

MEDIZINISCHE BIOTECHNOLOGIE
MEDICAL BIOTECHNOLOGY



Titelbild: S3-Labor: Zentrale Einrichtung der Collaboration for AIDS Vaccine Discovery (CAVD) gefördert von der Bill & Melinda Gates Foundation (Foto: Bernd Müller).

Cover picture: S3 laboratory: central facility of the Collaboration for AIDS Vaccine Discovery (CAVD) funded by the Bill & Melinda Gates Foundation (Photo: Bernd Müller).

(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

Marine Biopolymere (Coquimbo, Chile) Marine Biopolymers (Coquimbo, Chile)

Prof. Dr. Julio Vásquez

Biomonitoring & Kryobanken Biomonitoring & Cryobanks

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

Präklinische Nanotechnologie & Nanotoxikologie Preclinical Nanotechnology & Nanotoxicology

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

Biomedizinische Optik Biomedical Optics

Dr. Frank Stracke
+49 (0) 6894/980-166
frank.stracke@ibmt.fraunhofer.de

Kooperationslabor EFPIA (Cambridge/Babraham, GB) Cooperation Lab EFPIA (Cambridge/Babraham, UK)

Dr. Erwin Gorjup
+44 (0) 1223 804130
erwin.gorjup@ibmt.fraunhofer.de

Zelluläre Bioprozesse Cellular Bioprocessing

Dr. Anja Germann
+49 (0) 6897/9071-730
anja.germann@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 die Umweltprobenbank des Bundes (UPB Humanproben) betrieben. Dabei handelt es sich um ein Archiv von Umwelt- und Humanproben, welches ein zentrales Element der Bundesrepublik Deutschland zur Risikobewertung von Schadstoffen in Mensch und Umwelt 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 biobank for environment samples of the Federal Government (ESB Human Samples) is another important biobank run by Fraunhofer IBMT. It is an archive of environmental and human samples which forms a central element of Germany's program for risk analysis of contaminants in humans and environment.

