

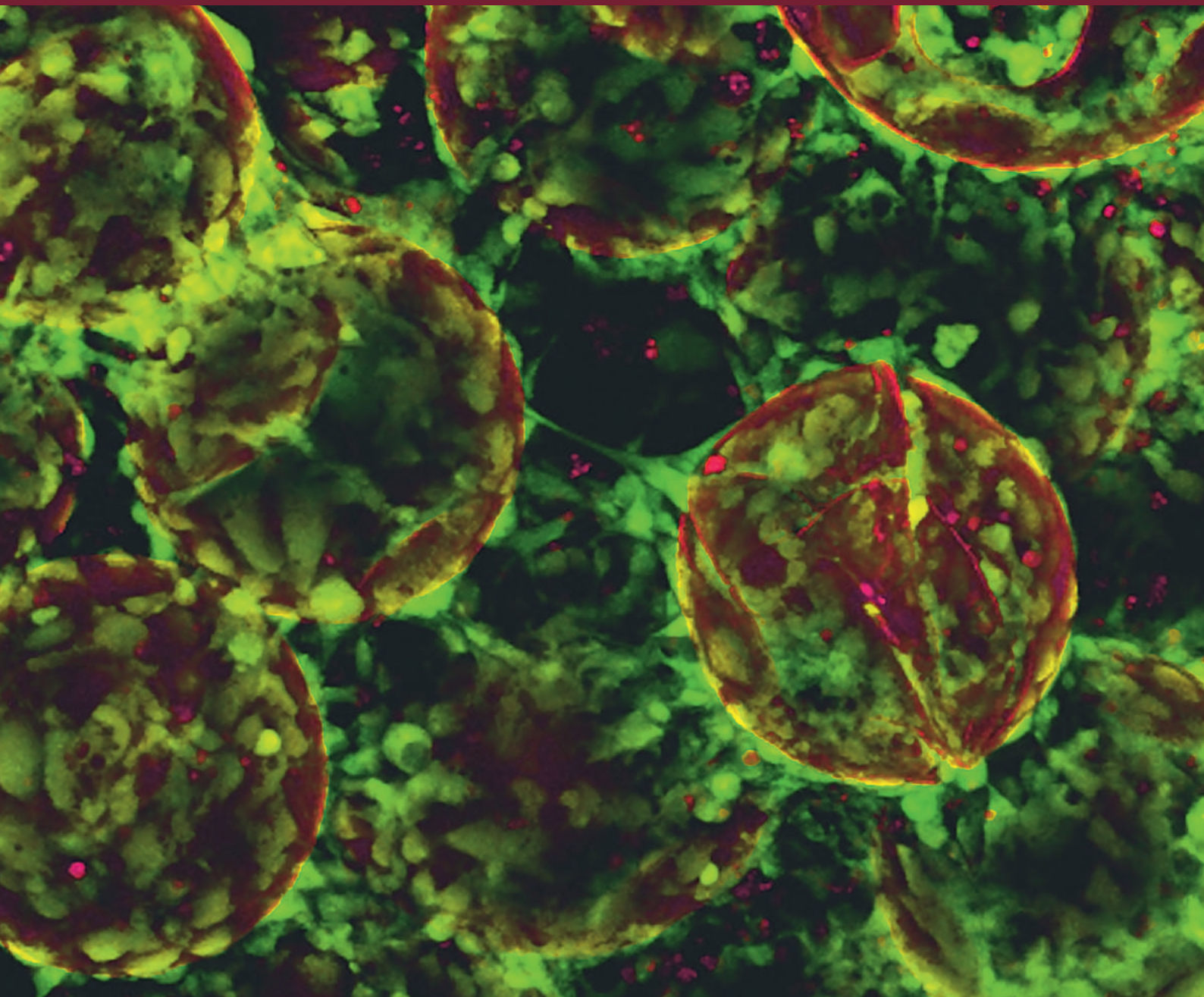


# Fraunhofer

IBMT

INSTITUT FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNIK

## **MEDIZINISCHE BIOTECHNOLOGIE** **MEDICAL BIOTECHNOLOGY**



*Humane induziert pluripotente Stammzellen (grün)  
auf Mikrocarriern.*

*Human induced pluripotent stem cells (green)  
on microcarriers.*

## (Haupt-)Abteilungen und Arbeitsgruppen / (Main) Departments and Working Groups

### Medizinische Biotechnologie / Medical Biotechnology



Prof. Dr. Hagen von Briesen  
+49 (0) 6897/9071-286  
hagen.briesen@ibmt.fraunhofer.de

**Prüflaboratorium & Einrichtungen unter  
QM-Systemen & Qualitätssicherung**  
Test Facility under  
QM Systems & Quality Assurance

Prof. Dr. Hagen von Briesen  
+49 (0) 6897/9071-286  
hagen.briesen@ibmt.fraunhofer.de

### Kryo- & Stammzelltechnologie / Cryo & Stem Cell Technology



Dr. Julia Neubauer  
+49 (0) 6897/9071-258  
julia.neubauer@ibmt.fraunhofer.de

### Bioprozesse & Bioanalytik / Bioprocessing & Bioanalytics



Dr. Sylvia Wagner  
+49 (0) 6897/9071-274  
sylvia.wagner@ibmt.fraunhofer.de

**Pluripotenz & Regeneration**  
Pluripotency & Regeneration

Dr. Luca Gentile  
+49 (0) 6897/9071-270  
luca.gentile@ibmt.fraunhofer.de

**Kryobiotechnologie**  
Cryobiotechnology

Dr. Ina Meiser  
+49 (0) 6897/9071-166  
ina.meiser@ibmt.fraunhofer.de

**Biomonitoring & Biobanken**  
Biomonitoring & Biobanks

Dr. Dominik Lermen  
+49 (0) 6897/9071-251  
dominik.lermen@ibmt.fraunhofer.de

**Präklinische Nanomedizin**  
Preclinical Nanomedicine

Dr. Nadine Wilhelm  
+49 (0) 6897/9071-279  
nadine.wilhelm@ibmt.fraunhofer.de

**Biomedizinische Optik**  
Biomedical Optics

Dr. Frank Stracke  
+49 (0) 6897/9071-296  
frank.stracke@ibmt.fraunhofer.de

**Zelluläre Bioprozesse**  
Cellular Bioprocessing

Dr. Anja Germann  
+49 (0) 6897/9071-730  
anja.germann@ibmt.fraunhofer.de

**Nanotoxikologie**  
Nanotoxicology

Dr. Yvonne Lydia Kohl  
+49 (0) 6897/9071-256  
yvonne.kohl@ibmt.fraunhofer.de

**Automatisierungsprozesse**  
Automation Processes

Dr. Anja Germann  
+49 (0) 6897/9071-730  
anja.germann@ibmt.fraunhofer.de

---

# **MEDIZINISCHE BIOTECHNOLOGIE**

## **MEDICAL BIOTECHNOLOGY**

---

**Kryo- & Stammzelltechnologie**

**Cryo & Stem Cell Technology**

**Bioprozesse & Bioanalytik**

**Bioprocessing & Bioanalytics**

**Prüflaboratorium und Einrichtungen unter  
QM-Systemen & Qualitätssicherung**

**Test Facility under QM Systems &  
Quality Assurance**

---

Optimierte, standardisierte Zellkulturtechniken und die darauf aufbauenden analytischen Messverfahren müssen bei der rasanten biotechnologischen Entwicklung von zukunftsorientierten, therapeutischen Konzepten Schritt halten. Die Hauptabteilung Medizinische Biotechnologie entwickelt innovative Zellkultursysteme und Testverfahren für die verschiedenen Bereiche der Stammzellforschung und Nanobiotechnologie. Im Bereich der Stammzellen steht heute die Verfügbarkeit des Materials in gleichbleibender Qualität im Vordergrund. Hierzu entwickeln wir robotische Plattformen, um die Effizienz und Reproduzierbarkeit der Kultivierungsprozesse zu optimieren.

Ein weiterer Schwerpunkt besteht in der Entwicklung und Testung neuer Applikationssysteme, die vor allem biologische Barrieren wie z. B. die Blut-Hirn-Schranke oder die gastrointestinale Barriere überwinden helfen sollen. In Transport- und Freisetzungsforschungen werden Nanopartikel getestet, die zuvor mit Medikamenten beladen wurden und auf deren Oberfläche sich Ankermoleküle befinden, die bestimmte Strukturen an der Barriere erkennen, um Wirkstoffe gezielt an den Wirkort zu transportieren. Hierfür werden in der Hauptabteilung darüber hinaus geeignete Barriere-Modelle entwickelt. Auch kommen neu entwickelte Zellkultursysteme und Testverfahren im Bereich der Nanotoxikologie zum Einsatz. Die Entwicklung dieser neuartigen Transportmethoden für Medikamente sowie die Untersuchung der Chancen und Risiken von Nanopartikeln werden im Rahmen verschiedener nationaler und internationaler Verbundprojekte gefördert.

Die Hauptabteilung entwickelt außerdem zukunftsweisende Plattformen zum Sammeln, Präparieren, Konservieren und zur Verteilung von Bioreagenzien und klinischen Proben für weltweite Netzwerke. Hierzu zählen optimierte Prozesse der Probenaufarbeitung und deren Kryokonservierung sowie die Produktion von Bioreagenzien. Die Hauptabteilung stellt neue Technologieplattformen für die Entwicklung und klinische Testung von Impfstoffen und neuen Therapien zur Verfügung, z. B. werden Virus-Stocks in einer vollautomatisierten Anlage hergestellt.

Zur Hauptabteilung gehört auch der Betrieb verschiedener Biobanken. So werden für ein deutsch-afrikanisches Verbundprojekt zur Erforschung des Krankheitserregers *Staphylococcus aureus* Stämme dieser Krankheitserreger gesammelt und für die Wissenschaft zur Verfügung gestellt. Die Wissenschaftler in Deutschland und Afrika wollen herausfinden, wie verbreitet und resistent die Erreger auf dem afrikanischen Kontinent sind und was getan werden kann, um die tödliche Gefahr einzudämmen.

Als eine weitere wichtige Biobank wird seit 2012 am Fraunhofer IBMT der Humanbereich der Umweltprobenbank des Bundes (UPB) betrieben. Dabei handelt es sich um ein Archiv von Humanproben, welches als Teilbereich der Umweltprobenbank des Bundes ein zentrales Element der Bundesrepublik Deutschland zur Risikobewertung von Schadstoffen im Menschen, dem sogenannten Human-Biomonitoring, darstellt.

### **Ansprechpartner**

Prof. Dr. Hagen von Briesen  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-286  
hagen.briesen@ibmt.fraunhofer.de

Sekretariat  
Frau Anja Weber  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-279  
anja.weber@ibmt.fraunhofer.de

Optimized standardized cell culture techniques and analytical measuring systems building on this, have to keep up with future-oriented therapeutic concepts during rapid biotechnological developments. Therefore, the Main Department of Medical Biotechnology is developing innovative cell culture systems and testing methods for different fields of stem cell research and nanobiotechnology. In the field of stem cells, the availability of material in constant quality is essential. Therefore, the main department is developing platforms to optimize the efficiency and reproducibility of the cultivating processes.

Another focus lies in the development and testing of new application systems which should help to cross biological barriers, e. g. the blood-brain barrier or the gastro-intestinal barrier. Nanoparticles loaded with drugs are tested in transport and exposition studies; they have anchor molecules on the surface which are able to recognize certain structures at the barrier and transport effective ingredients selectively to their target location. For this purpose, suitable barrier models are developed within the main department. We also are deploying newly developed cell culture systems and testing procedures in the field of nanotoxicology. The development of these new transportation methods for drugs as well as the examination of the chances and risks of nanoparticles are supported by different national and international joint projects.

In addition to this, future-oriented platforms for collecting, preparing, preserving and distributing bioreagents and clinical samples for worldwide networks are developed within the main department. This includes optimized processes for sample reprocessing and their cryopreservation as well as the production of bioreagents. The main department provides new technology platforms for the development and clinical testing of vaccines and new therapies, e. g. the production of virus stocks within a fully automated system.

Another task of the main department is the operation of a range of different biobanks. For a German-African joint project concerning research on the *Staphylococcus aureus* pathogen, strains of these pathogens are collected and provided to science. Scientists in Germany and Africa want to find out how widespread and resistant these pathogens are on the African continent and what can be done to prevent this deadly threat.

The human related branch of the German Environmental Specimen Bank (ESB) is another important biobank operated by Fraunhofer IBMT since 2012. It is an archive of human samples which forms a central element of Germany's program for risk analysis of contaminants in humans, the so-called Human Biomonitoring.

