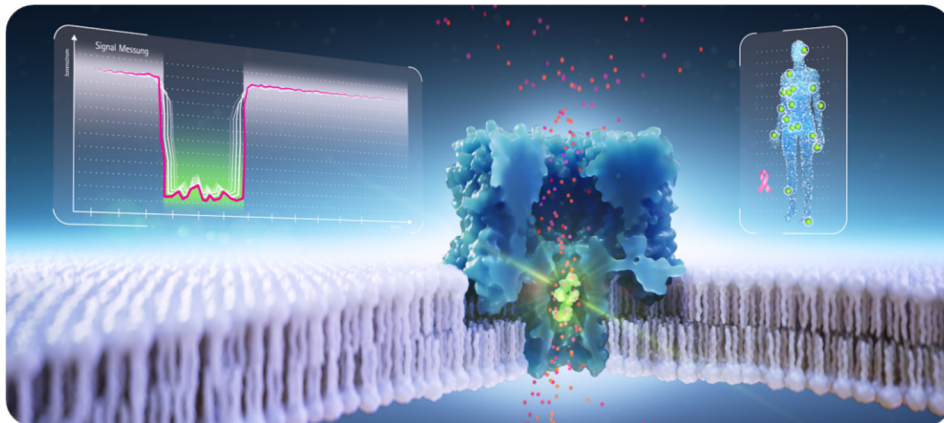
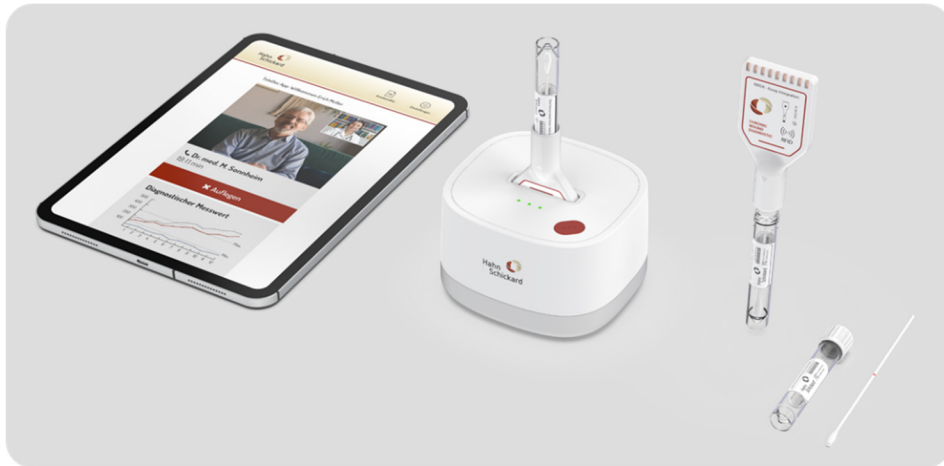




Kurzbericht zum Projekt

TechPat nano - Neue Technologien für Patient*innen - Translationale Plattform für die Nanosensor-basierte medizinische Diagnostik



1. Projektziele

Das Vorhaben TechPat nano strebte an, technologische Innovationen auf der Nanoskala für Patient*innen nutzbar zu machen. Durch eine konsequent fortgeführte Miniaturisierung und Integration diagnostischer Systeme sollten komplexe Analysen vereinfacht und zunehmend für Heimanwendungen zugänglich gemacht werden.

Molekulardiagnostische Schnelltests für Infektionskrankheiten, aber auch therapiebegleitende Diagnostik, beispielsweise nach Transplantationen oder bei Krebserkrankungen, sollen zukünftig vor Ort ermöglicht werden. Da das Ergebnis der Analyse schnell vorliegt, kann die Therapie individuell an die Bedürfnisse der Patient*innen angepasst und kontinuierlich optimiert werden. Die Patient*innenversorgung im häuslichen Bereich kann über telemedizinische ärztliche Angebote durch die zielgerichtete Auswahl und Dosierung von Wirkstoffen wie Antibiotika oder Immunsuppressiva verbessert werden. Dieses verstärkte Ineinandergreifen von Diagnostik und Therapie, die sogenannte „Theragnostik“, ermöglicht eine personalisierte Medizin mit signifikant erhöhten Überlebenschancen der Patient*innen, verringerten Nebenwirkungen und geringeren Behandlungskosten.