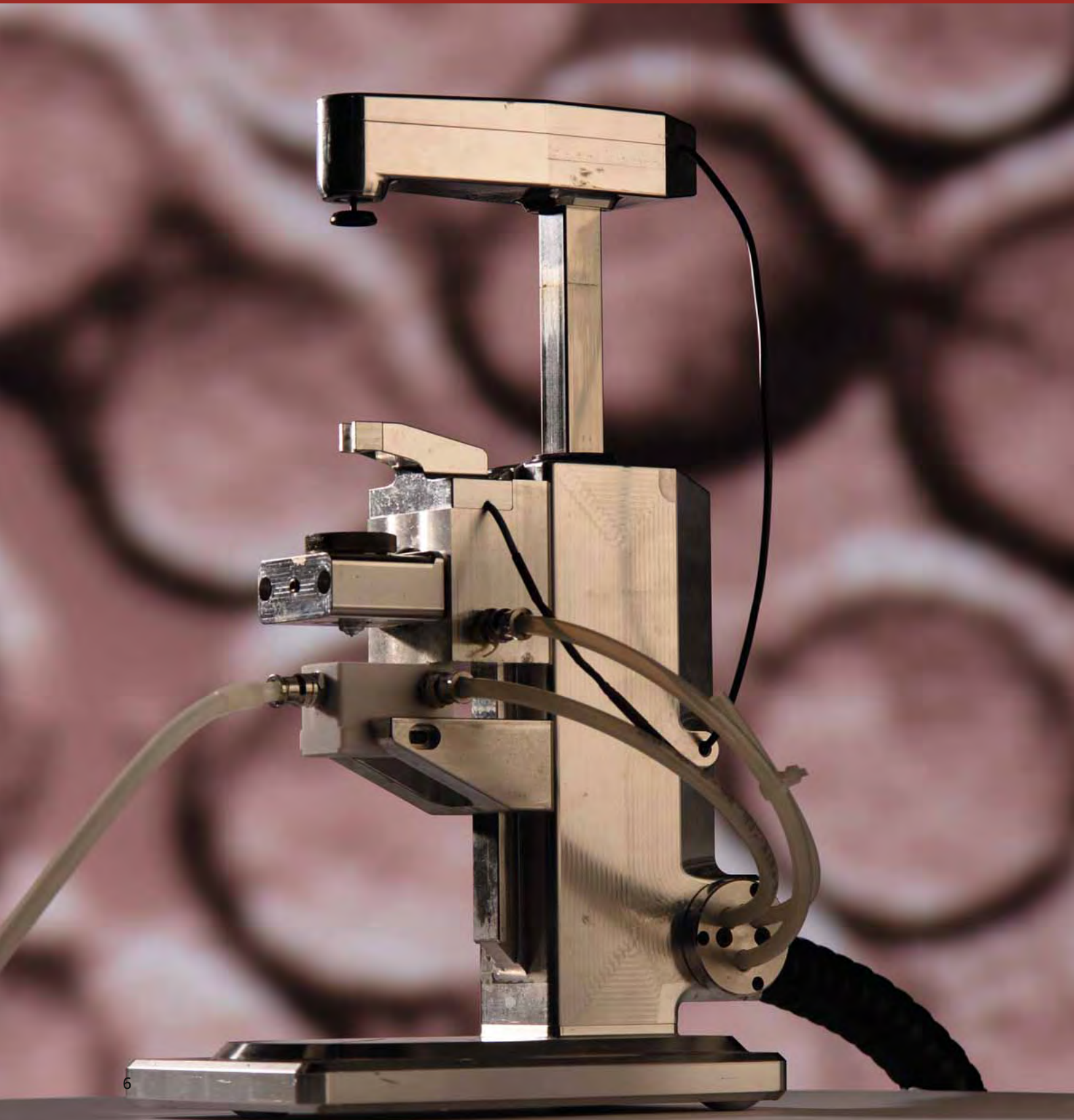
Contact

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

Zweistrom-Düsenanlage zur Herstellung von Alginat-Mikrobeads
(Foto: Bernd Müller).

Dual nozzle system for the production of alginate microbeads
(Photo: Bernd Müller).



KRYO- & STAMMZELL- TECHNOLOGIE

CRYO & STEM CELL TECHNOLOGY

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

Pluripotenz & Regeneration
Biomedizinische Optik
Automatisierungsprozesse
Marine Biopolymere
Kooperationslabor EFPIA

**Projektbeispiel: European Bank for induced pluripotent
Stem Cells – EBiSC**

Ausstattung

Offers, results and products of the working groups

Pluripotency & Regeneration
Biomedical Optics
Automation Processes
Marine Biopolymers
Cooperation Lab EFPIA

**Project example: European Bank for induced pluripotent
Stem Cells – EBiSC**

Equipment

Die Abteilung Kryo- & Stammzelltechnologie setzt sich aus fünf Arbeitsgruppen zusammen – Pluripotenz & Regeneration, Biomedizinische Optik, Automatisierungsprozesse, Marine Biopolymere (in Coquimbo, Chile) und Kooperationslabor EFPIA (in Cambridge/Babraham, Großbritannien) –, 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. Genutzt werden hierfür sowohl Robotikplattformen als auch verschiedene Bioreaktorsysteme in Verbindung mit innovativen optischen Methoden zur Analyse auf Einzelzellebene. 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 hochparallelierter und automatisierter Mikrosysteme zum multiparametrischen Screening von Wirkstoffen für jede individuelle Zelllinie wäre ein Meilenstein für die klinische Anwendung zukünftiger Stammzelltherapien und anderer zelltherapeutischer 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

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

The Cryo & Stem Cell Technology Department is made up of five working groups – Pluripotency & Regeneration, Biomedical Optics, Automation Processes, Marine Biopolymers (located in Coquimbo, Chile) and Cooperation Laboratory EFPIA (located in Cambridge/Babraham, UK) – 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. In addition, 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, like innovative optical methods and state-of-the-art molecular biology tools for the analysis at the single cell level.

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 Cryo & Stem Cell Technology Department is extending the unique competence of the Fraunhofer IBMT in the field of cryorepository 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

- Forschung und Entwicklung neuer Zellkultur- und Screeningssysteme mit Fokus auf Miniaturisierung, Parallelisierung und Automatisierung
- 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-Mikrocarriern
- Integration vollständiger Zellkulturprozesse in Automatisierungstechnologien mittels Robotik und Mikrofluidik
 - automatisierte Toxizitätstests
 - automatisierte Reprogrammierung
 - automatisierte hiPSC-Differenzierung
- Entwicklung standardisierter Qualitätssicherung zur schnellen und konsistenten Evaluierung der Pluripotenz von hiPS
- 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 von Hochleistungskryomedien
- zellspezifische Optimierung von Kryokonservierungsprozessen (z. B. Vitrifikation von hiPS auf Alginat-Mikrocarriern)
- Zell- und Tissue Engineering medizinisch relevanter Systeme mittels biokompatibler Hydrogele
- Immunoisolation medizinisch relevanter Zellsysteme mittels biokompatibler Hydrogele
- Entwicklung von Imaging-Methoden zur Langzeit-Zeitrafferbeobachtung biologischer Systeme mittels automatisierter Bildanalyse

- 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

OFFERS, RESULTS AND PRODUCTS OF THE WORKING GROUPS

Pluripotency & Regeneration

- research and development of new cell culture and screening systems with focus on miniaturization, parallelization and automation
- 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 toxicity test
 - 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 under miniaturized conditions
- research and development in the fields of cryobiology and biotechnology
 - development of novel sterile vitrification procedures
 - development of new vitrification substrates
 - development of high-performance cryomedia
- cell-specific optimization of cryopreservation processes (e. g. vitrification of hiPSCs on alginate microcarriers)
- cell and tissue engineering of medically relevant systems using biocompatible hydrogels
- immunoisolation of medically relevant cell systems using biocompatible hydrogels
- development of imaging methods for long-term time-lapse observation of biological systems based on automated image analysis

- development of an innovative bag-based culture system for the differentiation and cryopreservation 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, nonlinear, 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