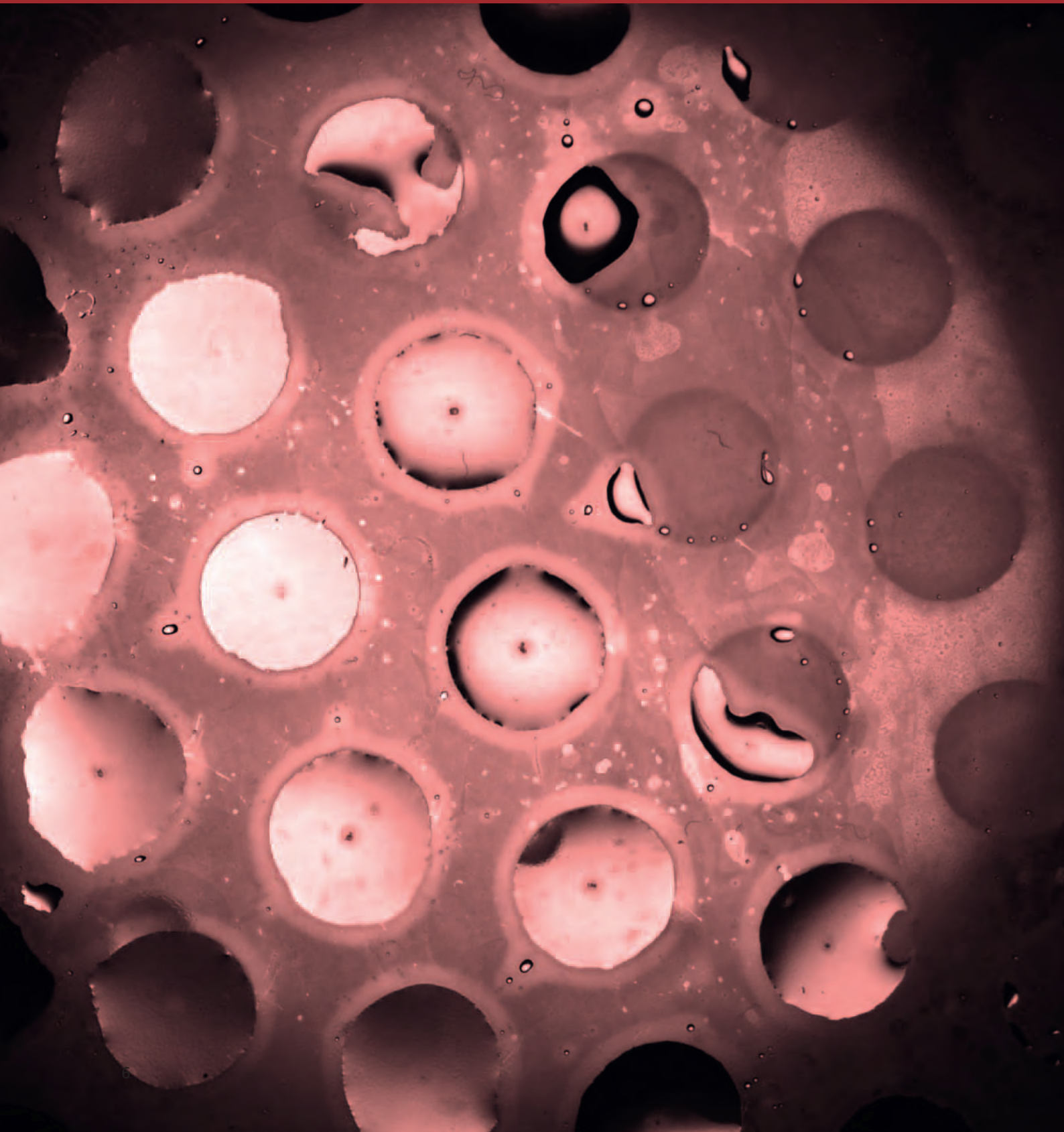
#### Contact

Prof. Dr. Hagen von Briesen  
Telephone: +49 (0) 6897/9071-286  
hagen.briesen@ibmt.fraunhofer.de

Secretary  
Ms. Anja Weber  
Telephone: +49 (0) 6897/9071-279  
anja.weber@ibmt.fraunhofer.de

*Zellkulturbeutel für Kultivierung, Differenzierung und Kryokonservierung unter abgeschlossenen Kulturbedingungen im Projekt LabBag.*

*Cell culture bag for cultivation, differentiation and cryopreservation under closed culture conditions in the LabBag project.*



---

# KRYO- & STAMMZELL- TECHNOLOGIE

## CRYO & STEM CELL TECHNOLOGY

---

### **Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen**

Pluripotenz & Regeneration  
Biomedizinische Optik  
Automatisierungsprozesse  
Kryobiotechnologie

**Projektbeispiel: Von Algen zu innovativen Biopolymeren  
für die regenerative Medizin**

**Ausstattung**

---

### **Offers, results and products of the working groups**

Pluripotency & Regeneration  
Biomedical Optics  
Automation Processes  
Cryobiotechnology

**Project example: From algae to innovative biopolymers  
for regenerative medicine**

**Equipment**

---

Die Abteilung Kryo- & Stammzelltechnologie setzt sich aus vier Arbeitsgruppen zusammen – Pluripotenz & Regeneration, Biomedizinische Optik, Automatisierungsprozesse und Kryobiotechnologie, deren gemeinsames Ziel die Standardisierung und Automatisierung von Zellkulturabläufen mit Hilfe mikrofluidischer/robotischer Ansätze/Plattformen darstellt, um somit die Effizienz und Reproduzierbarkeit der angewandten Protokolle zu erhöhen. Daher werden zum einen voll- und teilautomatisierte Zellkulturabläufe im Bereich der Kultivierung, Differenzierung, Kryokonservierung und Qualitätssicherung therapeutisch relevanter Zellsysteme entwickelt, um die permanente Verfügbarkeit von biologischem Material mit gleichbleibend hoher Qualität zu gewährleisten. Dazu müssen mikrofluidische Zellkulturtechnologien, robotische Plattformen sowie gemischte Bioreaktorsysteme an die spezifischen Bedürfnisse pluripotenter Stammzellen, wie z. B. humaner induzierter pluripotenter Stammzellen (hiPS) angepasst und existierende Protokolle adaptiert werden. Außerdem werden Biopolymere (z. B. Alginat) evaluiert und adaptiert, um für Stammzellen und daraus abgeleitete Zellen (z. B. Kardiomyozyten) physiologischere Bedingungen für die Expansion und Differenzierung zu gewährleisten. Zusätzlich werden innovative optische Methoden entwickelt und integriert, um das Zellverhalten auf Einzelzellebene zu untersuchen. Zum anderen werden die Vorteile der Automatisierung, Miniaturisierung und Parallelisierung eingesetzt, die sich durch den Einsatz von Mikrofluidik- und Robotersystemen ergeben, um schnelle, kosteneffiziente und präzise Screeningabläufe zu erreichen.

Diese neuen Systeme, z. B. basierend auf der Methode des »Hängenden Tropfens«, ermöglichen sowohl eine vollständige Kontrolle der Mikroumgebung als auch eine deutlich gesteigerte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Die Etablierung hochparallelisierter und automatisierter Mikrosysteme zum multiparametrischen Screening von Wirkstoffen für jede individuelle Zelllinie wäre ein Meilenstein für die klinische Anwendung zukünftiger Stammzelltherapien und anderer zelltherapeuti-

scher Behandlungen. Dazu ist die Entwicklung neuer optischer Methoden von entscheidender Bedeutung, die zum einen direkt in die automatisierten Abläufe integriert werden können, zum anderen eine hochaufgelöste Analyse der Zelleigenschaften auf Einzelzellebene ermöglichen. Für die Derivation und Expansion neuer Zelllinien, den Aufbau neuartiger Automatisierungspipelines und die Durchführung standardisierter Screenings ist darüber hinaus die effiziente Lagerung des Zellmaterials notwendig. Daher erweitert die Abteilung die einzigartige Kompetenz des Fraunhofer IBMT im Bereich der Kryolagerung und Biobanktechnologie durch die Entwicklung neuartiger Einfrierverfahren und Hochleistungsmedien für die Kryokonservierung therapeutisch relevanter Zellsysteme.

### **Ansprechpartnerin**

Dr. Julia Neubauer

Telefon: +49 (0) 6897/9071-258

[julia.neubauer@ibmt.fraunhofer.de](mailto:julia.neubauer@ibmt.fraunhofer.de)

Sekretariat

Andrea Pichler

Telefon: +49 (0) 6897/9071-101

[andrea.pichler@ibmt.fraunhofer.de](mailto:andrea.pichler@ibmt.fraunhofer.de)



The Cryo & Stem Cell Technology Department is made up of four working groups – Pluripotency & Regeneration, Biomedical Optics, Automation Processes and Cryobiotechnology – whose joint objective is the standardization and automation of cell culture through the use of microfluidic/robotic platforms to develop fully and partially automated cell culture processes for the expansion, differentiation, cryopreservation and quality control of therapeutically relevant cell systems to ensure the permanent availability and consistent quality of the biological material. Essentially, microfluidic cell culture technologies, robotic platforms as well as assorted bioreactor systems are attuned to the specific requirements of pluripotent stem cells, like human induced pluripotent stem cells (hiPSCs), and existing protocols are adapted accordingly. Furthermore, biopolymers (e. g. alginate) are evaluated and adapted in order to ensure better physiological conditions for stem cells and derived cells (e. g. cardiomyocytes) for the expansion and differentiation. In addition to this, innovative optical methods are being developed and integrated to investigate cell behaviour on the single cell level. Moreover, the advantages of automation, miniaturization and parallelization resulting from the use of microfluidic and robotic systems are also used to achieve rapid, cost-efficient and extremely consistent screening processes.

These new systems, based, for example, on the "hanging drop" method, allow both complete control of the microenvironment and a substantially improved reproducibility of results. The establishment of highly parallelized and automated microsystems for the multi-parameter screening of active substances for each individual cell line is a milestone for the clinical application of future stem cell and other cell therapies. For the derivation and expansion of new cell lines, the setup of novel automation pipelines and the standardization of quality control screenings, the efficient storage of cell material is essential. This is why the department is extending the unique competence of the Fraunhofer IBMT in the field of cryoreposi-

tory and biobank technology with the development of cutting-edge freezing methods and high-performance media for the cryopreservation of therapeutically relevant cell systems.

#### **Contact**

Dr. Julia Neubauer  
Telephone: +49 (0) 6897/9071-258  
julia.neubauer@ibmt.fraunhofer.de

Secretary  
Ms. Andrea Pichler  
Telephone: +49 (0) 6897/9071-101  
andrea.pichler@ibmt.fraunhofer.de

## ANGEBOTE, ERGEBNISSE UND PRODUKTE DER ARBEITSGRUPPEN

### Pluripotenz & Regeneration

- Entwicklung neuartiger Konzepte für die Automatisierung von Zellkulturabläufen im Bereich der Stammzellforschung
- Forschung zur Überwachung der Pluripotenz im erwachsenen Körper unter Einsatz der besonderen Aspekte des freilebenden Plattwurms *S. mediterranea*
- Untersuchung der hochdichten Expansion von hiPS, kultiviert in Suspension auf Alginat-Mikrocarrier
- Integration vollständiger Zellkulturprozesse in Automatisierungstechnologien mittels Robotik und Mikrofluidik
  - automatisierte Reprogrammierung
  - automatisierte hiPS-Differenzierung
- Entwicklung standardisierter Qualitätssicherung zur schnellen und konsistenten Evaluierung der Pluripotenz von hiPS
- Entwicklung neuartiger Analysemethoden für die Untersuchung dreidimensionaler Zellkonstrukte
- Zell- und Tissue Engineering medizinisch relevanter Systeme mittels biokompatibler Hydrogele
- Immunoisolation medizinisch relevanter Zellsysteme mittels biokompatibler Hydrogele
- Entwicklung innovativer beutelbasierter Kultivierungssysteme für die Differenzierung und Kryokonservierung pluripotenter Stammzellen

#### Ansprechpartner

Dr. Luca Gentile  
 Telefon: +49 (0) 6897/9071-270  
 luca.gentile@ibmt.fraunhofer.de