2. Beteiligte Partner

Projektlaufzeit	29.05.2020 – 31.10.2022
Projektpartner	Hahn-Schickard-Institut für Mikroanalysesysteme Universität Freiburg, Physiologisches Institut Hahn-Schickard-Institut für Mikro- und Informationstechnik Hahn-Schickard-Institut für Mikroaufbautechnik Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut an der Universität Tübingen Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Meßtechnik an der Universität Ulm Hochschule Furtwangen, Fakultät Medical and Life Sciences
Klinische Partner und Unterauftragnehmer	Universitätsklinik Tübingen, Allgemeine Chirurgie Uniklinik Freiburg, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Koordinierungsstelle Telemedizin Baden-Württemberg (KTBW) Ionera Technologies XFAB WILDDDESIGN
Projektbegleitender Ausschuss der Industrie	Biomers.net, Bioron, Biotecon Diagnostics, IDEX/thinXXS, Ingenieurbüro Peter Wurster, Ionera Technologies, LRE Medical, Lysando, Mast Diagnostica, Nanion Technologies, Roche Diagnostics, Salion, Testo, WILDDDESIGN, XFAB

3. Erzielte Ergebnisse

Im Projekt TechPat nano wurden Nanotechnologien vorangetrieben und für medizinische Anwendungen erschlossen. Zum einen kann komplexe Analytik durch die Auflösung der Nanoporen-Technologie vereinfacht werden, zum anderen werden durch eine einfach zu bedienende Diagnostikplattform die Vorteile von molekularen, amplifikationsbasierten Nachweisverfahren wie PCR mit denen von Schnelltests vereint. Die Struktur des Vorhabens basierte dabei auf zwei Säulen:

TRANSLATIONALE BEGLEITFORSCHUNG

Die KTBW begleitete das Projekt TechPat nano mit dem Ziel neue Technologien aus Baden-Württemberg zielgerichtet und zeitnah zu Patient*innen zu bringen und zukünftige diagnostische Bedarfe der Patient*innen zu identifizieren, insbesondere vor dem Hintergrund der zunehmenden Digitalisierung in der Medizin. Auf Basis der klinischen/medizinischen Bedarfe und technologischen Alleinstellungsmerkmale konnten realistische Anwendungsszenarien u.a. über Stakeholder-Matchmaking Interviews abgeleitet werden. Dabei wurden für die mobile Diagnostikplattform die Lebensmittel-Diagnostik, die Differenzierung respiratorischer viraler Infekte und insbesondere die chronische Wundversorgung herausgearbeitet. Auf letztere richtete sich der Hauptfokus im weiteren Projektverlauf. Für den Nanoporen-Biosensor wurden die Anwendungsfälle chronische Niereninsuffizienz, Nieren-Transplant-Versagen und Tumor-Diagnostik (Glioma, Blasenkrebs) identifiziert. Die Information von Bürger*innen sowie von medizinischen Fachkräften über die technologischen Entwicklungen und Potenziale zu TechPat nano erfolgte insbesondere durch die Präsentation der Ergebnisse im Rahmen der Wanderausstellung GEMEINSAM FÜR GESÜNDER des Forums Gesundheitsstandort BW sowie weitere Auftritte des Digital Health Trucks der KTBW in ganz Baden-Württemberg.

Für die TECHNOLOGISCHE SYSTEMENTWICKLUNG wurden Schlüsseltechnologien aus Baden-Württemberg genutzt, um die nächste Generation der patient*innennahen Diagnostik vorzubereiten und zu demonstrieren:

1. einem miniaturisierten Screening-Test zur Bestimmung von Infektionserregern, der patient*innennah und mobil als Handheld-Gerät anwendbar ist (**mobile Diagnostikplattform**).