ANGEBOTE, ERGEBNISSE UND PRODUKTE DER ARBEITSGRUPPEN

- 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 markerfreien Darstellung von Kollagen, Stärke, Myosin, etc.
- Weitfeldmikroskopie

Ansprechpartner

Dr. Frank Stracke

Telefon: +49 (0) 6894/980-166

frank.stracke@ibmt.fraunhofer.de

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)
 - beatgekoppelte Zellkultur in Bioreaktoren
 - 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

OFFERS, RESULTS AND PRODUCTS OF THE WORKING GROUPS

- 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

Contact

Dr. Frank Stracke
 Telephone: +49 (0) 6894/980-166
 frank.stracke@ibmt.fraunhofer.de

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 ISO9001:2015)
- optimization and validation of automated cell culture processes
 - cultivation of cell lines and induced pluripotent stem cells
 - production von HIV-1 pseudo-type viruses ("Good Clinical Laboratory Practice" (GCLP) - conform)
 - beat-coupled cell culture in bioreactors
 - 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

ANGEBOTE, ERGEBNISSE UND PRODUKTE DER ARBEITSGRUPPEN

Marine Biopolymere (Coquimbo, Chile)

- Gewinnung und Veredelung von Bioreagenzien, wie hochreines biokompatibles Alginat aus marinen Algen
- Standardisierung und Validierung von Algenernte, -transport und -präparation
- milde Extraktionsprozesse von Alginat aus unterschiedlichen Algenspezies
- definierte Trocknungsverfahren biologischer Proben
- Untersuchungen und Optimierungen von Prozessschritten hinsichtlich der Konservierung nativer Charakteristika von Bioreagenzien
- Etablierung von Laborgeräten und -technologien zur kommerziellen Verwertung mariner Produkte

Ansprechpartnerin

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

Kooperationslabor EFPIA (Cambridge/Babraham, GB)

- Entwicklung neuartiger Konzepte für die Automatisierung von Zellkulturabläufen im Bereich der Stammzellforschung
- Adaption von Zellkulturprotokollen an miniaturisierte Umgebungsbedingungen
- Untersuchung von Zellcharakteristika unter automatisierten und miniaturisierten Kulturbedingungen
- Forschung und Entwicklung neuer Methoden für die virusfreie Manipulation von Zellen
- Immobilisierung und Tissue Engineering medizinisch relevanter Zellsysteme unter Verwendung biokompatibler Hydrogele

Ansprechpartner

Dr. Erwin Gorjup
Telefon: +44 (0) 1223 804130
erwin.gorjup@ibmt.fraunhofer.de

OFFERS, RESULTS AND PRODUCTS OF THE WORKING GROUPS

Marine Biopolymers (Coquimbo, Chile)

- extraction and refinement of bioreagents, such as high-purity biocompatible alginate, from marine algae
- standardization and validation of the algae's harvest, transport and preparation
- gentle extraction processes of alginate out of different algae species
- defined drying methods for biological samples
- investigations and optimizations of processing steps in respect of the preservation of the bioreagent's native characteristics
- establishment of laboratory equipment and technologies for commercial applications of marine products

Contact

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

Cooperation Lab EFPIA (Cambridge/Babraham, UK)

- development of innovative concepts for the automation of cell culture processes in the field of stem cell research
- adaption of cell culture protocols to miniaturized environmental conditions
- investigation of cell characteristics under automated and miniaturized culture conditions
- research and development of new methods for the virus-free manipulation of cells
- immobilization and tissue engineering of medically relevant cell systems using biocompatible hydrogels

Contact

Dr. Erwin Gorjup
Telephone: +44 (0) 1223 804130
erwin.gorjup@ibmt.fraunhofer.de

PROJEKTBEISPIEL: EUROPEAN BANK FOR INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS – EBISC

Ausgangssituation

Die Entdeckung der induzierten Pluripotenz ist ein bedeutender aktueller Durchbruch im Bereich der Biomedizin des letzten Jahrzehnts. Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) sind nicht nur eine große Hoffnung in der Regenerativen Medizin, sie bereiten auch die perfekte Experimentierbasis für zellbasierte Screenings. Dies liegt i) am Fehlen ethischer Bedenken, ii) der Einfachheit ihrer Herstellung (z. B. mittels nicht-integrierender Expressionssysteme aus einer Hautbiopsie) und iii) an ihrem außergewöhnlichen Differenzierungspotenzial, das die Möglichkeit zu einer großen Vielfalt an Tests eröffnet. Nicht von ungefähr hat die pharmazeutische Industrie diese Zellen als das ultimative Testsystem erkannt, da sie von gesunden und kranken Spendern gewonnen werden können. Dabei reflektiert sie auf die spezifischen klinischen In-vitro-Bedingungen (z. B. zelluläre Aspekte, genetische Mutationen). Humane iPS-Zellen stellen darüber hinaus den Ausgangspunkt für die Personalisierung von Therapien dar, wobei die effektivste Behandlungsart zuerst an vom Patienten gewonnenen Zellen/Organoiden getestet wird, bevor sie schließlich am Patienten selbst zur Anwendung kommt.