### Biomedizinische Optik

- Konfokale und nichtlineare Laserscanning-Mikroskopie für biomedizinische und materialwissenschaftliche Fragestellungen (Fluoreszenz und Raman, Multiphotonenanregung, Second Harmonic Imaging)
- optische Spektroskopie (UV/Vis/NIR-Absorption, Fluoreszenz, Raman)
- Laserscanning-Kryomikroskopie und Tieftemperatur-Kalorimetrie
- laserbasierte 3D-Mikro- und Nanostrukturierung von Polymeren, Metallfilmen, Silizium und biologischem Material
- Fluoreszenz-Lifetime-Imaging (FLIM), spektral aufgelöstes Fluoreszenz-Lifetime-Imaging (S-FLIM)
- Konzepte für die funktionelle optische Sensorik und Bildgebung
- Design miniaturisierter Scanner und Optiken
- Konzeption und Durchführung optisch-mikroskopischer Studien an Zellen, Zellverbänden, Geweben und nichtbiologischen Proben (konfokal, nichtlinear, Transmission, Fluoreszenz) für Biologie, Pharmazie und Materialwissenschaften
- Konzeption und Durchführung optisch-spektroskopischer Studien (UV/Vis/NIR)
- Anwendung und Evaluierung molekularer Sonden zur (bildgebenden) Messung physikalischer, chemischer und biologischer Umgebungsparameter in Biomedizin und nichtbiologischen Anwendungsfeldern

- Anwendung und Evaluierung optischer Biomarker (Kontrastmittel, Molecular Imaging) für Diagnostik, Monitoring und Forschung
- Entwicklung und Anpassung optischer Sensorkonzepte und -architekturen
- Entwicklung und Anpassung bildgebender optischer Kontrastverfahren für Biomedizin und Materialwissenschaften
- dreidimensional orts aufgelöste Photochemie: Photopolymerisation, Uncaging, etc.
- ablativ Laser-Mikrobearbeitung
- fluoreszenzspektroskopische Messungen (200-900 nm)
- absorptionsspektroskopische Messungen (200-3300 nm)
- Laserscanning-Mikroskopie: konfokale Reflexion und Fluoreszenz, Multiphotonen-Mikroskopie
- SHG-Mikroskopie zur spezifischen und markierungsfreien Darstellung von Kollagen, Stärke, Myosin, etc.
- Weitfeldmikroskopie
- Entwicklung von Imaging-Methoden zur Langzeit-Zeitrafferbeobachtung biologischer Systeme mittels automatisierter Bildanalyse
- Charakterisierung von Biopolymeren (z. B. Alginat) für die Zellkultur von therapeutisch relevanten Zellsystemen
- Entwicklung von Stimuli-responsiven Oberflächen für die Zellkultur von therapeutisch relevanten Zellsystemen

#### Ansprechpartner

Dr. Frank Stracke  
 Telefon: +49 (0) 6897/9071-296  
 frank.stracke@ibmt.fraunhofer.de

## OFFERS, RESULTS AND PRODUCTS OF THE WORKING GROUPS

### Pluripotency & Regeneration

- development of innovative concepts for the automation of cell culture processes in the field of stem cell research
- research on the control of pluripotency in an adult body using the unique features of the free-living flatworm *S. mediterranea*
- investigation of high-density expansion of hiPSCs cultured in suspension on alginate microcarriers
- integration of complete cell culture processes in automation technologies using robotics and microfluidics:
  - automated reprogramming
  - automated hiPSC differentiation
- development of standardized QC for the rapid and consistent evaluation of the pluripotential of hiPSCs
- development of innovative analytical methods for the investigation of three-dimensional cell constructs
- cell and tissue engineering of medically relevant systems using biocompatible hydrogels
- immunoisolation of medically relevant cell systems using biocompatible hydrogels
- development of an innovative bag-based culture system for the differentiation and cryo-preservation of pluripotent stem cells

### Contact

Dr. Luca Gentile  
 Telephone: +49 (0) 6897/9071-270  
 luca.gentile@ibmt.fraunhofer.de

### Biomedical Optics

- confocal and non-linear laser scanning microscopy for tasks in biomedical and materials science (fluorescence and Raman, multiphoton excitation, second harmonic imaging)
- optical spectroscopy (UV/Vis/NIR absorption, fluorescence, Raman)
- laser scanning cryomicroscopy and cryogenic calorimetry
- laser-based 3D micro and nanostructuring of polymers, metal films, silicon and biological material
- fluorescence lifetime imaging (FLIM), spectrally resolved fluorescence lifetime imaging (S-FLIM)
- concepts for functional optical sensors and imaging
- design of miniaturized scanners and optics
- conception and execution of optical-microscopic studies on cells, cell assemblies, tissues and non-biological samples (confocal, non-linear, transmission, fluorescence) for biology, pharmacy and materials science
- conception and execution of optical-spectroscopic studies (UV/Vis/NIR)
- application and evaluation of molecular probes for imaging of physical, chemical and biological environmental parameters in biomedicine and non-biological application fields
- application and evaluation of optical biomarkers (contrast agents, molecular imaging) for diagnostics, monitoring and research
- development and adaptation of optical sensor concepts and architectures

- development and adaptation of imaging optical contrast processes for biomedicine and materials science
- 3D spatially resolved photochemistry: photopolymerization, uncaging etc.
- ablative laser micro processing
- fluorescence-spectroscopic measurements (200-900 nm)
- absorption-spectroscopic measurements (200-3300 nm)
- laser scanning microscopy: confocal reflexion and fluorescence, multiphoton microscopy
- SHG microscopy for specific and marker-free representation of collagen, starch, myosine, etc.
- wide field microscopy
- development of imaging methods for long-term time-lapse monitoring of biological systems using automated image analysis
- characterization of biopolymers (e. g. alginate) for cell culture of therapeutically relevant cell systems
- development of stimuli-responsive surfaces for cell culture of therapeutically relevant cell systems

### Contact

Dr. Frank Stracke  
 Telephone: +49 (0) 6897/9071-296  
 frank.stracke@ibmt.fraunhofer.de

## ANGEBOTE, ERGEBNISSE UND PRODUKTE DER ARBEITSGRUPPEN

### Automatisierungsprozesse

- Automatisiertes Biobanking von biologischem Material, Mikroorganismen und klinischen Proben bis zur Sicherheitsstufe S2 nach Gentechnikgesetz, Infektionsschutzgesetz und Biostoffverordnung (DIN EN ISO 9001:2015)
- Optimierung und Validierung von automatisierten Zellkulturprozessen
  - Kultivierung von Zelllinien
  - Kultivierung von induzierten pluripotenten Stammzellen
  - Produktion von HIV-1 Env Pseudoviren (GCLP-konform)
  - Reprogrammierung und Differenzierung von induzierten pluripotenten Stammzellen
- Automatisierung von zellbasierten Assays und Prozessabläufen
  - Zytotoxizitätsassays, Neutralisationsassays, ELISpot, embryonaler Stammzelltest, Aliquotierung, Kryokonservierung
  - Optimierung und Validierung bis zur Zertifizierung unter einem Qualitätsmanagementsystem

### Ansprechpartnerin

Dr. Anja Germann  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-730  
anja.germann@ibmt.fraunhofer.de

### Kryobiotechnologie

- Forschung und Entwicklung neuer Zellkultur- und Screeningsysteme mit Fokus auf Miniaturisierung, Parallelisierung und Automatisierung
- Entwicklung neuartiger Konzepte für die Automatisierung von Zellkulturabläufen im Bereich der Stammzellforschung
- Integration vollständiger Zellkulturprozesse in Automatisierungstechnologien mittels Robotik und Mikrofluidik
  - automatisierte Toxizitätstests
  - automatisierte hiPS-Differenzierung
- Entwicklung neuartiger Analysemethoden für die Untersuchung dreidimensionaler Zellkonstrukte unter miniaturisierten Bedingungen

- Forschung und Entwicklung im Bereich Kryobiologie und Biotechnologie
  - Entwicklung neuartiger steriler Vitrifikationsprozesse
  - Entwicklung neuer Vitrifikationssubstrate
  - Entwicklung chemisch definierter Hochleistungskryomedien
- zell- und gewebespezifische Optimierung von Kryokonservierungsprozessen
  - Vitrifikation von hiPS auf Alginate-Mikroträgern
  - Kryokonservierung multizellulärer Konstrukte
  - Kryokonservierung adhärenter Zellsysteme
- Entwicklung optimierter Einwegartikel für die Kultivierung, Manipulation und Lebendablage von Zellen und Geweben bei kryogenen Temperaturen

### Ansprechpartnerin

Dr. Ina Meiser  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-166  
ina.meiser@ibmt.fraunhofer.de

## OFFERS, RESULTS AND PRODUCTS OF THE WORKING GROUPS

### Automation Processes

- automated biobanking of biological material, microorganisms and clinical samples under BSL 2 according to the genetic engineering act, infection protection act, biological agents regulations (DIN EN ISO 9001:2015)
- optimization and validation of automated cell culture processes
  - cultivation of cell lines and induced pluripotent stem cells
  - production of HIV-1 pseudo-type viruses ("Good Clinical Laboratory Practice" (GCLP) - conform)
  - reprogramming und differentiation of induced pluripotent stem cells
- automation of cell-based assays and processes
  - cytotoxicity assays, neutralization assays, ELISpot, embryonic stem cell assay, aliquoting, cryopreservation
  - optimization and validation up to certification under a quality management system

### Contact

Dr. Anja Germann  
 Telephone: +49 (0) 6897/9071-730  
 anja.germann@ibmt.fraunhofer.de

### Cryobiotechnology

- research and development of novel cell culture and screening systems with focus on miniaturization, parallelization and automation
- development of new concepts for automation of cell culture procedures in the area of stem cell research
- integration of complete cell culture processes of automation technologies using robotics and microfluidics
  - automated toxicity testing
  - automated hiPSC differentiation
- development of novel analysis methods for the investigation of three-dimensional cell constructs under miniaturized conditions

- research and development in the area of cryobiology and biotechnology
- development of novel sterile vitrification protocols
- development of new vitrification substrates
- development of chemical defined high performance cryo media
- cell and tissue-specific optimization of cryopreservation processes
  - vitrification of hiPSCs on alginate microcarriers
  - cryopreservation of multicellular constructs
  - cryopreservation of adherent cell systems
- development of optimized disposables for cultivation, manipulation and live storage of viable cells and tissue at cryogenic temperatures

### Contact

Dr. Ina Meiser  
 Telephone: +49 (0) 6897/9071-166  
 ina.meiser@ibmt.fraunhofer.de

## PROJEKTBEISPIEL: VON ALGEN ZU INNOVATIVEN BIOPOLYMEREN FÜR DIE REGENERATIVE MEDIZIN

### Ausgangssituation

In der Biologie und regenerativen Medizin ist die Verwendung von Gerüststrukturen und Beschichtungen für die Strukturgebung und Nachahmung der Bedingungen in vivo von großer Bedeutung. Schon seit 2003 erkannte man, dass die Kultivierung von Zellen als zweidimensionaler Zelllayer in Kulturschalen oder -flaschen aus Plastik die tatsächlichen Bedingungen im Körper kaum widerspiegelt. In vivo befinden sich die Zellen in einem dreidimensionalen Verbund mit engen Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakten in einer elastischen Umgebung im Bereich von  $10^2$  bis  $10^5$  Pa im Gegensatz zu einem Wert von  $10^8$  Pa auf Polystyren-Oberflächen, wie sie für die Zellkultur genutzt werden. Dies kann einen entscheidenden Einfluss auf die Zelleigenschaften haben. So wurde bereits gezeigt, dass sowohl Chondrozyten als auch Kardiomyozyten ihre Eigenschaften nach längerer Kultur auf harten Oberflächen verlieren. Daher werden immer stärker natürlich vorkommende Materialien, sogenannte Biopolymere, genutzt, um den Zellen eine Oberfläche oder Gerüststruktur zu geben, ähnlich der im Körper. Die Anforderungen an die Biopolymere sind jedoch sehr hoch und können sich – je nach Einsatzgebiet – stark unterscheiden. Die Materialien sollten biokompatibel, leicht zu verarbeiten und in gleichbleibender Qualität verfügbar sein. Gleichzeitig gehen die Anwendungen von der immunisolierten Transplantation, bei der keinerlei Adhäsion von Zellen gewünscht wird, bis hin zum automatisierten Drucken dreidimensionaler Gerüststrukturen für die strukturgebende Kultivierung von Zellen.

### Aufgabenstellung

Die derzeit genutzten Biopolymere (z. B. Gelatine, Agarose) besitzen nicht die Variabilität, Qualität und Reinheit, die für

eine standardmäßige Verwendung in der regenerativen Medizin notwendig sind. Auch sind kommerziell erhältliche Biopolymere häufig nur als »black box« erhältlich ohne genauere Informationen über Zusammensetzung und Inhaltsstoffe und können nur bedingt an die Bedürfnisse der Zellen bzw. der Anwendung angepasst werden.

