

Teil II – Eingehende Darstellung

Verwendung der Zuwendung und Ergebnisse

Das übergeordnete Ziel der Sondierungsphase von LyoThroReg war zu evaluieren, wie das zukünftige Produkt L-HPL anwendungsorientiert produziert und auf dem Markt angeboten werden kann. Dazu hatten wir folgende Teilziele formuliert:

- (1) Finale Definition und iterative Schärfung des Produktes sowie Analyse bzw. Prüfung der Machbarkeit (I) der Herstellung HPL aus TK und (II) der Lyophilisierung von HPL (L-HPL) in Eigenregie oder Lizenzvergabe an Dritte
- (2) Durchführung einer Analyse der Markt- und Konkurrenzsituation
- (3) Analyse der Schutzrechtssituation (inkl. FtO) und Erarbeitung Schutzrechtsstrategie
- (4) Erarbeitung einer Umsetzungsstrategie für die attraktivste Verwertungsoption

Im Folgenden sind die wesentlichen Ergebnisse zu jedem Teilziel zusammengefasst.

Die Herstellung von HPL aus verfallenen TK unter Produktionsbedingungen sowie die Lyophilisierung des so produzierten HPL wurden optimiert. Die Erstellung von SOPs gewährleistet eine chargenkonsistente Herstellung des Produkts. In vergleichenden Analysen zur Produktqualität von n=6 Chargen konnte gezeigt werden, dass die Konzentration der für die Kultur mesenchymaler Zellen relevanten Wachstumsfaktoren durch die Lyophilisierung von HPL nicht beeinträchtigt wird. Darüber hinaus wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Proliferationskapazität und des Differenzierungspotentials von mesenchymalen Stammzellen festgestellt, wenn diese in Medium mit HPL oder L-HPL kultiviert wurden. Diese Ergebnisse wurden in einer wissenschaftlichen Publikation veröffentlicht [1]. Des Weiteren wurden die wachstumsfördernden Effekte von L-HPL auch auf anderen humanen Primärzellen bestätigt. So war die Zellausbeute von humanen Chondrozyten, welche aus Knorpel von n=6 Spendern isoliert wurden, signifikant höher, wenn diese in L-HPL statt in FCS kultiviert wurden. Weiterhin zeigten diese Zellen ein gesteigertes Potential hyalinen Knorpel zu bilden und ein eher anti-inflammatorisches Zytokinprofil. Beides sind wichtige Eigenschaften hinsichtlich eines möglichen Einsatzes solcher Zellen in regenerativen Therapien in der Orthopädie.

Mit den Gegebenheiten vor Ort wurde die Machbarkeit der L-HPL Produktion in Eigenregie bestätigt. Es wurde sich gegen eine Lizenzvergabe an Dritte entschieden und stattdessen ein EFRE-Antrag für die Beschaffung einer größeren GMP-fähigen Lyophilisierungsanlage erstellt der bereits bewilligt wurde.

In Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Betriebswirtschaftslehre und Gesundheitsmanagement der Universität Greifswald wurde eine Markt- und Bedarfsanalyse hinsichtlich der Nutzung von tierischen Zellkulturmediumszusätzen und möglichen Alternativen durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden deutschlandweit 57 universitäre und außeruniversitäre Einrichtungen im Bereich der lebenswissenschaftlichen Forschung identifiziert und Fragebögen für beide Einrichtungsformen entwickelt. Im Fragebogen wurden folgende Punkte adressiert: Verwendung von Zellkulturmediumszusätzen, Verbrauch von FCS, Kenntnisse über alternative Mediumszusätze sowie Vorteile und Bedenken hinsichtlich alternativer Mediumszusätze. Die wichtigsten Erkenntnisse der Marktanalyse waren folgende:

- FCS ist der aktuelle Goldstandard unter Zellkulturmediumszusätzen, der in allen befragten Einrichtungen zum Einsatz kommt. Als Approximation für den deutschlandweiten FCS-Bedarf an universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen ergeben sich auf Basis der Befragungen ca. 150.000 L/Jahr.
- Kenntnisse über nicht-tierische FCS-Alternativen wie z.B. HPL sind nur begrenzt vorhanden. Daher ist es ein wichtiges Ziel, eine breitere Bekanntheit von alternativen Zellkulturmediumszusätzen zu erreichen.
- Insbesondere ethische Beweggründe, eine verbesserte Reproduzierbarkeit und Nachhaltigkeitsaspekte werden als Vorteile nicht-tierischer Mediumszusätze gesehen.
- Trotz dieser anerkannten Vorteile und der generellen Bereitschaft alternative Mediumszusätze einzusetzen, sind die etablierten Verfahren mit FCS und Sorge vor höheren Kosten das Haupthindernis für einen Einsatz von nicht-tierischen Zusätzen.

Auf Basis dieser Erkenntnisse haben wir eine Kostenanalyse der Herstellung von L-HPL durchgeführt. Bei einer Chargenproduktion von 3 Chargen/Tag durch eine technische Vollzeitkraft (ca. 600 Chargen von je 1L pro Jahr) resultieren Produktionskosten von ca. 670 €. Zum Vergleich, gegenwärtig liegen die Marktpreise für HPL je nach angebotener Qualität (non-GMP, GMP, pathogeninaktiviert) zwischen 3000–5000 €/Liter. Auch nach Berücksichtigung zusätzlicher Kosten für Qualitätskontrollen und Vermarktung die momentan noch ermittelt werden, sind wir zuversichtlich unser Produkt zu konkurrenzfähigen Preisen anbieten zu können.

