitten und des fluidischen Austauschs von Kulturmedium im Aufnahmegefäß. Die Abbildung 3 veranschaulicht exemplarisch eine durchgeführte Simulation des Austauschprozesses des Kulturmediums und der daraus berechneten Austauschzeiten.

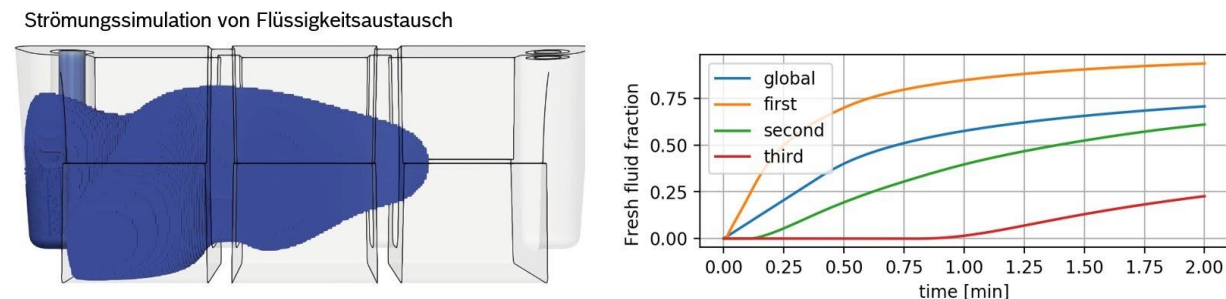


Abbildung 3: Realisierte 3D-Simulation der Strömung zur dynamischen Versorgung der Tumorgewebeschnitte mit Kulturmedium und berechnetes Zeitverhalten des fluidischen Austauschprozesses von Kulturmedium.

Resümee

Das Ziel des Arbeitspakets konnte umgesetzt werden und die Strömungsverhältnisse innerhalb der Kultivierungseinheit wurden simulativ untersucht. Dadurch ergaben sich quantitative Aussagen über den für die Kultivierung entscheidenden Austausch des Kulturmediums bei verschiedenen Flussraten. Die entwickelte Strömungssimulation konnte im weiteren Verlauf des Teilvorhabens zudem noch eingesetzt werden, um die fluidischen Prozessabläufe bei der Anfärbung und der Medikamentenbehandlung von Gewebeschnitten im Tumorbioreaktor zu analysieren.

2.1.5 Entwicklung und experimentelle Evaluierung von Einzelfunktionsmustern (AP 2.4)

Zielsetzung des AP

Das Ziel dieses von Bosch durchgeführten Arbeitspakets war es, Einzelfunktionsmuster zur Umsetzung des Tumorbioreaktorsystems und seiner Hauptfunktionen zu entwickeln und experimentell zu evaluieren.

Arbeiten und Ergebnisse des AP

Für die Integration der Tumorgewebeschnitte in den Tumorbioreaktor wurden mehrere Generationen von Einzelfunktionsmuster des konzipierten und fluidisch simulierten Aufnahmegefäßes iterativ realisiert. Hierbei wurden geeignete Materialien (Polymere) ausgewählt, mögliche Fertigungstechnologien (CNC-Fräsen, 3D-Druck, Spritzguss) eingesetzt sowie verschiedene Verbindungstechniken (Schweißen, Kleben) untersucht. Im Hinblick auf die angestrebte industrielle Fertigbarkeit wurde schließlich ein Spritzgusswerkzeug und ein Klebprozess entwickelt, so dass eine größere Stückzahl an Einzelfunktionsmustern erfolgreich realisiert werden konnte.

Die für den Einsatz im Tumorbioreaktor erforderliche Biokompatibilität wurde experimentell evaluiert und zu diesem Zweck Zytotoxizitätsuntersuchungen mit den realisierten Einzelfunktionsmustern der Aufnahmegefäße durchgeführt. Diese Tests erfolgten in Anlehnung an die Norm DIN EN ISO 10993-12, die einen etablierten Standard für die biologische Beurteilung von Medizinprodukten darstellt. Die Testergebnisse ergaben keine zytotoxische Wirkung und bestätigten somit, dass die aufgebauten Einzelfunktionsmuster für die vorgesehene Verwendung mit viablen Tumorgewebeschnitten geeignet sind.