### Lösung

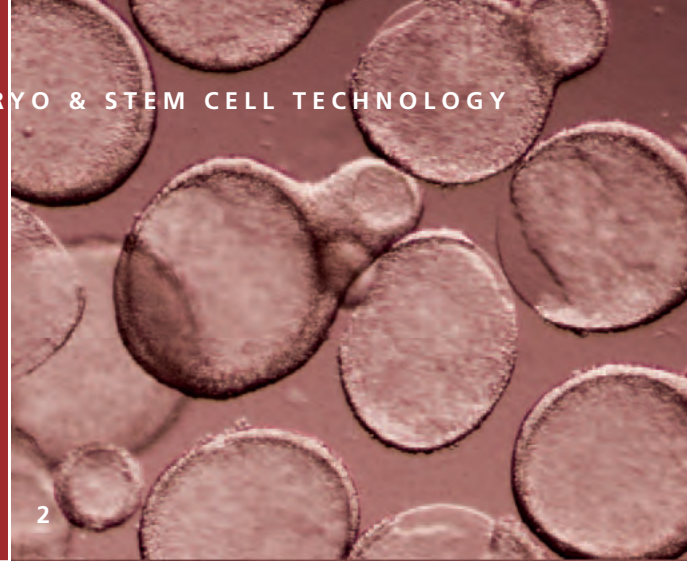
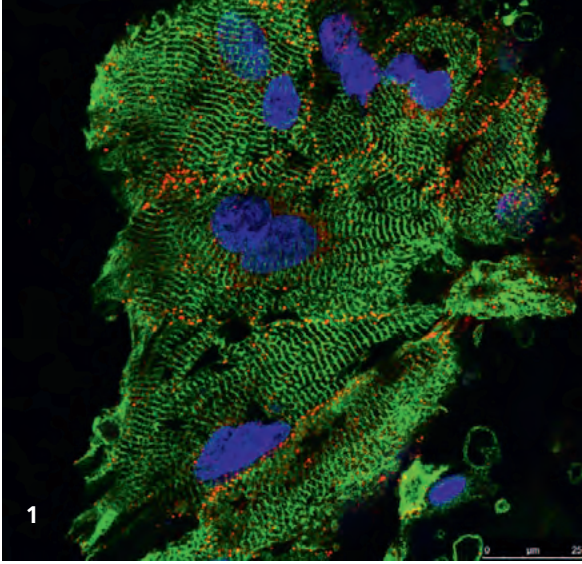
Die Abteilung Kryo- & Stammzelltechnologie zielt darauf ab, die komplette Produktionspipeline des Biopolymers Alginat, das aus Braunalgen gewonnen wird, von der Ernte des Rohmaterials bis hin zur Funktionalisierung des Endprodukts selbst zu realisieren. Hierbei wurden Qualitätssicherungsstandards gesetzt, die es ermöglichen, ein Produkt mit hoher Sterilität und Biokompatibilität zu erzeugen, das für alle In-vitro- und viele In-vivo-Anwendungen geeignet ist. Durch die Zusammensetzung des Alginats kann die Viskosität und Steifheit gemäß den Bedürfnissen der Zellen und der Notwendigkeit der Anwendung eingestellt werden. In Vorversuchen wurde die mögliche Verwendung des Biopolymers zur Verkapselung von Langerhans'schen Inseln für die immunisierte Transplantation zur Behandlung von Diabetes mellitus ebenso gezeigt wie eine Expansion von humanen induziert pluripotenten Stammzellen (hiPS) auf funktionalisierten Alginat-Trägermatrices in Bioreaktoren oder eine verbesserte Reifung von auf Alginatoberflächen kultivierten Kardiomyozyten. Hierzu wurde eine Funktionalisierung entwickelt, die unterschiedliche Adhäsionsproteine (u. a. Collagen, Vitronektin) kovalent an die Alginatoberfläche bindet, um so ein Zellwachstum auf dem ansonsten nicht-adhäsiven Material zu gewährleisten. Um dieses Biopolymer auch der weiteren Forschungsgemeinschaft zur Verfügung zu stellen, wird das Material ab Dezember 2016 von der Firma Alginatec kommerziell erhältlich sein.

**1 Reifung von Kardiomyozyten gewonnen aus hiPS-Zellen auf einer Alginatschicht (grün:  $\delta$ -Actinin, blau: Zell-Nukleus).**

**2 hiPS-Zellen kultiviert auf Alginat-Mikrocarriern zur Expansion in Suspensionsbioreaktoren.**

### Ansprechpartnerin

Dr. Julia Neubauer  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-258  
julia.neubauer@ibmt.fraunhofer.de



## PROJECT EXAMPLE: FROM ALGAE TO INNOVATIVE BIOPOLYMERS FOR REGENERATIVE MEDICINE

### Starting situation

The use of scaffold structures and coatings for the structuring and imitation of in vivo conditions is becoming increasingly important in biology and regenerative medicine. As far back as 2003 there was a growing awareness that the cultivation of cells as two-dimensional cell layers in plastic cell culture dishes or flasks could hardly reflect the actual conditions in the body. In vivo the cells are in a three-dimensional bond with close cell-cell and cell-matrix contacts in an elastic environment in the range of  $10^2$  to  $10^5$  Pa compared with a value of  $10^8$  Pa on polystyrene surfaces such as are generally used for cell cultivation. This difference can have a decisive effect on the cell properties. It has already been shown, for example, that both chondrocytes and cardiomyocytes lose their characteristics after prolonged cultivation on hard surfaces. For this reason, naturally occurring materials, so-called biopolymers, are increasingly being used to give the cells a surface or scaffold structure that imitates the conditions in the body. The demands on the biopolymers, however, are very high, and can differ greatly depending on the application area. The materials have to be biocompatible, easy to process and available in consistent quality. At the same time the applications range from immune-isolated transplantation, where no adhesion of cells is desired, right up to the automated printing of three-dimensional scaffold structures for the structuring cultivation of cells.

### Problem

The biopolymers currently in use (e. g., gelatine, agarose) do not have the variability, quality and purity required for standardized use in regenerative medicine. In addition to this, commercially available biopolymers are often only available as

a "black box" without any further information about composition and contents, and can only be adapted to a limited extent to the needs of the cells or the application.

### Solution

For this reason, the department Cryo & Stem Cell Technology has made it its business to realize the complete production pipeline of the biopolymer alginate, which is harvested from brown seaweed, from the harvesting of the raw material right up to functionalization of the end product. Quality assurance standards were set to develop a product with high sterility and biocompatibility that is suitable for all in vitro and many in vivo applications. Due to the composition of the alginate, the viscosity and stiffness can be adjusted according to the needs of the cells and the necessity of the application. Preliminary experiments were carried out to show the possible use of the biopolymer to encapsulate pancreatic islets for the immune-isolated transplantation for the treatment of Diabetes mellitus, as well as an expansion of human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) on functionalized alginate microcarriers in bioreactors or an improved maturation of cardiomyocytes cultivated on alginate surfaces. For this purpose a functionalization was developed which binds different adhesion proteins (e. g. collagen, vitronectin) covalently to the alginate surface in order to ensure cell growth on the otherwise non-adhesive material. In order to make these biopolymers available to the wider research community, the material will be commercially available from the company Alginatec as of December 2016.

**1** *Maturation of hiPSC-derived cardiomyocytes on alginate layer (green:  $\beta$ -Actinin, blue: cell nucleus).*

**2** *hiPSCs cultivated on alginate microcarrier for large-scale expansion in suspension bioreactors.*

## AUSSTATTUNG

### Pluripotenz & Regeneration, Kryobiotechnologie und Automatisierungsprozesse

- Zellbiologielabor, ausgestattet mit:
  - Flow- und Laminarboxen
  - CO<sub>2</sub>-Inkubatoren
  - 10 BioLevitatoren (halbautomatisierter Suspensionszellkultur-Bioreaktor)
  - Bioreaktorsysteme für die Zellexpansion (Spinner Flasks, Hexabatch)
  - 10 Biostationen IM und 1 Biostation CT für Zeitrasterimaging geringer Materialmengen
  - FACS Aria II Flow-Zytometer und Zellsorter
  - separates Quarantäne-Zellkulturlabor für Primärzellen
- Molekularbiologielabor, ausgestattet mit:
  - QuantStudio 7 qPCR-Instrument für quantitative Genexpressionsstudien
  - Thermalcycler (AB 2720)
  - Bioanalyzer und Nanodrop für präzise Messung von Nukleinsäuren und Proteinkonzentrationen
  - Elektrophoresesysteme für Agarosegele und SDS-PAGE
  - Equipment für rekombinante DNA-Technologien
- Biochemielabor, ausgestattet mit:
  - Hybridisierungsöfen für In-situ-Detektion von RNA
  - BioRad Chemidoc für die Quantifizierung der Nukleinsäure-/Proteinexpression
  - Thermalcycler (AB SimpliAmp)
  - Spektrophotometer
  - Mikrokapsel-/Mikrocarrier-Produktionssystem (koaxiales Luftfluss- und Crystal Gun-Prinzip)
  - Contact Printer (GeSiM GmbH), ein Gießsystem für die Produktion dünner, biokompatibler Alginatfilme oder für den Druck von Proteinmustern
  - 3D-Scaffolder (GeSiM GmbH) für die Produktion dreidimensionaler Gerüste für das Tissue Engineering
  - Gefriertrockner
- Mikroskopierlabor, ausgestattet mit:
  - kombiniertes Reflektions-/Rasterkraftmikroskop für die Messung biologischer Objekte in wässriger Umgebung
  - konfokal-invertiertes Mikroskop
  - Fluoreszenzmikroskope, CLSM, LSM, Inkubatormikroskope
- Automatisierungslabor, ausgestattet mit:
  - Zellkulturrobotern für die automatisierte Zellkultivierung:
    - Nanoplotter 2.1 (GeSiM GmbH)
    - TECAN Freedom 200 (TECAN)
    - TAP Arm (TAP BIOSYSTEMS)
  - Mikropipettensystem/Automatisierungsplattform
- Kryokonservierungslabor, ausgestattet mit:
  - Kryolagersystemen (bis -196 °C) mit Flüssigstickstoff-Lagertanks
  - automatisiertes Kryobanksystem, derzeit mit einer Kapazität von 60 000 Proben (hermetische Lagerung, ASKION)
  - Kryo-Workbench (ASKION) für die Handhabung gefrorener Proben unter -100 °C
  - Vitrifizierungseinrichtung mit neuartigen Substraten für einen sterilen Vitrifizierungsprozess
  - computerüberwachte Einfrierautomaten (Sylab, Asymptote)
  - Kryomikroskop einschließlich Hochgeschwindigkeitskamera
  - Freezing Spin Coater für das Gefrieren ultradünner Schichten (Eigenentwicklung)
  - modifizierte programmierbare Einfrierautomaten für die Anwendung in Biologie, Materialwissenschaften und Elektronik
  - Hochgeschwindigkeitskamerasystem für die Analyse schneller biologischer und biophysikalischer Prozesse (z. B. mikrotropfenbasiertes Gefrieren)
  - Thermographiesystem (Temperaturmessbereich -20 °C bis +250 °C)
  - Auftaueinrichtung für Plasmabeutel
  - kryoskopisches Osmometer (Gonotec)

### Biomedizinische Optik

- Ultrakurzgepulste Ti:Saphir-Laser, verschiedene weitere gepulste und cw-Laserquellen
- Multiphotonen-Laser-Scanning-Mikroskop mit Spectral-Imaging-Modul (Zeiss LSM510-Meta-NLO)
- Epifluoreszenzmikroskop mit CCD-Einheit
- flexible Plattform zur Entwicklung und Evaluierung von Laser-Scanning-Bildgebungsverfahren (standardmäßig etabliert: konfokale Fluoreszenz- und Ramanmikroskopie bei 375, 532 und 785 nm Anregung, Multiphotonenmikroskopie bei 710-990 nm Anregung, Detektion per 1024-Kanal-Spektrograph, Möglichkeit zur nachträglichen Messwertverrechnung)
- Ultrakurzpulstechnologie: Puls-Picker, Frequenzverdoppler, Strahlanalyseysteme
- Tieftemperatur-Mikroskopieausrüstung
- Ausrüstung zur zeitkorrelierten Einzelphotonen-Zählung (TCSPC) für Fluoreszenz-Lifetime-Imaging (FLIM) und Spectral-FLIM
- Messelektronik (Pulsgeneratoren, Oszilloskope, Lock-In-Verstärker, usw.)
- Fluoreszenzspektrometer (200-900 nm), UV/Vis/NIR-Absorptionsspektrometer (200-3300 nm)
- Peltier-gekühltes CCD-Spektrometer (Andor IduS)
- Hardware-Korrelator ALV-5000
- Piezotische für verschiedene Stellbereiche
- Spin Coater
- Differential Scanning Calorimeter Perkin Elmer DSC 8500 (-180 °C bis +750 °C)
- Lab View-Entwicklungsumgebung
- Zemax: optische Design-Software
- Reinraum für die Extraktion hochreiner Alginate
- Messstation für die Deformationskurven hochviskoser Alginatlösungen