Basierend auf allen wissenschaftlichen und betriebswirtschaftlichen Erkenntnissen die in der Sondierungsphase gesammelt wurden haben wir uns für die anschließende GoBio Machbarkeitsphase beworben und diese auch bewilligt bekommen. Diese weitere Förderung ermöglicht es uns, die Verwertungsoptionen für unser Produkt zu evaluieren. Die Möglichkeit einer Ausgründung am Ende der Förderphase wird angestrebt.

Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Basierend auf der Finanzplanung war die wichtigste Position der Zuwendung die Einstellung einer wissenschaftlichen Mitarbeiterin, die das Vorhaben in Zusammenarbeit mit der Projektleitung in allen APs wesentlich vorangetrieben hat.

Unter dem Punkt Vergabe an Dritte war die Beratung durch einen Experten der Betriebswirtschaft geplant. Diese Zusammenarbeit konnten wir durch die Kollaboration mit dem Lehrstuhl für Betriebswirtschaftslehre und Gesundheitsmanagement ohne Kosten etablieren. Nach Rücksprache mit dem Projektträger wurde unter diesem Punkt die Beauftragung des Patentbüros zur FtO-Analyse sowie ein Auftrag zur Proteom-Analyse zur detaillierten Produktcharakterisierung verbucht.

Als Sach- und Verbrauchsmittel wurden Ausgaben für Labormaterial zur Prozessentwicklung, Produktionsoptimierung und Qualitätskontrolle verbucht.

Die beantragten Reisekosten wurden für themenbezogene Tagungen, die GoBio Gründungsgespräche sowie einen Besuch bei einem Hersteller von Gefriertrocknungsanlagen verwendet.

Die beantragten Publikationskosten wurden für die Veröffentlichung der Ergebnisse in einem Open Access Journal verwendet.

Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Während der Projektlaufzeit haben wir Rückmeldungen und Interessensbekundungen zu L-HPL sowohl aus akademischen Forschungsgruppen als auch aus der Industrie von Herstellern zellbasierter Therapien erhalten. Im Rahmen der Marktanalyse haben wir Feedback von Forschungsinstitutionen deutschlandweit eingeholt, die die Nachfrage für ein Produkt wie L-HPL verdeutlichen haben. Das Interesse für plättchenbasierte Mediumszusätze als FCS-Ersatz ist weit verbreitet und ein Produkt wie L-HPL mit besserer Lagerstabilität und vielseitiger Anwendbarkeit gibt es nicht auf dem Markt.

Des Weiteren wurde die Relevanz der geleisteten Arbeit in zwei Ideenwettbewerben ausgezeichnet, zunächst mit dem 3. Platz beim lokalen Ideenwettbewerb Unique in Greifswald und darauffolgend mit dem 1. Platz im landesweiten Ideenwettbewerb Inspired für Mecklenburg-Vorpommern.

Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens

Die Anwendung von plättchenbasierten Mediumszusätzen in Zellkulturen hat in den letzten Jahren zunehmend an Interesse gewonnen. Nichtsdestotrotz gibt es nur wenige Berichte zur Verwendung von lyophilisiertem HPL. Während der Durchführung des Vorhabens ist eine Publikation erschienen, in der lyophilisiertes HPL erfolgreich für die Expansion und Differenzierung von MSCs aus Nabelschnurblut verwendet wurde [2]. Ein systematischer direkter Vergleich von HPL und L-HPL hinsichtlich Qualität und Anwendung in MSC Zellkulturen fehlte allerdings in bisherigen Publikationen zu diesem Thema.

Erfolgte Veröffentlichung des Ergebnisses

Die Ergebnisse der Produktionsoptimierung, Qualitätskontrolle und Anwendbarkeit des L-HPL wurden in *Frontiers in Cell and Developmental Biology* als Teil der Research Topic „The Role of Platelet Derivatives in Regenerative Medicine“ veröffentlicht [1]. Zusätzlich wurden die Ergebnisse auf folgenden Kongressen präsentiert:

Als Vortrag auf dem 38th International Congress of the International Society of Blood Transfusion (ISBT), Barcelona 23.- 27. Juni 2024 [3], sowie

Als Poster auf der 57. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, 11.- 13. September 2024, PA06-L04 [4].

Literatur

1. Wendland, K., et al., *Lyophilized human platelet lysate: manufacturing, quality control, and application*. *Front Cell Dev Biol*, 2025. **13**: p. 1513444.
2. Marino, L.S., T.G. Nithya, and A. Julius, *Lyophilized human platelet lysate as a supplementation in the culture of umbilical cord derived mesenchymal stem cells*. *Tissue Cell*, 2023. **82**: p. 102092.
3. *Abstract*. *Vox Sanguinis*, 2024. **119**(S1): p. 7-596.
4. *58. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI). 17.–19. September 2025, Mannheim: Abstracts*. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 2025. **52**(Suppl. 1): p. 3-88.

Links

Unique Ideenwettbewerb: <https://unique.uni-greifswald.de/hall-of-fame-2/2024-2/>

Inspired Ideenwettbewerb: <https://ideenwettbewerb-mv.de/rueckblick/praemierung-2024>