1 *Automatisierte, eisfreie Biobank mit geschlossener Kühlkette (Askion GmbH), wie sie in der EBISC-Spiegelbank in Sulzbach installiert ist (Foto: Bernd Müller).*

2 *Humane induzierte pluripotente Stammzellen auf mit Vitronektin beschichteten Alginat-Mikrocarriern, die in einem Suspensions-Bioreaktor mit niedrigen Scherkräften (BioLevigator™) kultiviert wurden.*

Aufgabenstellung

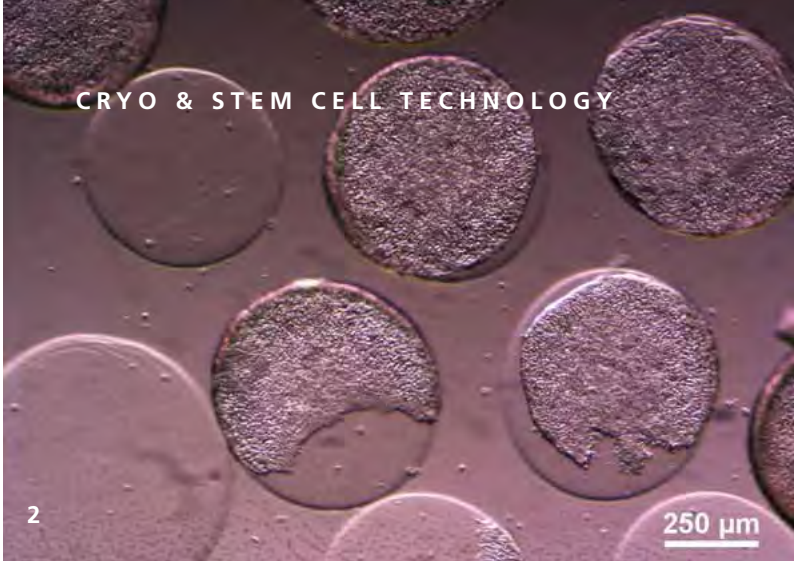
Die Generierung/Erzeugung, Expansion und Kryokonservierung der hiPS-Zellen ist jedoch derzeit sehr zeit- und arbeitsintensiv. Daher baut das Fraunhofer IBMT zusammen mit internationalen Partnern aus Wissenschaft und Industrie, unterstützt im Rahmen eines Projekts der EU (IMI-FP7), eine Sammlung von mehr als 50 humanen iPS-Zelllinien auf, die sowohl von pharmazeutischen Firmen als auch akademischen Zentren eingesetzt werden sollen. Die Arbeitsgruppe Pluripotenz & Regeneration des Fraunhofer IBMT steht an vorderster Front, wenn es um die Entwicklung der Automatisierungsstrategien für die kontrollierte Erzeugung, Expansion und das Kryobanking dieser Zellen geht. Die parallele Handhabung patientenspezifischer iPS-Zelllinien und ihre Expansion erfordern eine sorgfältige Qualitätssicherung (QC). Diese bildet einen Schwerpunkt der Arbeitsgruppe.

Lösung

Bilderkennungsprogramme, Robotiksysteme und die Programmierung korrekter Skripts ermöglichen die Generierung und Auswahl der hiPS-Zellen in Hinblick auf maximale Qualität, verbunden mit der Möglichkeit, den vollständigen Prozess unter komplett überwachten und standardisierten Bedingungen (GCLP) auszuführen. Die Anwendung von State-of-the-Art-Methoden der Zellbiologie, Molekularbiologie und Biochemie garantieren eine Prototypenproduktionslinie zur konstanten Erzeugung hochwertvollen Materials für die pharmazeutische und medizinische Forschung und bilden die Voraussetzung für den künftigen therapeutischen Einsatz.

Ansprechpartner

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



PROJECT EXAMPLE: EUROPEAN BANK FOR INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS – EBISC

Starting situation

One recent major breakthrough in the biomedical field was the discovery of induced pluripotency. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) are not only a great hope in the field of regenerative medicine, but are also the perfect experimental system for cell-based screenings. This is due to i) the lack of ethical concerns, ii) the ease of generation (e. g. from a skin biopsy using non-integrating expression systems) and iii) their extraordinary differentiation potential, which opens the door to a whole array of tests. Not by chance, the pharmaceutical industry has recognized these cells as the ultimate test system, as they can be derived from healthy and diseased donors, reflecting specific clinical conditions in vitro (i. e. cellular features, genetic mutations). Moreover, human iPSCs are the gateway towards the personalization of therapies, where the most effective treatment is tested first on patient-derived cells/ organoids and then transposed to the patient itself.

Tasks

However, the generation, expansion and cryopreservation of hiPCs are currently very time-consuming and labour-intensive. Therefore, together with international partners from both academia and industry and supported by EU funding (IMI-FP7), Fraunhofer IBMT is building up a collection of more than 50 human iPSC lines, to be used by both pharmaceutical companies and academic centres. The Pluripotency & Regeneration Group is in the front line for the development of automation strategies for the generation, expansion and cryobanking of these cells. Beside the parallel manipulation of patient-specific iPS cell lines and their expansion, a careful quality control (QC) is imperative. Therefore, QC - and its automation - is one of the priorities of the Pluripotency & Regeneration Group.