## EQUIPMENT

### Pluripotency & Regeneration, Cryobiotechnology and Automation Processes

- Cell biology laboratory equipped with:
  - flow and laminar hoods
  - CO<sub>2</sub> incubators
  - 10 BioLevitators (semi-automated suspension cell culture bioreactor)
  - bioreactor systems for the expansion of cells (spinner flasks, hexabatch)
  - 10 Biostations IM and 1 Biostation CT for low-content time-lapse imaging
  - FACSAria II flow cytometer and cell sorter
  - separate quarantine cell culture laboratory for primary cells
- Molecular biology laboratory equipped with:
  - QuantStudio 7 qPCR instrument for quantitative gene expression studies
  - Thermalcycler (AB 2720)
  - Bioanalyzer and Nanodrop for precise measurement of nucleic acids and protein concentration
  - electrophoresis systems for agarose gels and SDS-PAGE
  - equipment for recombinant DNA techniques
- Biochemistry laboratory equipped with:
  - hybridization oven for in situ detection of RNA
  - BioRad Chemidoc for quantification of nucleic acid/protein expression
  - Thermalcycler (AB SimpliAmp)
  - spectrophotometer
  - microcapsule/microcarrier producing system (co-axial air flow and Crystal Gun principle)
  - contact printer (GeSiM GmbH), a moulding system for the production of thin, biocompatible alginate films or for printing of protein patterns
  - 3D scaffold (GeSiM GmbH) for the production of three dimensional scaffolds for tissue engineering
  - freeze dryer

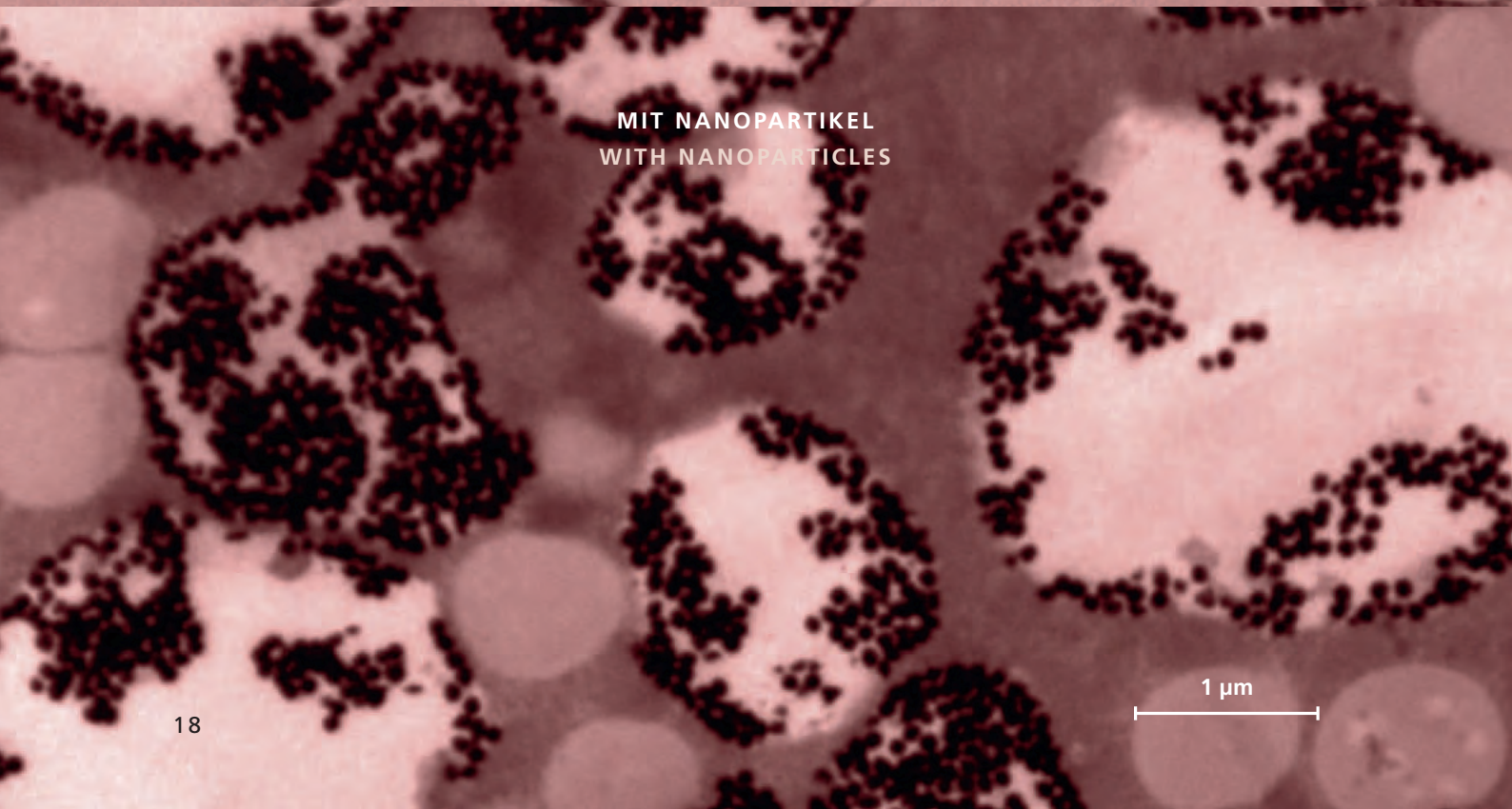
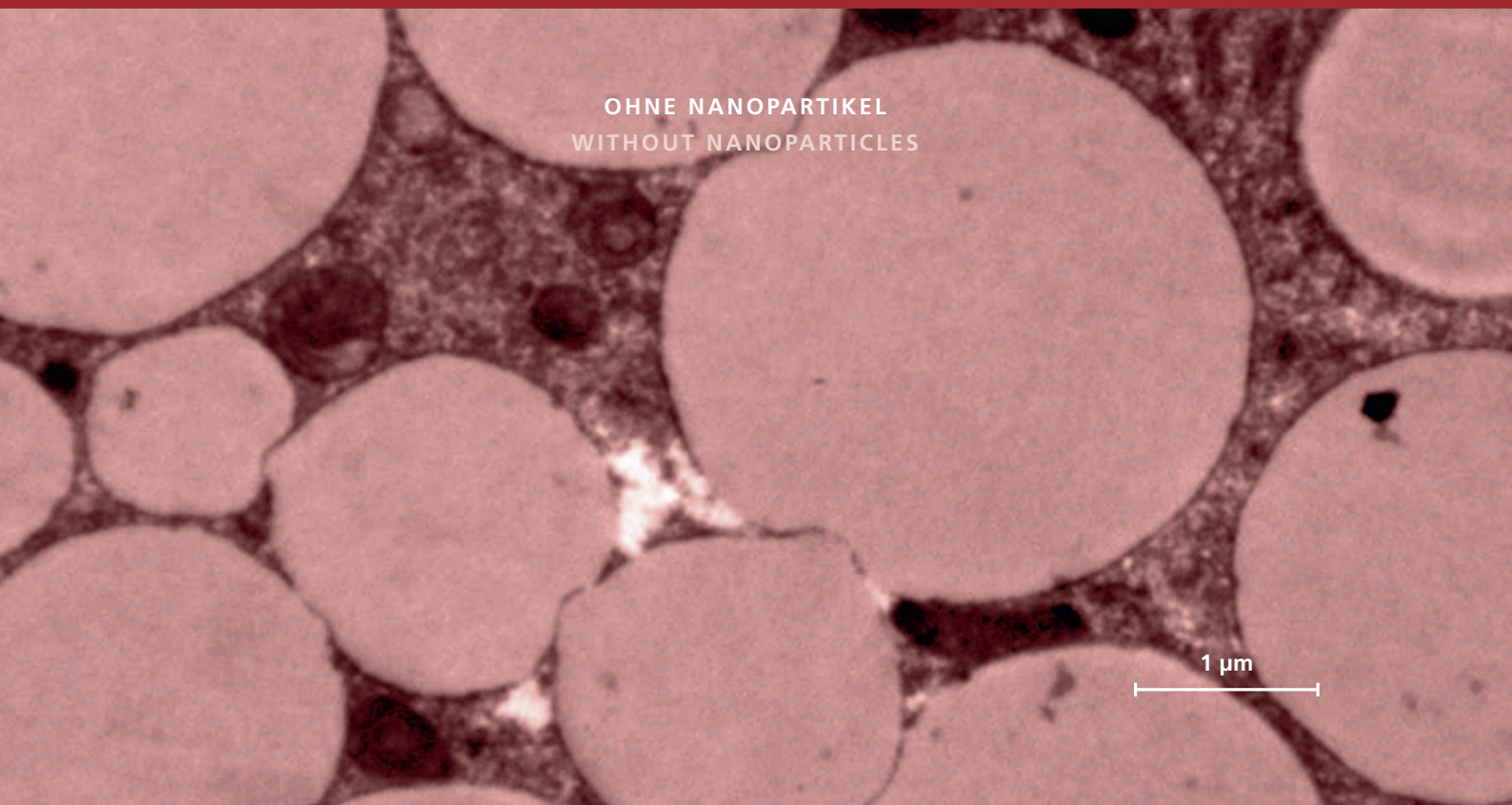
- Microscopy room equipped with:
  - combined reflection/scanning force microscope for measurement of biological objects in aqueous environments
  - confocal inverted microscope
  - fluorescence microscopes, CLSM, LSM, incubation microscopes
- Automation laboratory, equipped with:
  - cell culture robots for the automated cultivation of cells:
    - Nanoplotter 2.1 (GeSiM GmbH);
    - TECAN Freedom 200 (TECAN);
    - TAP arm (TAP BIOSYSTEMS)
  - micropipette system/automation platform
- Cryopreservation laboratory equipped with:
  - cryogenic storage systems (down to -196 °C) with liquid nitrogen storage tanks
  - automated cryobanking system, currently with the capacity of 60,000 samples (hermetic storage, ASKION)
  - Cryo-Workbench (ASKION) for the handling of frozen samples below -100°C
  - vitrification facility with novel substrates for sterile vitrification processes
  - computer-controlled freezers (Sylab, Asymptote)
  - cryomicroscope including high-speed camera
  - "Freezing Spin Coater" for the freezing of ultrathin layers (own development)
  - modified programmable automatic freezer for applications in biology, materials science and electronics
  - high-speed camera system for analysis of fast biological and biophysical processes (e. g. microdrop-based freezing)
  - thermography system (temperature measurement range from -20 °C to +250 °C)
  - thawing device for plasma bags
  - cryoscopic osmometer (Gonotec)

### Biomedical Optics

- ultra-short pulsed Ti:sapphire laser, various additional pulsed and cw laser sources
- multiphoton laser scanning microscope with spectral imaging module (Zeiss LSM510-Meta-NLO)
- epifluorescence microscope with CCD unit
- versatile platform for development and evaluation of laser scanning imaging technology (established as standard: confocal fluorescence and Raman microscopy at 375, 532 and 785 nm excitation, multiphoton microscopy at 710-990 nm excitation, detection by 1024-channel spectrograph, option for subsequent correlation of measured values)
- ultra-short pulse technology: pulse picker, frequency doubler, beam analysis systems
- low-temperature microscopy equipment
- equipment for time-correlated single photon counting (TCSPC) for fluorescence lifetime imaging (FLIM) and spectral FLIM
- measurement electronics (pulse generators, oscilloscope, lock-in amplifier, etc.)
- fluorescence spectrometer (200-900 nm), UV/Vis/NIR absorption spectrometer (200-3300 nm)
- Peltier-cooled CCD spectrometer (Andor Idus)
- hardware correlator ALV-5000
- piezotables for various control ranges
- spin coater
- differential scanning calorimeter Perkin Elmer DSC 8500 (-180 °C to +750 °C)
- Lab View development environment
- Zemax: optical design software
- clean room for the extraction of high-purity alginates
- measurement station for the deformation curves of highly viscous alginate

Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme einer adipogen differenzierten Stammzelle. Oben: unbehandelte Zelle (= ohne Nanopartikel). Unten: Zelle nach Behandlung mit Gold-Nanopartikeln. Die Partikel lagern sich in den Fetttropfen der Zelle an.

Transmission electron microscopy image of an adipogenically differentiated stem cell. Top: untreated cell (= without nanoparticles). Bottom: cell after treatment with gold nanoparticles. The particles are deposited in the drops of fat of the cell.