Im Rahmen des Vorhabens wurde ein einfach zu bedienender mikrofluidischer Chip inklusive Teststand, ASIC-Potentiostat und den notwendigen elektronischen Hard- und Software-Komponenten als Labormuster etabliert. Sämtliche Analyseschritte, von der Probenvorbereitung bis zur isothermen Amplifikation der Ziel-DNA zum Nachweis von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) können vollautomatisiert durchgeführt werden. Die hierfür benötigten Reagenzien werden im Fluidikchip vorgelagert. Das neu entwickelte *liquid handling* erfolgt thermopneumatisch und wird mittels kapillaren Durchbruchmikroventilen passiv reguliert. Darüber hinaus erfolgt die Rehydratisierung der Reagenzien ohne aktive Mischer, wodurch der gesamte Chip ohne aktive Steuerelemente

betrieben werden kann. Hierdurch ist das Chipdesign flexibel und kann in ein miniaturisiertes Analysegerät integriert werden. Durch die passive Regulierung der Flüssigkeit und die Kombination mit einem kommerziellen Probenröhrchen konnte die Komplexität des Systems minimiert sowie die *hands-on time* auf wenige Sekunden reduziert werden, was viele aktuell kommerziell erhältliche Point-of-Care-Systeme übertrifft. Zur vollständigen Systemintegration und Validierung des Demonstrators anhand von gesammelten klinischen Proben wird die Robustheit der Temperaturkontrolle weiter optimiert. Das im Rahmen des Vorhabens entwickelte System zur elektrochemischen Analytdetektion ermöglicht die Erschließung molekularer Diagnostik im Homecare-Bereich und für telemedizinische Anwendungen.

2. einem therapiebegleitenden, nicht-invasiven Monitoring-Test für kleine Moleküle und Peptid-Biomarker, der z.B. zur Verlaufskontrolle bei chronischen Nierenleiden oder zur Vorhersage von Abstoßungsreaktionen bei Nierentransplantation genutzt werden kann (**Nanoporen-Biosensor**).

Der hier entwickelte Monitoring-Test beruht auf der Interaktion von einzelnen Analyt-Molekülen mit nanoskaligen Aperturen. Letztere werden dabei entweder durch biologische Poren-bildende Proteine, sog. Nanoporen, oder Festkörpernanoporen, kleinste Öffnungen in dielektrischen Materialien realisiert. Im Rahmen des Projektes wurden hierzu erstmals in Deutschland Verfahren zur Erzeugung freistehender dielektrischer Membranen von geeigneter Qualität entwickelt, in welche erfolgreich mittels Elektronenstrahltechnologie oder neuartigen Verfahren wie Laserinduktion, Nanoporen eingebracht wurden.

Die im Rahmen des Projektes geleistete Entwicklung eines neuartigen ASIC/CMOS Verstärkers kombiniert mit genetisch modifizierten biologischen Nanoporen ermöglichte elektrophysiologische Messungen mit konkurrenzloser Auflösung und setzte international neue Maßstäbe. Hierdurch konnte sowohl *in-vitro* die Detektion von β -Mikroglobulin, wie auch Kynurenin-derivaten, beides Biomarker für Nierenversagen, in physiologisch relevanten Konzentrationen gezeigt werden. Dazu wurde ein fluoreszierendes Kynurenin-Derivat synthetisiert, dessen Antikörperbindungseigenschaften erfolgreich nachgewiesen werden konnten und das zur weiteren Testung an den Nanoporen genutzt wurde. Der Nachweis einzelner freier Nukleotide und RedOx-Cofaktoren auf Basis der biologischen Nanoporen wurde ebenfalls gezeigt, wie auch die Unterscheidung klinisch relevanter posttranslationaler Modifikationen an massegleichen humanen Histonproteinen. Letzteres stellt ein Alleinstellungsmerkmal der Nanoporentechologie dar und öffnet neue Wege in der klinischen Diagnostik.

Die im Projekt erarbeiteten Inhalte wurden dem wissenschaftlichen Fachpublikum, Unternehmen als auch der breiten Öffentlichkeit in Vorträgen, Postern, Publikationen und mobilen Erlebnisformaten vorgestellt. Die Nachhaltigkeit der Forschungsaktivitäten wurde durch Anschlussprojekte sichergestellt. Hierbei ist insbesondere das vom BMBF geförderte Zukunftscluster „Nanoporentechologie für die molekulare Diagnostik der Zukunft – nanodiag BW“ (www.nanodiag.de) zu nennen, in welchem die Arbeiten aus TechPat nano weiter vorgetrieben werden.