Solution

Image recognition programs, robotic systems and the programming of accurate scripts, allow the generation and selection of the hiPS cells for maximum quality, with the possibility of executing the complete process under fully controlled and standardized conditions (GCLP). Applying state-of-the-art methods from cell biology, molecular biology and biochemistry ensures a prototypical production line for the constant generation of highly valuable material for pharmaceutical and medical research, setting the stage for future therapeutic use.

Contact

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

1 Automated, ice-free biobank with closed cold chain (Askion GmbH) installed at the EBISC mirror facility in Sulzbach. (Photo: Bernd Müller).

2 Human induced pluripotent stem cells cultivated on alginate microcarriers coated with vitronectin in a suspension bioreactor with low shear forces (BioLevigator™).

AUSSTATTUNG

Pluripotenz & Regeneration und Automatisierungsprozesse

- Zellbiologielabor, ausgestattet mit:
 - Flow- und Laminarboxen
 - CO₂-Inkubatoren
 - 10 BioLevitatoren (halbautomatisierter Suspensionszellkultur-Bioreaktor)
 - Bioreaktorsysteme für die Zellexpansion (Spinner Flasks, Hexabatch)
 - 10 Biostationen IM und 1 Biostation CT für Zeitrafferimaging geringer Materialmengen
 - FACSAria 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
 - Reinraum für die Extraktion hochreiner Alginat
 - Mikrokapsel-/Mikrocarrier-Produktionssystem (koaxiales Luftfluss- und Crystal Gun-Prinzip)
 - Messstation für die Deformationskurven hochviskoser Alginatlösungen
 - 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
- Mikroskopieraum, ausgestattet mit:
 - invertiertes Kryomikroskop (Eigenentwicklung, Peltierbasiert)
 - kombiniertes Reflektions-/Rasterkraftmikroskop für die Messung biologischer Objekte in wässriger Umgebung
 - konfokal-invertiertes Mikroskop
 - Fluoreszenzmikroskope, CLSM, LSM, Inkubatormikroskope
 - Hochgeschwindigkeitskamera zur Visualisierung ultraschneller Prozesse, wie die Kristallisation während der Kryokonservierung oder die Validierung von Vernetzungsprozessen
- 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)

EQUIPMENT

Pluripotency & Regeneration and Automation Processes

- Cell biology laboratory equipped with:
 - flow and laminar hoods
 - CO₂ 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
 - clean room for the extraction of high-purity alginates
 - microcapsule/microcarrier producing system (co-axial air flow and Crystal Gun principle)
 - station for the measurement of deformation curves of highly viscous alginate solutions
 - 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:
 - inverted cryomicroscope (own development, Peltier-based)
 - combined reflection/scanning force microscope for measurement of biological objects in aqueous environments
 - confocal inverted microscope
 - fluorescence microscopes, CLSM, LSM, incubation microscopes
 - high-speed camera for the visualization of ultra-fast processes like crystallization during cryopreservation or the validation of cross-linking processes
- 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)

AUSSTATTUNG

- 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, Strahlanalysesysteme
- 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

Marine Biopolymere

- Präparationslabor zur Veredelung mariner Algen
- innovatives Equipment zur Prozessierung und Dokumentation standardisierter Algengernten, -beförderungen und -präparationen
- Schneidevorrichtung zur homogenen Größeneinstellung des Algengranulats
- Lyophilisator und Trockenschränke
- Messplatz zur Aufnahme von Restfeuchten in biologischen Proben
- Kammermaschine zum Anlegen definierter Vakuum-Umgebungen
- Wägeplatz
- Tieftemperatur-Lagersystem
- Extraktionslabor zur Gewinnung und Aufreinigung von Bioreagenzien, wie Alginat
- sterile Werkbank
- Filtrations- und Fällungsanlagen zur Produktpurifikation

Kooperationslabor EFPIA

- Zellkulturlabor (sterile Werkbänke, CO₂-Inkubatoren)
- inverses Durchlichtmikroskop mit Phasenkontrast und Fluoreszenzeinrichtung
- Bioreaktoren zur Expansion von Zellen
- »life cell imaging«-Mikroskope inklusive Fluoreszenz
- programmierbare Einfrierautomaten, elektrisch und mit Stickstoff
- Mikropipettiersystem/Automatisierungsplattform
- Kryowerkbank
- Anlage zur Mikroverkapslung und Produktion von Mikropartikeln