---

# **BIOPROZESSE & BIOANALYTIK**

## **BIOPROCESSING &**

## **BIOANALYTICS**

---

### **Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen**

Biomonitoring & Biobanken  
Zelluläre Bioprozesse  
Präklinische Nanomedizin  
Nanotoxikologie

**Projektbeispiel: Deutsche Umweltstudie zur Gesundheit,  
GerES 2014-2017**

**Ausstattung**

---

### **Offers, results and products of the working groups**

Biomonitoring & Biobanks  
Cellular Bioprocessing  
Preclinical Nanomedicine  
Nanotoxicology

**Project example: German Environmental Study on  
Health, GerES 2014-2017**

**Equipment**

---

Die Arbeit der Abteilung Bioprozesse & Bioanalytik lässt sich unter dem Thema »Nano und Mensch« zusammenfassen. Zum einen wird versucht, der Frage »Welche Einflüsse haben Nanomaterialien auf Menschen und Umwelt?« ein Stück weit näherzukommen. Antworten darauf findet man im Feld der Nanotoxikologie. Hier sind die Arbeitsgruppen Nanotoxikologie sowie Biomonitoring & Biobanken z. B. an dem BMBF-geförderten Projekt »NanoUmwelt« federführend beteiligt, bei dem es um die Risikoanalyse synthetischer Nanomaterialien in der Umwelt geht, wie man sie schon seit längerem z. B. in Kosmetika und Lebensmittel einsetzt. Um solche und andere Fragestellungen in Hinblick auf das Gefährdungspotenzial von Schadstoffen für Mensch und Umwelt auch in Zukunft beurteilen und Empfehlungen für Regulierungsmaßnahmen aussprechen zu können, werden in der Arbeitsgruppe Biomonitoring & Biobanken sowohl Proben von Mensch und Umwelt, unter anderem im Auftrag des Umweltbundesamts, gesammelt, charakterisiert und kryogelagert. Da es gerade für viele Nanomaterialien noch keine geeigneten Nachweismethoden gibt, wird in diesen beiden Arbeitsgruppen auch an entsprechenden Analysemethoden geforscht.

Nanopartikel haben jedoch nicht nur schlechte oder ungünstige Einflüsse auf den Menschen, sie können dem Menschen in zielgerichteten neuartigen Therapieansätzen auch von Nutzen sein. Darum geht es auf dem Gebiet der Nanomedizin, das von der Arbeitsgruppe Präklinische Nanomedizin bearbeitet wird. Neben der Synthese neuartiger nanopartikulärer Formulierungen werden hier unter anderem Fragestellungen der spezifischen Überwindung von biologischen Barrieren wie der Blut-Hirn-Schranke, des Gastrointestinaltrakts, der Haut- oder auch der Lungenbarriere für eine verbesserte Therapie des Menschen bearbeitet, aber auch des zielgerichteten Wirkstofftransports für ein spezifisches Tumor-Targeting.

Bereits seit Jahrtausenden vorkommende natürliche Nanopartikel sind im weitesten Sinne auch die Viren. Viren, die beim Menschen Krankheiten wie HIV/AIDS hervorrufen können. Den besten Schutz gegen eine solche virale Erkrankung stellen nach wie vor Impfstoffe dar. In diesem Zusammenhang wurde am Fraunhofer IBMT im Rahmen der globalen Initiative zur Entwicklung eines HIV-Impfstoffs (CAVD) eine globale HIV-Kryobank der Sicherheitsstufe S3 aufgebaut, die von der Bill & Melinda Gates Foundation und der saarländischen Landesregierung finanziell unterstützt wird. Dies ist Teil der Arbeitsgruppe Zelluläre Bioprozesse, in der zukunftsweisende und automatisierte Plattformen zum Sammeln, Präparieren, Konservieren und zur Verteilung von Bioreagenzien und klinischen Proben für weltweite Netzwerke entwickelt werden.

#### **Ansprechpartnerin**

Dr. Sylvia Wagner  
 Telefon: +49 (0) 6897/9071-274  
[sylvia.wagner@ibmt.fraunhofer.de](mailto:sylvia.wagner@ibmt.fraunhofer.de)

Sekretariat  
 Frau Anja Weber  
 Telefon: +49 (0) 6897/9071-279  
[anja.weber@ibmt.fraunhofer.de](mailto:anja.weber@ibmt.fraunhofer.de)

The activities of the Bioprocessing & Bioanalytics Department can be summarized under the heading of "nano and human". One aim is to address the question as to which influences nanomaterials have on humans and the environment? Answers can be found within the field of nanotoxicology. Here, the two working groups Nanotoxicology and Biomonitoring & Biobanks are leading the government-funded (BMBF) project "NanoUmwelt" in which the risks to the environment of synthetic nanomaterials, many of which have been around for quite some time, in cosmetics and food for example, are analyzed. To evaluate such questions with regard to the risk potential of contaminants for humans and the environment in the future, and to make it possible to give recommendations for official regulatory procedures, samples of human and environment are being collected, characterized and cryopreserved by the working group Biomonitoring & Biobanks by order of the Federal Environment Agency inter alia. As there are not many suitable detection methods for most of the nanomaterials, both working groups are researching applicable analysis methods.

But nanoparticles do not only have bad or unfavourable influences on humans, they can also be of use in newly targeted therapeutic approaches. This is what nanomedicine is all about and it is the field the working group of Preclinical Nanomedicine is dealing with. Alongside the synthesis of new nanoparticle formulations, questions about specific surmounting of biological barriers like the blood-brain barrier, the intestinal barrier, or the skin or lung barrier for better therapy of humans are answered, as well as the targeted transport of active agents for specific tumour targeting.

In the broadest sense, natural nanoparticles which have existed for thousands of years include viruses – viruses that can cause diseases like HIV/AIDS in humans. Vaccines are still the best protection against such viral illnesses. In this context a global HIV cryobank on S3 level had been established at Fraunhofer IBMT within the global initiative for development of a HIV vaccine (CAVD), supported by the Bill & Melinda Gates Foundation and the Saarland Government. It is part of the working group Cellular Bioprocessing where future-oriented and automated platforms are developed for the collection, preparation, preservation and distribution of bioreagents and clinical samples for worldwide networks.

#### Contact

Dr. Sylvia Wagner  
Telephone: +49 (0) 6897/9071-274  
sylvia.wagner@ibmt.fraunhofer.de

Secretary  
Ms. Anja Weber  
Telephone: +49 (0) 6897/9071-279  
anja.weber@ibmt.fraunhofer.de

## ANGEBOTE, ERGEBNISSE UND PRODUKTE DER ARBEITSGRUPPEN

### Biomonitoring & Biobanken

- Planung, Organisation und Management von Probenahmen von Human- und Umweltproben
- Erhebung und Dokumentation von Anamnese-daten, Lebensumständen und Lebensgewohnheiten sowie weiterer Informationen zur personenbezogenen Schadstoffexposition durch standardisierte Fragebögen
- standardisierte Analyse klinisch-chemischer Parameter von Humanproben (Vollblut, Blut-plasma, 24-h-Sammelurin)
- biometrische Charakterisierung von Human- und Umweltproben
- Entwicklung von Protokollen zur biometrischen Probencharakterisierung, Probenaufarbeitung und Kryokonservierung
- Kryokonservierung, Kryolagerung und Verwaltung von Human- und Umweltproben
- Transport von Proben unter Kryobedingungen
- statistische Auswertung und Interpretation klinisch-chemischer Analysedaten, Analysedaten zur Schadstoffbelastung, anamnestischer und biometrischer Daten
- Ausarbeitung und Optimierung von Standard-arbeitsanweisungen (SOPs) nach DIN EN ISO 9001 und DIN EN ISO/IEC 17025
- Betrieb des Kryolagers der Umweltprobenbank des Bundes (UPB) bei Münster/Wolbeck
- Isolierung und Kultivierung adulter Stammzellen aus Haut und inneren Organen verschiedener Tierarten
- Charakterisierung adulter Stammzellen tierischen Ursprungs
- Kryokonservierung und Kryolagerung adulter Stammzellen tierischen Ursprungs

#### Ansprechpartner

Dr. Dominik Lermen  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-251  
dominik.lermen@ibmt.fraunhofer.de



### Zelluläre Bioprozesse

- Biobanking von Mikroorganismen und klinischen Proben bis zur Sicherheitsstufe S3 nach Gentechnikgesetz, Infektionsschutzgesetz und Biostoffverordnung
- Produktion von Bioreagenzien (z. B. Virusstämme, GCLP-konform)
- Optimierung und Validierung von biologischen Prozessen und Verfahren (bis zur Zertifizierung unter einem Qualitätsmanagementsystem)
- Zellkultivierung
- Zelldifferenzierung
- Automatisierung von zellbasierten Assays und Prozessabläufen (bis zur Zertifizierung unter einem Qualitätsmanagementsystem)
- Neutralisationsassays
- Immunoassays
- Aliquotierung von Proben
- Optimierung von Kryoprozessen (z. B. Kryomedien, Einfrierprozeduren)
- Fortbildungen (ca. 10 Personen)
  - allgemeine Zellkultur
  - automatisierte Zellkultur
  - Transfektion eukaryotischer Zellen
  - Arbeiten mit infektiösem Material
  - Aufarbeitung peripherer mononukleärer Blutzellen aus Vollblut
  - neue Methoden der Kryokonservierung
  - Vitalitätsbestimmungen mittels Durchflusszytometrie
  - Zellcharakterisierung mittels Durchflusszytometrie
- Messung von Immunantworten (z. B. ELISpot)
- Biolumineszenz-Assays
- bakterielle Transformation
- Plasmid-Präparation
- Restriktionsverdau
- Klonierung
- Agarose-Gelelektrophorese
- Nachweis von Proteinen mittels Western Blot
- Einführung in Qualitätssicherungsprogramme (z. B. Good Clinical Laboratory Practice – GCLP, DIN EN ISO 9001)
- Erstellung von SOPs

#### Ansprechpartnerin

Dr. Anja Germann  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-730  
anja.germann@ibmt.fraunhofer.de

### Präklinische Nanomedizin

#### Präklinische Testung nanopartikulärer Formulierungen

- Untersuchung der Interaktion und Überwindung von Nanomaterialien mit biologischen Barrieren aus Primär- und Stammzellen (z. B. Blut-Hirn-Schranke, intestinale Barriere, Haut- und Lungenbarriere)
- Messung des transendothelialen elektrischen Widerstandes (TER) mittels Impedanzspektroskopie
- radionuklidbasierte Assays
- Etablierung von Zellkulturmodellen zum spezifischen Tumor-Targeting
- Etablierung von stammzellbasierten 3D-Zellmodellen (z. B. Organoiden)
- Nachweis der zellulären Aufnahme und der subzellulären Verteilung
- Freisetzungs- und Wiederfindungsstudien der inkorporierten Wirkstoffe
- Studien zur biologischen Aktivität der inkorporierten Wirkstoffe
- Drug Screening, Vaskularisierungsstudien und Zytotoxizitätsstudien am HET-CAM System (Hen<sup>s</sup> Egg Test on Chorio-Allantoic Membrane)
- Portfolio von zelllinien- und primärzellbasierten Modellen für nanotoxikologische Studien
- Zytotoxizitätsstudien nach ISO 10993/EN 30993
- radionuklidbasierte und immunologische Assays

#### Herstellung nanopartikulärer Transportsysteme

- Herstellung biokompatibler protein- und polymerbasierter nanopartikulärer Transportsysteme für z. B. RNA, DNA, Proteine oder Wirkstoffe
- Modifizierung nanopartikulärer Transportsysteme (z. B. mit Antikörpern, Peptiden oder Polymeren)
- physikochemische Charakterisierung von kolloidalen und nanopartikulären Formulierungen

#### Ansprechpartnerin

Dr. Nadine Wilhelm  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-279  
nadine.wilhelm@ibmt.fraunhofer.de

## OFFERS, RESULTS AND PRODUCTS OF THE WORKING GROUPS

### Biomonitoring & Biobanks

- planning, organization and management of sampling events of human and environmental samples (collection and documentation of medical history data, diary habits, life circumstances and lifestyle as well as further information on exposure-relevant behaviour using standardized questionnaires)
- standardized analysis of clinical chemical parameters of human samples (blood, plasma, 24-hour urine collection)
- biometrical characterization of human and environmental samples
- development of protocols for biometrical sample characterization
- sample preparation and cryopreservation
- cryopreservation, cryostorage and administration of collected human and environmental samples
- transport of samples under cryogenic conditions
- statistical evaluation and interpretation of chemical and clinical data, data on body burden and medical history and biometrical data
- elaboration and optimization of standard operating procedures (SOPs) according to DIN EN ISO 9001 and DIN EN ISO/IEC 17025
- operation of the cryo-repository of the German Environmental Specimen Bank (ESB) at Münster/Wolbeck
- isolation and cultivation of adult stem cells of skin and inner organs of different animal species
- characterization of adult stem cells of animal origin
- cryopreservation and cryostorage of adult stem cells of animal origin

#### Contact

Dr. Dominik Lermen  
 Telephone: +49 (0) 6897/9071-251  
 dominik.lermen@ibmt.fraunhofer.de