Des Weiteren wurden experimentelle Untersuchungen der Strömungstopologie innerhalb von realisierten Einzelfunktionsmustern der Aufnahmegefäße durchgeführt. Hierfür erfolgte die Entwicklung eines optischen und fluidischen Versuchsaufbaus, um eine laserbasierte Analyse der Strömungsverhältnisse mittels des Messverfahrens Particle image velocimetry zu ermöglichen. Die gewonnenen Versuchsergebnisse bestätigten die angestrebte fluidische Funktionalität und dienten außerdem zur Validierung der umgesetzten Strömungssimulationen.

Für die Realisierung des Tumorbioreaktorsystems wurden Funktionsmuster von Bosch entwickelt, experimentell getestet und iterativ verbessert. Zentrale Entwicklungsarbeiten waren insbesondere die Ausgestaltung des Tumorbioreaktors für die Aufnahme von neun viablen Gewebeschnitten, die Realisierung des erforderlichen fluidischen Systems mit mehrkanaligen Schlauchpumpen sowie die Umsetzung einer elektrischen Temperaturkontrolle und einer einstellbaren CO₂-Gasversorgung (siehe Abbildung 4).

Die Eignung des entwickelten Bioreaktorsystems für den mehrtägigen fluidischen Betrieb wurde experimentell mittels durchgeführter Zuverlässigkeits- und Robustheitstests untersucht und erfolgreich nachgewiesen.

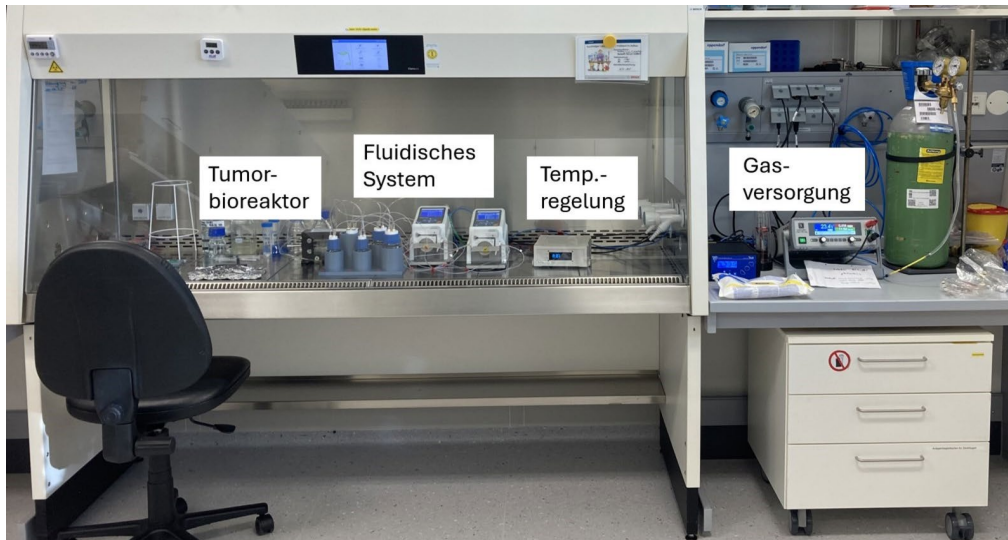


Abbildung 4: Entwickeltes Funktionsmuster des Tumorbioreaktorsystems mit zugehöriger Peripherie im Labor der Robert Bosch GmbH in Renningen.

Resümee

Das Ziel des Arbeitspakets konnte umgesetzt werden. Aufbauend auf dem erstellten Konzept des Tumorbioreaktors für Kultivierung, Multiplex-Anfärbung und Medikamentenbehandlung von viablen Tumorgewebeschnitten wurden die erforderlichen und relevanten Komponenten und Systeme als Einzelfunktionsmuster realisiert. Mittels der durchgeführten experimentellen Evaluierungen konnten die Funktionalitäten der Einzelfunktionsmuster überprüft und bestätigt werden.

2.1.6 Testung von Einzelfunktionsmustern mit Xenograft-Tumormodell (AP 2.6)

Zielsetzung des AP

Das Ziel dieses von Bosch in Kooperation mit IKP durchgeführten Arbeitspakets war die experimentelle Evaluierung von realisierten Einzelfunktionsmustern der Kultivierungseinheit unter Verwendung von viablen Tumorgewebeschnitten des ausgewählten HCC PDX-Tumormodells.