EQUIPMENT

- 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

Marine Biopolymers

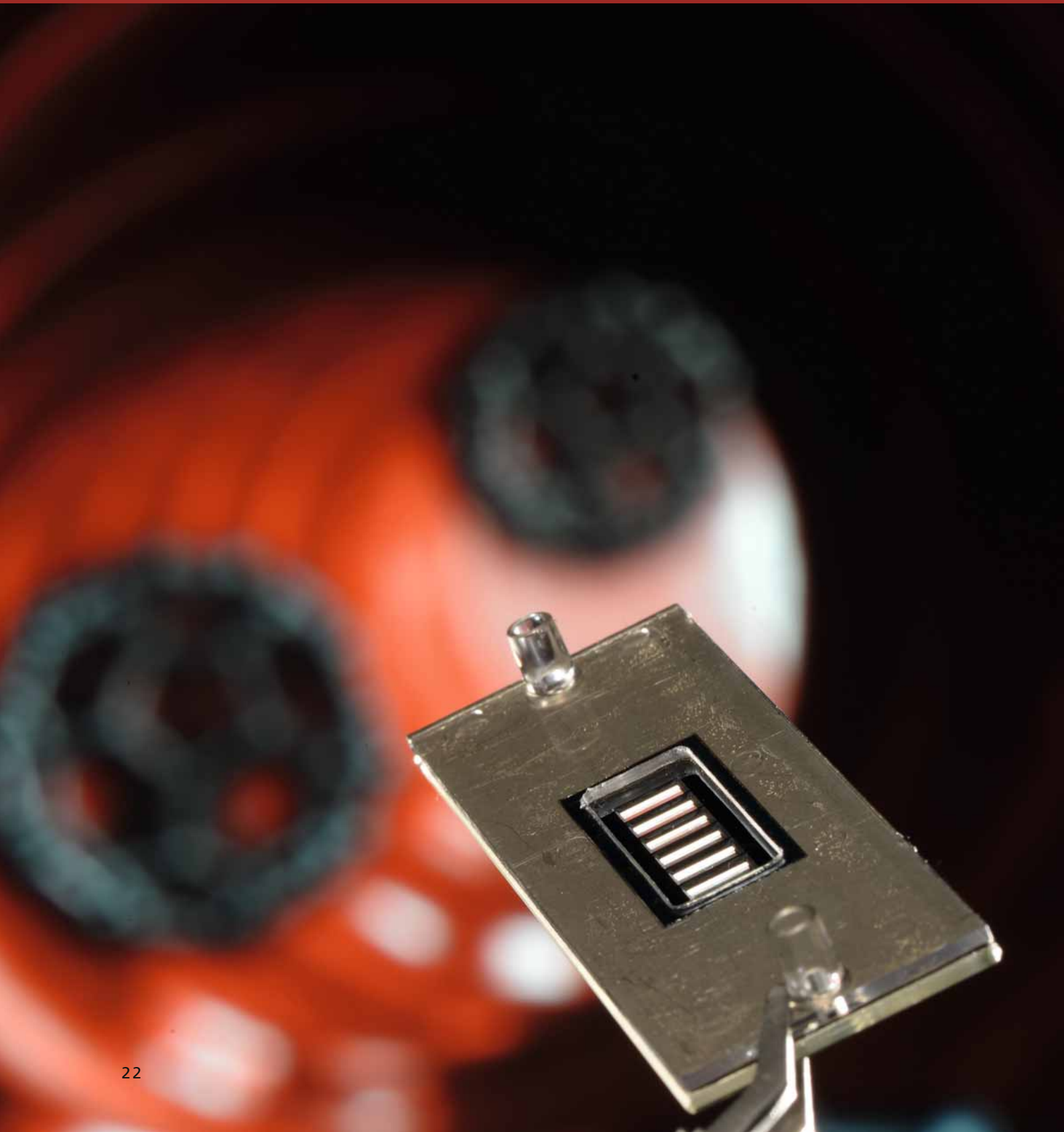
- preparation laboratory for the refinement of marine algae
- innovative equipment for the processing and the documentation of standardized algae harvest, transport and preparation
- cutter for homogenously tuned algae samples
- dry freezer and drying cabinets
- measuring site for the analysis of residual moisture in biological samples
- chamber machine to create defined vacuum environments
- weighing site
- low temperature storage system
- extraction laboratory for the extraction and purification of bioreagents, such as alginate
- sterile workbench
- filtration and precipitation devices for product purification

Cooperation Lab EFPIA

- cell culture laboratory (sterile workbenches, CO₂ incubators)
- inverted microscope with phase contrast and fluorescence unit
- bioreactors for cell expansion
- life cell imaging microscopes including fluorescence
- programmable automatic freezers, electric and with nitrogen
- micropipette system/automation platform
- cryo-workbench
- device for microencapsulation and the production of micro-particles

Mikrosystemtechnisch hergestellter Chip zur Untersuchung der Durchgängigkeit nanopartikulärer Formulierungen im Mukus (Schleim) der Darmbarriere (Foto: Bernd Müller).

Microsystem chip for the investigation of the permeability of nanoparticulate formulations in the mucous of the intestine barrier (Photo: Bernd Müller).