### Cellular Bioprocessing

- biobanking of microorganisms and clinical samples up to biological safety level (BSL) S3 according to the genetic engineering act, infection protection act, biological agents regulations
- production of bio-reagents (e. g. virus strains, GCLP-compliant)
- optimization and validation of biological processes and technologies (up to certification in a quality management system)
  - cell cultivation
  - cell differentiation
- automation of cell-based assays and processes (up to certification in a quality management system)
  - neutralization assays
  - immunoassays
  - aliquoting of samples
- optimization of cryoprocesses (e. g. cryo media and freezing procedures)
- training (approx. 10 people)
  - general cell culture
  - automated cell culture
  - transfection of eukaryotic cells
  - working with infectious material
  - processing of peripheral mononuclear blood cells derived from whole blood
  - new methods of cryopreservation
  - vitality determination using flow cytometry
  - cell characterization using flow cytometry
  - measurement of immune responses (e. g. ELISpot)
  - bioluminescence assays
  - bacterial transformation
  - plasmid preparation
  - restriction digest
  - cloning
  - agarose gel electrophoresis
  - detection and analysis of proteins using Western Blot
  - introduction to quality assurance programs (e. g. Good Clinical Laboratory Practice – GCLP)
  - compilation of SOPs

#### Contact

Dr. Anja Germann  
 Telephone: +49 (0) 6897/9071-730  
 anja.germann@ibmt.fraunhofer.de

### Preclinical Nanomedicine

#### *Preclinical testing of nanoparticulate formulations*

- examination of the interaction of nanomaterials with and crossing of biological barriers (e. g. blood-brain barrier, intestinal barrier, skin and lung barrier) from primary and stem cells
- measurement of the transendothelial electrical resistance (TER) using impedance spectroscopy
- radionuclide-based assays
- implementation of suitable cell culture models for specific tumour targeting
- establishment of stem cell-based 3D cell culture models (e. g. organoids)
- proof of cellular uptake and subcellular distribution
- release, recovery and activity studies of incorporated ingredients
- drug screening, vascularization studies and cytotoxicity studies at HET-CAM system (Hen`s Egg Test on chorioallantoic membrane)
- portfolio of cell lines and primary cell-based models for nanotoxicological studies
- cytotoxicity studies according to ISO 10993/EN 30993
- radionuclide-based and immunological assays

#### *Production of nanoparticulate transport systems*

- production of biocompatible protein- and polymer-based nanoparticulate transport systems for e. g. RNA, DNA, proteins or drugs
- modification of nanoparticles with e. g. antibodies, peptides or polymers
- physicochemical characterization of colloidal and nanoparticulate formulations

#### Contact

Dr. Nadine Wilhelm  
 Telephone: +49 (0) 6897/9071-279  
 nadine.wilhelm@ibmt.fraunhofer.de

## ANGEBOTE, ERGEBNISSE UND PRODUKTE DER ARBEITSGRUPPEN

### Nanotoxikologie

*REACH – Toxikologische Risikobewertung nach internationalen Standards*

- Beurteilung des toxischen Potenzials von Nanomaterialien, Chemikalien, neuen Materialien und Medizinprodukten
- toxikologische Standardprüfungen gemäß REACH-Prüfverfahren (EG 440/2008)
- akute & subchronische Toxizitätsstudien nach internationalen Standards (ISO, OECD)
- Studien zur Genotoxizität, Neurotoxizität, Kanzerogenität, Mutagenität
- Zytotoxizitätsstudien (nach ISO 10993-5) und immuntoxikologische Prüfungen
- Vaskularisierungsprüfung (HET-CAM Assay) (Hen` s Egg Test on Chorio-Allantoic Membrane)
- 3R-Alternativen zu Tierversuchen
  - reporterzellbasierte Assays
  - einzelzellbasierte Assays
  - miniaturisierte zellbasierte Assays
  - radionuklidbasierte Assays
  - individuell entwickelte Assays
- mikrochipbasierte Toxizitätsstudien
- physikochemische Charakterisierung der (Nano)materialien und Abbauprodukte
- Portfolio von zelllinien- und primärzellbasierten Modellen für (nano)toxikologische Studien

*Eintrittspfade von Nanopartikeln in den Organismus*

- Untersuchung human- und ökotoxikologischer Expositionsszenarien
- In-vitro-/Ex-vivo-Exposition an Luft-Flüssigkeits-Grenzschichten (z. B. Lungenbarriere, Hautbarriere) und an Flüssigkeit-Flüssigkeits-Grenzschichten (z. B. intestinale Barriere, Blut-Hirn-Schranke)
- In-vitro- und Ex-vivo-Studien humantoxikologischer Effekte im Niedrigdosisbereich
- Nachweis der zellulären Aufnahme und der subzellulären Verteilung in vitro

- Analytikentwicklung zur sensitiven Bestimmung des Verbleibs und der Charakteristika von Nanomaterialien in Mensch und Umwelt im Niedrigdosisbereich
- ökotoxikologische Untersuchungen
- mikrochipbasierte Systeme zur Zellkultivierung und Zellanalyse
- 3D-, Primär-, Multi-Zellmodelle, Gewebemodelle (z. B. Leber)
- Nanotoxizitäts-, Chemikalien-, Drug-Screening
- Verträglichkeitsstudien von Medizinprodukten
- alternative Testsysteme für Nanotoxizitätsstudien

### **Ansprechpartnerin**

Dr. Yvonne Lydia Kohl  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-256  
yvonne.kohl@ibmt.fraunhofer.de



## OFFERS, RESULTS AND PRODUCTS OF THE WORKING GROUPS

### Nanotoxicology

#### *REACH – Toxicological assessment by international standards*

- assessment of the toxic potential of nanomaterials, chemicals, new materials and medical products
- toxicological standard assessment according to REACH-test procedures (EC 440/2008)
- acute & sub-chronic toxicity studies according to international standards (ISO, OECD)
- studies for genotoxicity, neurotoxicity, cancerogenicity, mutagenicity
- cytotoxicity studies (according to ISO 10993-5) and immunotoxicological assessment
- vascularization test (HET-CAM assay) (Hen`s Egg Test on chorioallantoic membrane)
- 3R alternatives to animal studies
- reporter cell-based assays
- single cell-based assays
- miniaturized cell-based assays
- radionuclide-based assays
- individually developed assays

- microchip-based toxicity studies
- physicochemical characterization of (nano)materials and degradation products
- portfolio of cell line- and primary cell-based models for (nano)toxicological studies

#### *Route of entry of nanoparticles in the organism*

- investigation of human and eco-toxicological exposure scenarios
- in vitro/ex vivo exposure at air-liquid-interfaces (e. g. lung barrier, skin barrier) and at liquid-liquid-interfaces (e. g. intestinal barrier, blood-brain barrier)
- in vitro and ex vivo studies of human toxicological effects in the low dose range
- proof of cellular uptake and the sub-cellular distribution in vitro

- development of analytical tools for sensitive determination of the environmental fate and characteristics of nanomaterials in low dose range
- eco-toxicological studies
- microchip-based systems for cell cultivation and cell analysis
- 3D, primary, multi-cell models, tissue models (e. g. liver)
- nanotoxicity, chemicals, drug screening
- compatibility studies of medical products
- alternative test systems for nanotoxicity studies

### Contact

Dr. Yvonne Lydia Kohl  
 Telephone: +49 (0) 6897/9071-256  
 yvonne.kohl@bmt.fraunhofer.de

## PROJEKTBEISPIEL: DEUTSCHE UMWELTSTUDIE ZUR GESUNDHEIT, GERES 2014–2017

### Ausgangssituation

Die Deutsche Umweltstudie zur Gesundheit, GerES 2014-2017, ist Deutschlands größte Studie zur Schadstoffbelastung der Bevölkerung. Ziel dieser vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB) finanzierten und vom Umweltbundesamt (UBA) koordinierten Studie ist es, potenziell schädliche Substanzen und Umwelteinflüsse (etwa Chemikalien oder Lärm) auf Kinder und Jugendliche zu erfassen und zu bewerten.

### Lösung

Zur Teilnahme wurden Kinder und Jugendliche zwischen 3 und 17 Jahren aus mehr als 160 deutschen Städten und Gemeinden vom UBA eingeladen, die bereits an der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS, Welle 2) des Robert-Koch-Instituts (RKI) teilgenommen haben. Neben der Entnahme von Hausstaub- und Trinkwasserproben, der Durchführung von Schallpegelmessungen, Messungen zur chemischen Luftverunreinigung und der Ermittlung der biogenen Innenraumbelastung werden von teilnehmenden Kindern und Jugendlichen Blut- und Urinproben zum Human Biomonitoring (HBM), der Untersuchung der körperlichen Schadstoffbelastung und deren Überwachung, entnommen. Über interviewgesteuerte Fragebögen werden zudem wesentliche Informationen zum expositionsrelevanten Verhalten und den Lebensumständen erhoben. Diese Daten dienen der Interpretation und Bewertung der in Blut und Urin gemessenen Schadstoffwerte. Hierdurch soll geklärt werden:

- wie hoch die Belastung durch einzelne Substanzen und Umwelteinflüsse ist,
- woher einzelne Schadstoffe stammen,
- über welche Wege sie in den menschlichen Körper gelangen,
- und unter welchen Umständen sich einzelne Umwelteinflüsse negativ auf die Gesundheit des Menschen auswirken können.

Aktuell nehmen bundesweit knapp 3 000 Haushalte an der Deutschen Umweltstudie zur Gesundheit teil. Durch die große Anzahl und gezielte Auswahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer sind die Ergebnisse repräsentativ; das heißt, aus ihnen lässt sich auf die Umweltbelastung aller gleichaltrigen Personen in Deutschland schließen. So dienen die Studienergebnisse auch als Entscheidungsgrundlage für Regulierungsmaßnahmen, die dem Schutz von Mensch und Umwelt dienen.

Im Rahmen der dreijährigen Feldphase (2014-2017) werden insgesamt ca. 123 000 Humanproben, davon ca. 117 000 Morgenurin- und 6 000 Blutplasmaproben gewonnen. Aufgrund der langjährigen Expertise auf dem Feld der Kryokonservierung und des Biobanking des Fraunhofer IBMT werden diese Proben von der Arbeitsgruppe Biomonitoring & Biobanken verwaltet und in der Kryobank Saarbrücken (KBSB) am IBMT-Standort Sulzbach bei Temperaturen < -130 °C für die bevorstehenden Analysen gelagert. Die Qualität der Probenverwaltung einer Biobank ist entschieden von der Standardisierung ihrer Prozesse, ihrer Überwachung und der entsprechenden Dokumentation abhängig. Daher erfolgt diese für GerES 2014-2017 nach den Vorgaben des für die KBSB etablierten Qualitätsmanagementsystems nach DIN EN ISO 9001:2015. Das Probenverwaltungssystem wurde eigens für die Anforderungen des GerES 2014-2017 vom Fraunhofer IBMT in der Arbeitsgruppe Gesundheitsinformationssysteme entwickelt.



## PROJECT EXAMPLE: GERMAN ENVIRONMENTAL STUDY ON HEALTH, GERES 2014-2017

### Starting situation

The German Environmental Study on Health, GerES 2014-2017, is Germany's biggest study on the exposure of the population to pollutants. The aim of this study, which is financed by the Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Building and Nuclear Safety (BMUB), and coordinated by the Federal Environment Agency (UBA), is to detect and evaluate potentially damaging substances and environmental influences (for example chemicals or noise) on children and teenagers.

### Solution

Children and teenagers between 3 and 17 from more than 160 German cities and communities who had already taken part in the study on the health of children and teenagers in Germany (KiGGS, Wave 2) of the Robert Koch Institute (RKI) were invited to take part by the UBA. As well as samples of house dust and drinking water, the execution of sound level measurements, measurements on the chemical contamination of the air and the investigation of the biogenic interior contamination, the participating children and teenagers also provide blood and urine samples for human biomonitoring (HBM), i.e. the investigation and monitoring of the physical pollutant exposure. The essential information about exposure-relevant behaviour and living circumstances is collected with the aid of interview-controlled questionnaires. This data serves for the interpretation and evaluation of the toxic values measured in the blood and urine in order to clarify:

- how high the exposure to individual substances and environmental influences is
- where individual substances come from
- through which paths they enter the human body
- and under which circumstances the individual environmental influences can impact negatively on the health of humans.