Arbeiten und Ergebnisse des AP

Für die Untersuchung und quantitative Ermittlung der Viabilität von Tumorgewebeschnitten wurden die beiden etablierten Biomarker Adenosintriphosphat (ATP) und Laktatdehydrogenase (LDH) ausgewählt. Zur Bestimmung von ATP und LDH wurden die vom IKP zur Verfügung gestellten Protokolle mit zugehörigen Assays betrachtet und dann für die Umsetzung im Bosch-Labor geeignet angepasst. Insbesondere wurde hierbei eine umfassende Analyse der Stabilität der beiden Biomarker während der erforderlichen Prozessschritte durchgeführt und dies im Weiteren berücksichtigt.

Es wurden mehrere Kultivierungsexperimente mit der entwickelten Kultivierungseinheit unter Verwendung von Tumorgewebeschnitten des HCC PDX LI-011 durchgeführt. Die Tumorgewebeschnitte besaßen eine Dicke von 150 µm und stammten von je drei erhaltenen PDX-Tumorgewebeproben. Die viablen Gewebeschnitte wurden über einen Zeitraum von bis zu 84 Stunden parallel in zwei unterschiedlichen Systemen kultiviert: In der entwickelten Kultivierungseinheit wurden die Gewebeschnitte kontinuierlich mit Kulturmedium DMEM/F12 mit Zusätzen und einer Flussrate von 250 µl/h versorgt. Als Kontrolle wurden simultan Gewebeschnitte auf Einsätzen in einer Well-Platte kultiviert und täglich die Hälfte des Kulturmediums manuell ausgetauscht.

Die Viabilität der Tumorgewebeschnitte wurde mittels ATP- bzw. LDH-Bestimmungen zu festgelegten Kultivierungszeitpunkten bestimmt. Dabei zeigten sich bei beiden verwendeten Kultivierungssystemen vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Viabilitätsveränderungen. Beobachtete und zu erwartende Variationen der Viabilitätswerte waren auf die inhärente Heterogenität der Tumorgewebeproben und generierten Gewebeschnitte zurückzuführen.

Resümee

Das Ziel des Arbeitspakets konnte umgesetzt werden. Durch die erfolgten Kultivierungsexperimente mit dem ausgewählten HCC PDX-Tumormodell wurde geprüft und sichergestellt, dass die realisierte Kultivierungseinheit die biologischen und technologischen Anforderungen zur Lebenderhaltung von Tumorgewebeschnitten über den angestrebten Zeitraum von mindestens drei Tagen erfüllt.

2.1.7 Bioassay (AP 3)

Zielsetzung des AP

Dieses Arbeitspaket wurde verantwortlich von ZKW durchgeführt. Bosch unterstützte dabei technologisch die angestrebte Implementierung des Anfärbens von Tumorgewebeschnitten mit dem entwickelten Tumorbioraktorsystem.

Arbeiten und Ergebnisse des AP

Seitens Bosch wurde ein Funktionsmuster des Tumorbioraktorsystems realisiert und an ZKW transferiert. Im ZKW-Labor wurde das Tumorbioraktorsystem mit dem dort installierten Lichtblattnikroskop zusammengeführt und erfolgreich in Betrieb genommen.

Der erfolgte Transfer ermöglichte geplante experimentelle Untersuchungen seitens ZKW. Erkenntnisse bezüglich der fluidischen Prozessabläufe zur Anfärbung der Tumorgewebeschnitte wurden besprochen und konnten u.a. mittels der von Bosch entwickelten Strömungssimulation analysiert werden.

Resümee

Es konnte wie geplant ein Funktionsmuster des Tumorbioreaktors von Bosch entwickelt und an ZKW weitergegeben werden. Damit wurde die vorgesehene Zusammenführung des Bioreaktors mit dem ausgewählten Mikroskop umgesetzt und experimentelle Anfärbeuntersuchungen wurden ermöglicht.

2.1.8 Software (AP 5)

Zielsetzung des AP

Dieses Arbeitspaket wurde verantwortlich von Ray und ZKW durchgeführt. Bosch sollte bei der geplanten Implementierung von IoT-Schnittstellen unterstützen und hierbei insbesondere seine Kompetenzen bezüglich IoT-Systemstandards einbringen.