BIOPROZESSE & BIOANALYTIK

BIOPROCESSING &

BIOANALYTICS

Angebote, Ergebnisse und Produkte der Arbeitsgruppen

Biomonitoring & Kryobanken

Zelluläre Bioprozesse

Präklinische Nanotechnologie & Nanotoxikologie

Projektbeispiel: NanoUmwelt – Risikoanalyse synthetischer Nanomaterialien in der Umwelt

Ausstattung

Offers, results and products of the working groups

Biomonitoring & Cryobanks

Cellular Bioprocessing

Preclinical Nanotechnology & Nanotoxicology

Project example: NanoUmwelt – Risk assessment of nanomaterials in the environment

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 näher zu kommen. Antworten darauf findet man im Feld der Nanotoxikologie. Hier sind die Arbeitsgruppen Präklinische Nanotechnologie & Nanotoxikologie sowie Biomonitoring & Kryobanken 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 Empfehlung für Regulierungsmaßnahmen aussprechen zu können, werden in der Arbeitsgruppe Biomonitoring & Kryobanken 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 Nanotechnologie & Nanotoxikologie 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

Sekretariat

Frau Anja Weber

Telefon: +49 (0) 6897/9071-279

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 working groups Preclinical Nanotechnology & Nanotoxicology and Biomonitoring & Cryobanks are leading the government-funded (BMBF) project "NanoUmwelt" in which the risks for the environment of synthetic nanomaterials, many of which have been around for quite some time, for example, in cosmetics and food, 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 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 Nanotechnology & Nanotoxicology is dealing with. Beside the synthesis of newly nanoparticle formulations, questions about specific surmounting of biological barriers like the blood-brain barrier, the intestinal barrier, 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 for collecting, preparing, preserving and distributing bioreagents and clinical samples for worldwide networks are developed.

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 & Kryobanken

- Planung, Organisation und Management von Probenahmen von Human- und Umweltproben
- Erhebung und Dokumentation von Anamnesedaten, Lebensumständen und Lebensgewohnheiten sowie weiterer Informationen zur personenbezogenen Schadstoffexposition durch standardisierte Fragebögen
- standardisierte Analyse klinisch-chemischer Parameter von Humanproben (Vollblut, Blutplasma, 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 Standardarbeitsanweisungen (SOPs) nach 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



OFFERS, RESULTS AND PRODUCTS OF THE WORKING GROUPS

Biomonitoring & Cryobanks

- 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/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

ANGEBOTE, ERGEBNISSE UND PRODUKTE DER ARBEITSGRUPPEN

- 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 Nanotechnologie & Nanotoxikologie

Präklinische Testung nanopartikulärer Formulierungen und nanotoxikologische Analysen

- Etablierung geeigneter Zellkulturmodelle zum spezifischen Tumor-Targeting und Überwindung biologischer Barrieren (z. B. Blut-Hirn-Schranke, intestinale Barriere, Haut- und Lungenbarriere)
- Portfolio von Zelllinien- und primärzellbasierten Modellen für nanotoxikologische Studien
- 3D-Zellmodelle
- Untersuchung der Interaktion und Überwindung von Nanomaterialien mit biologischen Barrieren
 - Messung des transendothelialen elektrischen Widerstandes (TER) mittels Impedanzspektroskopie
 - radionuklidbasierte Assays

- Nachweis der zellulären Aufnahme und der subzellulären Verteilung
 - Durchflusszytometrie (FACS)
 - konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie (CLSM)
- Freisetzungs- und Wiederfindungsstudien der inkorporierten Wirkstoffe
- Studien zur biologischen Aktivität der inkorporierten Wirkstoffe
- Zytotoxizitätsstudien nach ISO 10993/EN 30993
- Drug Screening, Verträglichkeitsstudien und Zytotoxizitätsstudien am HET-CAM System (Hen`s Egg Test on Chorio-Allantoic Membrane)
- In-vitro- und Ex-vivo-Studien humantoxikologischer Effekte im Niedrigdosisbereich
- miniaturisierte zellbasierte Assays
- alternative Testsysteme für Nanotoxizitätsstudien
- radionuklidbasierte Assays
- immunologische Assays
- reporterzellbasierte Assays
- individuell entwickelte Assays

Ansprechpartnerin

Dr. Sylvia Wagner

Telefon: +49 (0) 6897/9071-274

sylvia.wagner@ibmt.fraunhofer.de

OFFERS, RESULTS AND PRODUCTS OF THE WORKING GROUPS

- 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, DIN EN ISO 9001)
- compilation of SOPs

Contact

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

Preclinical Nanotechnology & Nanotoxicology

Preclinical testing of nanoparticulate formulations and nanotoxicological analyses

- implementation of suitable cell culture models for specific tumour targeting and surmounting the biological barriers (e. g., blood-brain-barrier, intestinal barrier, skin and lung barrier)
- portfolio of cell lines and primary cell-based models for nanotoxicological studies
- 3D cell models
- examination of the interaction with and surmounting of biological barriers by nanomaterials
 - measurement of transendothelial electrical resistance (TER) using impedance spectroscopy
 - radionuclide-based assays