Just under 3,000 households throughout Germany are currently taking part in the German Environmental Study on Health. Due to the large number and targeted selection of the participants, the results are representative, i.e. the environmental exposure of all persons of the same age in Germany can be extrapolated from them. The study results thus also serve as a basis for decisions on regulation measures to protect humans and the environment. Within the framework of the three-year field phase (2014-2017), a total of around 123,000 human samples, thereof about 117,000 morning urine and 6,000 blood plasma samples will be taken. On the basis of the long years of expertise in the field of cryopreservation and biobanking at the Fraunhofer IBMT, these samples will be administered by the working group Biomonitoring & Biobanks, and stored in the Cryobank Saarbrücken (KBSB) at the IBMT location in Sulzbach at temperatures < -130 °C for later analysis. The quality of the sample administration of a biobank is essentially dependent on the standardization of its processes, its monitoring and the corresponding documentation. This is why GerES 2014-2017 is subject to the specifications of the quality management system established for the KBSB in accordance with DIN EN ISO 9001:2015. The sample administration system was developed especially for the requirements of the GerES 2014-2017 by the Fraunhofer IBMT in the working group Health Information Systems.

### **Potenzial**

Die erste Deutsche Umweltstudie zur Gesundheit wurde zwischen 1985 und 1986 durchgeführt. Im Mittelpunkt der damaligen Betrachtung stand die Belastung von Erwachsenen in Westdeutschland. Es folgten drei weitere vom UBA koordinierte Studien. 1991 konnte zum ersten Mal die Bevölkerung in Ostdeutschland einbezogen werden, zwischen 2003 und 2006 stand erstmals ausschließlich die Belastung von Kindern im Fokus der Untersuchung. Auch in der aktuellen Deutschen Umweltstudie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen, GerES 2014-2017, steht wieder die junge Generation im Mittelpunkt.

Weitere Informationen zu den in GerES 2014-2017 untersuchten Schadstoffen und den Projektpartnern finden Sie unter: <https://www.umweltbundesamt.de/tags/deutsche-umweltstudie-zur-gesundheit>

### **Ansprechpartner**

Dr. Dominik Lermen  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-251  
[dominik.lermen@ibmt.fraunhofer.de](mailto:dominik.lermen@ibmt.fraunhofer.de)

### **Potential**

The first German environmental study on health was carried out between 1985 and 1986. The focus at the time was on the exposure of adults in West Germany. There were three further studies coordinated by the UBA. In 1991 it was possible to include the population of the former East Germany for the first time. Between 2003 and 2006 the focus of the investigation was exclusively on the exposure of children. The current German Environmental Study on the Health of Children and Teenagers GerES 2014-2017, again places the focus on the young generation.

For further information on the pollutants investigated in GerES 2014-2017 and the project partners, go to: <https://www.umweltbundesamt.de/tags/deutsche-umweltstudie-zur-gesundheit>

### **Contact**

Dr. Dominik Lermen  
Telephone: +49 (0) 6897/9071-251  
[dominik.lermen@ibmt.fraunhofer.de](mailto:dominik.lermen@ibmt.fraunhofer.de)

## AUSSTATTUNG

Labore der Sicherheitsklasse S2 und S3 mit Schleusenbereich für mikrobiologische, molekularbiologische und zellbiologische Arbeiten sowie Radionuklidlabor der Sicherheitsklasse S2 für den Umgang mit offenen radioaktiven Stoffen.

- Aerosol-Expositions-System VITROCELL® Cloud (Luft-Flüssigkeits-Grenzschichten-Modell, z. B. Lungenbarriere)
- TER-Impedanz-Messsysteme (cellZscope®, Ussing-Kammer®) für Transportstudien und Barrierefunktionsanalysen von Flüssigkeit-Flüssigkeits-Grenzschichten
- Franz Zell-System® (Luft-Flüssigkeits-Grenzschichten-Modell, z. B. Hautbarriere)
- Durchflusszytometer inklusive Sortiereinheit (FACS)
- Spektralphotometer für Absorptions-, Fluoreszenz- und Lumineszenz-Messungen in Mikrotiterplatten
- Durchlicht- und Auflichtmikroskope mit Phasen- und Differenzialinterferenzkontrast, Fluoreszenzeinheit, Manipulationseinheit, Inkubationskammer, z-Achsen-verstellbarem Probenisch zur 3D-Darstellung biologischer Proben
- Leica-TCS-SP8-X-Konfokalmikroskop ausgestattet mit Weißlichtlaser und Dauerstrichlaser der Wellenlänge 405 nm (Weißlicht-CLSM)
- Feld-Fluss-Fraktionierungssystem (AF2000 MultiFlow FFF) mit UV- und MALS-Detektor
- Hochleistungsflüssigkeitschromatograph (HPLC)
- Zetasizer Nano
- NanoSight – Nanoparticle Tracking Analysis
- Gelelektrophorese-Einheiten für DNA, RNA und Proteine (mit Dokumentationseinheiten)
- Western Blot-Einheit
- »real time«-PCR-Cycler
- Gefriermikrotom
- Mikro-, Kühl- und Ultrazentrifugen
- Flüssigkeitsszintillationszähler Modell 2919 TR

## EQUIPMENT

Laboratories with safety level S2 and S3 with double-door system for microbiological, molecular biological and cell biological research as well as radionuclide laboratory of safety level S2 for use with open radioactive substances

- aerosol exposition system VITROCELL® Cloud (air-liquid-interface model, e. g. lung barrier)
- TER impedance measuring system (cellZscope®, Ussing chamber®) for transport studies and barrier function analysis of liquid-liquid-interfaces
- Franz cell system® (air-liquid-interface model, e. g. skin barrier)
- flow cytometer including sorting unit (FACS)
- spectral photometer for absorption, fluorescence and luminescence measurements of microtitre plates
- transmitted light microscopes and reflected light microscopes with phase and differential interference contrast, fluorescence unit, manipulation unit and incubation hood, sample stage variable in the z-axis for the 3D display of biological samples
- Leica-TCS-SP8-X confocal microscope equipped with white-light laser and continuous wave laser with a wavelength of 405 nm (white-light-CLSM)
- field-flow-fractionation system (AF2000 Multi-Flow FFF) with UV and MALS detector
- high-performance liquids chromatograph (HPLC)
- Zetasizer Nano
- NanoSight – Nanoparticle Tracking Analysis
- gel electrophoresis units for DNA, RNA and proteins (with documentation units)
- Western Blot unit
- real-time PCR cycler
- cryo microtome
- micro-, cooling and ultracentrifuges
- fluid scintillation counter model 2919 TR

## ANFAHRT HAUPTSITZ SULZBACH

### HOW TO FIND OUR HEADQUARTERS IN SULZBACH

#### Mit dem Auto

##### Navigationssystem: Industriestraße 5, 66280 Sulzbach

Autobahn A 6: aus Richtung Saarbrücken sowie Autobahn A 6: aus Richtung Mannheim (Flughafen Frankfurt) Ausfahrt St. Ingbert-West, Hinweisschild: Richtung Sulzbach (ca. 6 km) folgen, vor Sulzbach Abfahrt »Industriegebiet Neuweiler« nehmen, dem Hinweisschild »Fraunhofer-Institut« folgend unter der Brücke durchfahren, nach ca. 50 m erste Möglichkeit rechts in die »Industriestraße« einbiegen, Hinweisschild »Fraunhofer-Institut«, nach 10 m rechts abbiegen, rechter Hand einbiegen in Joseph-von-Fraunhofer-Weg, flaches, schwarzes Gebäude, erste Einfahrt rechts durch blaues Doppelflügeltor.

Autobahn A 1: aus Norden kommend, die A 1 (aus Richtung Trier) zum Saarbrücker Autobahnkreuz nehmen; auf der A 8 in Richtung Karlsruhe/Mannheim bis zum Autobahnkreuz Neunkirchen und dort in Richtung Saarbrücken auf die A 6; dann wie oben (Autobahn A 6).

Autobahn A 8: von der A 8 kommend (aus Richtung Karlsruhe) bis zum Neunkircher Kreuz und dort in Richtung Saarbrücken auf die A 6; dann wie oben (Autobahn A 6).

Autobahn A 4: von der A 4 (aus Richtung Metz oder Straßburg) kommend, am Saarbrücker Autobahnkreuz Richtung Mannheim auf die A 6; dann wie oben (Autobahn A 6).

#### Mit der Bahn

Ungefähr 15 Minuten mit dem Taxi vom Saarbrücker Hauptbahnhof.

#### Mit dem Flugzeug

Ungefähr 15 Minuten mit dem Taxi vom Flughafen Saarbrücken-Ensheim.

#### By car

##### Navigation system: Industriestrasse 5, 66280 Sulzbach

Autobahn A 6: from the direction of Saarbrücken and Autobahn A 6: from the direction of Mannheim (Frankfurt Airport) Exit St. Ingbert-West, sign: proceed in the direction of Sulzbach (ca. 6 km), before Sulzbach take the exit "Industriegebiet Neuweiler", follow the sign "Fraunhofer-Institut" and drive under the bridge, after ca. 50 m take the first possible right into "Industriestraße", sign "Fraunhofer-Institut", after 10 m turn right into Joseph-von-Fraunhofer-Weg, flat, black building, first entrance on the right through the blue, double-wing gate.

Autobahn A 1: coming from the north, take the A 1 (from the direction of Trier) to the Saarbrücken motorway junction; take the A 8 in the direction of Karlsruhe/Mannheim to motorway junction Neunkirchen and then take the A 6 in the direction of Saarbrücken. Then as above (Autobahn A 6).

Autobahn A 8: coming from the A 8 (from the direction of Karlsruhe) drive to the Neunkirchen junction and then take the A 6 in the direction of Saarbrücken. Then as above (Autobahn A 6).

Autobahn A 4: coming from the A 4 (from the direction of Metz or Strasburg), join the A 6 at Saarbrücken motorway junction in the direction of Mannheim. Then as above (Autobahn A 6).

#### By rail

Approximately 15 minutes by taxi from Saarbrücken central railway station.

#### By air

5 to 10 minutes by taxi from Saarbrücken-Ensheim Airport.

## ÜBERSICHT ÜBER DIE STANDORTE DES IBMT OVERVIEW OF IBMT LOCATIONS

### Hauptsitz Sulzbach

Joseph-von-Fraunhofer-Weg 1  
66280 Sulzbach  
Tel.: 06897/9071-0  
Fax: 06897/9071-490  
<https://www.ibmt.fraunhofer.de>

*Standortleitung: Prof. Dr. Hagen von Briesen*

### Standort St. Ingbert

Ensheimer Straße 48  
66386 St. Ingbert  
Tel.: 06897/9071-0  
Fax: 06897/9071-490

*Standortleitung: Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann*

### Außenstelle Münster/Wolbeck

Mendelstraße 11  
48149 Münster  
Tel.: 0251/980-2500  
Fax: 0251/980-2509

*Standortleitung: Dr. Dominik Lermen*

### Kontaktbüro Berlin

Im Fraunhofer-Forum Berlin  
Anna-Louisa-Karsch-Straße 2  
10178 Berlin

*Leitung: Prof. Dr. Heiko Zimmermann*

### Headquarters Sulzbach

Joseph-von-Fraunhofer-Weg 1  
66280 Sulzbach / Germany  
Tel.: +49 (0) 6897/9071-0  
Fax: +49 (0) 6897/9071-490  
<https://www.ibmt.fraunhofer.de>

*Site Manager: Prof. Dr. Hagen von Briesen*

### Location St. Ingbert

Ensheimer Strasse 48  
66386 St. Ingbert / Germany  
Tel.: +49 (0) 6897/9071-0  
Fax: +49 (0) 6897/9071-490

*Site Manager: Prof. Dr. Klaus-Peter Hoffmann*

### Branch Münster/Wolbeck

Mendelstrasse 11  
48149 Münster / Germany  
Tel: +49 (0) 251/980-2500  
Fax: +49 (0) 251/980-2509

*Site Manager: Dr. Dominik Lermen*

### Liaison Office Berlin

Im Fraunhofer-Forum Berlin  
Anna-Louisa-Karsch-Strasse 2  
10178 Berlin / Germany

*Manager: Prof. Dr. Heiko Zimmermann*

**Fraunhofer-Institut  
für Biomedizinische Technik (IBMT)**  
Fraunhofer Institute  
for Biomedical Engineering (IBMT)

Joseph-von-Fraunhofer-Weg 1  
66280 Sulzbach  
Germany  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-0  
Fax: +49 (0) 6897/9071-490  
info@ibmt.fraunhofer.de  
Internet: <https://www.ibmt.fraunhofer.de> (deutsch/englisch)

**Leitung / Head of Institute**

Prof. Dr. Heiko Zimmermann  
heiko.zimmermann@ibmt.fraunhofer.de

**Presse- und Öffentlichkeitsarbeit / Redaktion**  
Press and Public Relations / Editing

Dipl.-Phys. Annette Eva Maurer  
Telefon: +49 (0) 6897/9071-102  
Fax: +49 (0) 6897/9071-188  
annette.maurer@ibmt.fraunhofer.de