Resümee

Nach eingehender Diskussion wurde von den Verbundpartnern entschieden, auf die Entwicklung von IoT-Schnittstellen zwischen Software, Lichtblattemikroskop und Tumorbioreaktor zu verzichten. Der erforderliche Entwicklungsaufwand hätte in keinem Verhältnis zum Nutzen für das Gesamtvorhaben gestanden.

2.1.9 Gesamtfunktionsmuster (AP 6)

Zielsetzung des AP

Das Ziel dieses von allen Projektpartnern durchzuführenden Arbeitspakets war die Zusammenführung der im Verbundprojekt entwickelten Hardware- und Software-Komponenten zu einem Gesamtfunktionsmuster und die experimentelle Evaluierung unter Verwendung von virus-induziertem HCC-Tumorgewebe.

Arbeiten und Ergebnisse des AP

Für die Umsetzung des Arbeitspakets war folgende Untergliederung vorgesehen:

AP 6.1 Schrittweise Zusammenführung von Tumorbioreaktor (Bosch), Imaging-Einheit (ZKW) und Steuerungs-/Auswertungssoftware (Ray).

AP 6.2 Testung des entwickelten Tumorbioreaktors mit Medikamenten und HCC PDX Tumorgewebeschnitten (Bosch, IKP).

AP 6.3 Experimentelle Evaluierung eines Gesamtfunktionsmusters mit virusinduziertem Leberkrebsgewebe (ZKW, Bosch, IKP, Ray).

Um die technologische Zusammenführung des entwickelten Tumorbioreaktors mit dem bei ZKW installierten Lichtblattemikroskop zu ermöglichen, wurde in AP 6.1 ein Funktionsmuster des Tumorbioreaktorsystems von Bosch realisiert und an ZKW transferiert. Der Bioreaktor und die Imaging-Einheit konnten durch eine geeignete Modifikation des Mikroskopsystems erfolgreich kombiniert werden. Dies erlaubte im ZKW-Labor dann experimentelle Evaluierungen der Multiplex-Anfärbung und der vierdimensionalen

mikroskopischen Bildgebung von Tumorgewebeschnitten mit dem aufgebauten System. Es erfolgte auch eine iterative Weiterentwicklung des Systems und umfasste u.a. eine Anpassung der CO₂-Gasversorgung und eine Erweiterung der fluidischen Peripherie seitens Bosch. Im Ergebnis wurde somit in AP 6.1 ein funktionales System für die Kultivierung, Multiplex-Anfärbung und mikroskopische Bildgebung von bis zu neun Tumorgewebeschnitten realisiert.

Die in AP 6.2 geplante Evaluierung des entwickelten Tumorbioraktorsystems mit Medikamenten und HCC PDX Tumorgewebeschnitten ist in Kooperation von Bosch und IKP erfolgt. Hierfür wurde ein Funktionsmuster des Tumorbioraktorsystems realisiert und im Bosch-Labor eingesetzt. Für die experimentelle Medikamentenbehandlung wurde nach einer Literaturrecherche das Medikament Doxorubicin ausgewählt und mit einer Konzentration von 8 µM im Kulturmedium gelöst. Die Behandlungsexperimente erfolgten unter Verwendung von Tumorgewebeschnitten mit einer Dicke von 150 µm, die aus viablen HCC PDX Tumorgewebeproben hergestellt wurden. Die experimentellen Untersuchungen erfolgten unter Verwendung des Tumorbioraktorsystems und zum Vergleich auch mittels des Standardverfahrens mit Zellkultureinsätzen in Wellplatten. Zur Viabilitätsbestimmung der behandelten und unbehandelten Tumorgewebeschnitte wurden die entwickelten Protokolle zur ATP- und LDH-Messung eingesetzt. Die über drei Tage durchgeführten Experimente zeigten eine durch das Krebsmedikament ausgelöste Reduzierung der Viabilität der behandelten Tumorgewebeschnitte (siehe Abbildung 5). Die experimentellen Ergebnisse der Medikamentenbehandlung waren für den Tumorbioraktor und das Standardverfahren vergleichbar und standen im Einklang mit der wissenschaftlichen Literatur. Somit konnte in AP 6.2 ein erfolgreicher experimenteller Machbarkeitsnachweis für funktionale Medikamententests mit Tumorgewebeschnitten und dem entwickelten Tumorbioraktorsystem erbracht werden.

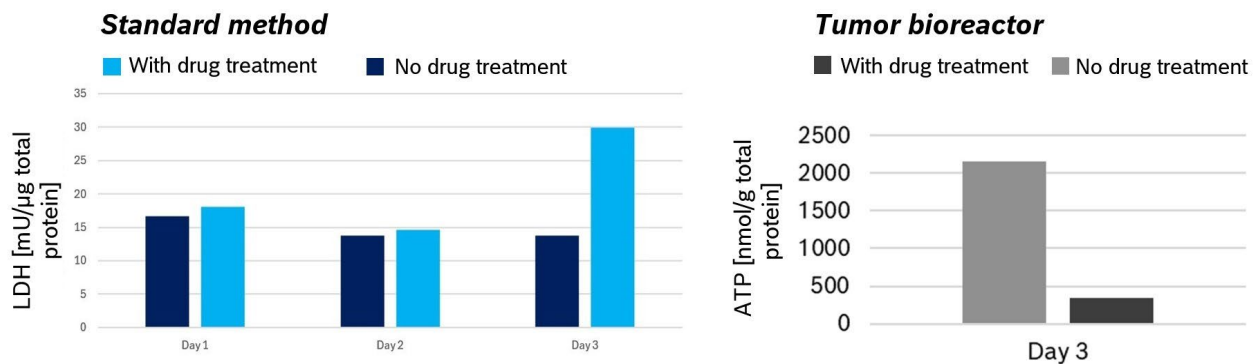


Abbildung 5: Experimentelle Ergebnisse der Medikamentenbehandlung von HCC PDX-Tumorgewebeschnitten (150 µm) mit Doxorubicin (8 µM) über drei Tage. Verwendung von Standardmethode (links) bzw. Tumorbioraktor (rechts) und Viabilitätsbestimmung der behandelten/unbehandelten Gewebeschnitte mittels LDH- bzw. ATP-Messungen.

Resümee

Im Rahmen des Arbeitspakets konnte ein funktionales System bestehend aus dem Tumorbioreaktor und der Imaging-Einheit realisiert werden, das die Kultivierung, Multiplex-Anfärbung und mikroskopische 4D-Bildgebung von Tumorgewebeschnitten ermöglichte.

Mit dem entwickelten Tumorbioreaktor wurde eine Medikamentenbehandlung von HCC PDX-Tumorgewebeschnitten durchgeführt und so ein experimenteller Machbarkeitsnachweis für diese Funktionalität des Tumorbioreaktors erbracht.

Nach eingehender Diskussion haben die Verbundpartner entschieden, dass die initial geplante Evaluierung eines Gesamtfunktionsmusters mit virusinduziertem Leberkrebsgewebe u.a. aufgrund der zu erfüllenden Biosicherheitsanforderungen nicht mehr innerhalb der Laufzeit des Gesamtvorhabens umgesetzt werden konnte.

2.2 Verwertung

Im Anschluss an das vom BMFTR geförderte Verbundprojekt werden die Projektpartner betrachten, wie die erzielten FuE-Ergebnisse in geeigneter Weise genutzt werden können. Die Ergebnisse könnten als Ausgangsbasis für weitere umzusetzende Entwicklungsphasen verwendet werden, mit der Zielsetzung die Bildauswertesoftware (Ray), die Bioassays (ZKW), den Tumorbioreaktor (Bosch) und die 4D-optofluidische-Plattform zur Wirkstofftestung für Forschungsanwendungen zu produktisieren. Des Weiteren könnten wissenschaftliche Ergebnisse in Forschung und Lehre transferiert werden (IKP).

Von der Robert Bosch GmbH wird eine potenzielle Produktisierung des Tumorbioreaktors geprüft. Im Falle einer positiven Bewertung könnten erzielte Ergebnisse an die Bosch-Geschäftseinheit Bosch Healthcare Solutions übergeben werden, gefolgt von einer Vorentwicklungsphase von circa zwei Jahren und einer etwa dreijährigen Produktentwicklungsphase. Der Tumorbioreaktor könnte zu einem Research Use Only-Gerät bzw. einer Systemkomponente weiterentwickelt werden. Als mögliche Anwender könnten Forschungseinrichtungen, Pharmaunternehmen und Contract research organisations adressiert werden. Vielversprechende und dynamische Marktentwicklungen werden seitens Bosch sowohl bei der initial betrachteten klinischen Anwendung in der Onkologie und personalisierten Medizin als auch bei der präklinischen Evaluierung von neuartigen Medikamenten und Therapieoptionen gesehen. Es ergeben sich dabei interessante Ansätze für weiterführende FuE-Arbeiten. So ist eine Verwendbarkeit der entwickelten Bioreaktortechnologie für verschiedene Gewebearten möglich. Zudem eröffnet der Tumorbioreaktor innovative Anwendungsmöglichkeiten im Bereich der Toxizitätsprüfung von Medikamenten und der Standardisierung von New approach methodologies, um z.B. Tierversuche zu ersetzen.

2.3 Fortschritte und Ergebnisse Dritter

Im Rahmen des Teilvorhabens zur Entwicklung des Tumorbioreaktorsystems erfolgte seitens Bosch eine kontinuierliche Markt- und Technologiebeobachtung. Nach aktuellem Stand ist kein Tumorbioreaktorsystem auf dem Markt verfügbar, das die Kultivierung, Multiplex-Anfärbung und Medikamentenbehandlung von viablen Tumorgewebeschnitten integriert und automatisiert ermöglicht. Die im Teilvorhaben realisierte technologische Lösung stellt daher weiterhin eine Innovation mit Alleinstellungsmerkmal dar.

3 Anhang

Veröffentlichungen

Neben dem vorliegenden öffentlich zugänglichen Schlussbericht wurden Ergebnisse des Verbundprojekts „photiomics“ und des Teilvorhabens der Robert Bosch GmbH zur Entwicklung des Tumorbioreaktorsystems in folgenden Beiträgen veröffentlicht:

- Bosch Research Blog Post „Treating cancer with personalized medication“ veröffentlicht am 31.05.2023 und auf der Bosch-Website <https://www.bosch.com/stories/personalized-drug-treatment/> frei zugänglich. Der Bosch Research Blog Post erläutert die seit 2018 laufende Bosch-Forschungsaktivität “Cells-on-chip technology to enable personalized cancer treatment“ mit dem darin enthaltenen und in 07/2022 gestarteten Verbundprojekt „photiomics“. Der Post wurde seitens der Robert Bosch GmbH erstellt und mit den Verbundpartnern inhaltlich abgestimmt.
- Poster bei BMBF-Statusseminar „Photonik in den Lebenswissenschaften“, das am 14.03.2024 im Langenbeck-Virchow-Haus in Berlin stattfand. Das Poster wurde von den Verbundpartnern erstellt und erläutert den damals aktuellen Arbeitsstand des geförderten Gesamtvorhabens „4D-Optofluidische-Plattform zur Wirkstofftestung am Beispiel des virusinduzierten Leberkrebses (photiomics)“.
- Bosch Research News „photiomics: Personalisierte Krebsbehandlung im Fokus“ veröffentlicht am 02.10.2024 und auf der Bosch-Website <https://www.bosch.com/de/forschung/aktuelles/oeffentlich-gefoerdertes-projekt-photiomics/> frei zugänglich. Der Bosch Research News-Beitrag erläutert das Verbundprojekt „photiomics“ und das am 25.09.2024 stattgefunden Konsortialtreffen. Der Beitrag wurde seitens der Robert Bosch GmbH erstellt und mit den Verbundpartnern inhaltlich abgestimmt.
- Bosch Research Story „Vom Tumor zur Therapie“ veröffentlicht am 11.11.2025 und auf der Bosch-Website <https://www.bosch.com/de/stories/photiomics-personalisierte-krebstherapie/> frei zugänglich. Die Bosch Research Story ist eine Reportage und erläutert das Verbundprojekt „photiomics“ mit Fokus auf die von Bosch durchgeführten FuE-Arbeiten (insbesondere den realisierten Tumorbioreaktor). Die Bosch Research Story wurde seitens der Robert Bosch GmbH erstellt und mit den Verbundpartnern inhaltlich abgestimmt.