- proof of cellular uptake and subcellular distribution
 - flow cytometry (FACS)
 - confocal Laser Scanning microscopy (CLSM)
- release and recovery studies of incorporated ingredients
- studies of biological activity of the ingredients
- cytotoxicity studies according to ISO 10993/EN 30993
- drug screening, compatibility and cytotoxicity studies at HET-CAM system (Hen`s Egg Test on chorio-allantoic membrane)
- in vitro and ex vivo studies of human toxicological effects in the low dose range
- cell-based assays
- alternative test systems for nanotoxicity studies
- radionuclide-based assays
- immunologic assays
- reporter cell-based assays
- individually developed assays

Contact

Dr. Sylvia Wagner
 Telephone: +49 (0) 6897/987-274
 sylvia.wagner@ibmt.fraunhofer.de

PROJEKTBEISPIEL: NANOUMWELT – RISIKOANALYSE SYNTHETISCHER NANOMATERIALIEN IN DER UMWELT

Ausgangssituation

Eine Vielzahl industriell hergestellter Nanomaterialien (NM) ist aus Produkten des täglichen Bedarfs mittlerweile nicht mehr wegzudenken und begleitet schon heute unseren Alltag. Interessant sind NM (gr. nanos = Zwerg) wegen ihrer geringen Größe und der dadurch veränderten physikalischen und chemischen Eigenschaften und somit neuen Funktionalität. Zum Beispiel enthalten Bekleidung, Kosmetika und Haushaltswaren immer häufiger NM, um die Produkte schmutzabweisend oder effektiver zu machen. Doch wo landen die nur wenige Millionstel Millimeter kleinen Partikel und Fasern? Welche Wirkung haben sie auf den Menschen und die Umwelt? Angesichts der zahlreichen Wissenslücken kann man bislang nur unzureichend abschätzen, welches Risiko von NM ausgeht. Auch deren Einfluss auf Mensch und Umwelt sowie das Ende ihres Lebenszyklus ist bisher unklar.

Lösung

In dem interdisziplinären Forschungsprojekt »NanoUmwelt - Risikoanalyse synthetischer NM in der Umwelt« (BMBF KFZ 03X0150) werden gemeinsam mit 10 Partnern aus Wirtschaft, Wissenschaft, Landes- und Bundesbehörden neue innovative Methoden entwickelt, um die NM-Belastung und die hieraus resultierenden Risiken für Umwelt und Mensch genau und sicher bewerten zu können.

Ziel ist die Entwicklung hochsensitiver Methoden zur Detektion geringster NM-Mengen in Umwelt- und Humanproben. Neben

Boden, Klärschlamm und Gewässer werden Bodenorganismen, Muscheln und Fische, aber auch der menschliche Organismus hinsichtlich ihrer NM-Belastung untersucht. Hierzu sammeln Wissenschaftler des Fraunhofer IBMT Umweltproben aus repräsentativen Ökosystemen und entwickeln Methoden zur standardisierten Aufbereitung des organischen Materials für die Analytik und zur veränderungsfreien Langzeitlagerung. Zur Erfassung einer möglichen NM-Exposition des Menschen sammelt das Fraunhofer IBMT in enger Kooperation mit dem Umweltbundesamt Blut- und Urinproben junger Erwachsener, die innerhalb des Projekts hinsichtlich NM-Belastung untersucht werden. Ergänzend wird mit Hilfe eines am Fraunhofer IBMT entwickelten Fragebogens das Produktverhalten der Probanden ermittelt und in die NM-Belastungsanalysen miteinbezogen. Darüber hinaus werden am Fraunhofer IBMT neue Modelle zur Untersuchung humantoxikologischer NM-Effekte im Niedrigdosisbereich entwickelt und die Barrieregängigkeit von NM (Überwindung der Lungen- und der Darm-Barriere) untersucht, um Aussagen über die Aufnahme in den Körper zu treffen.

Potenzial

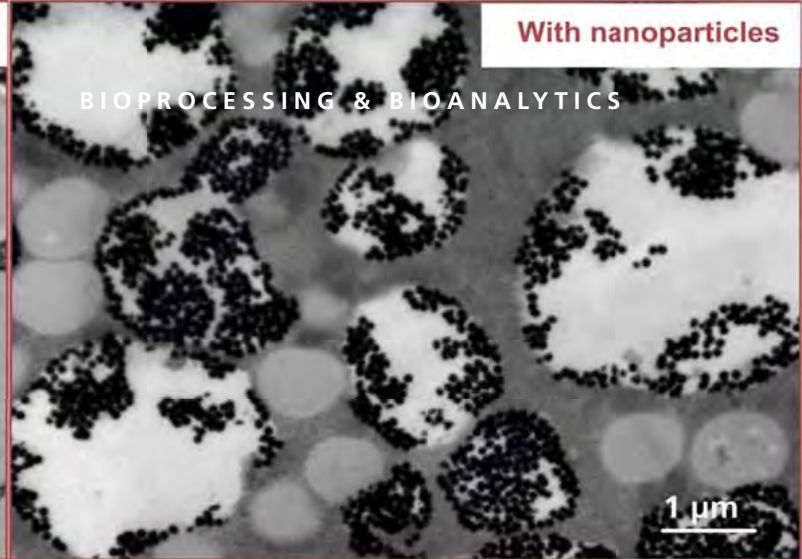
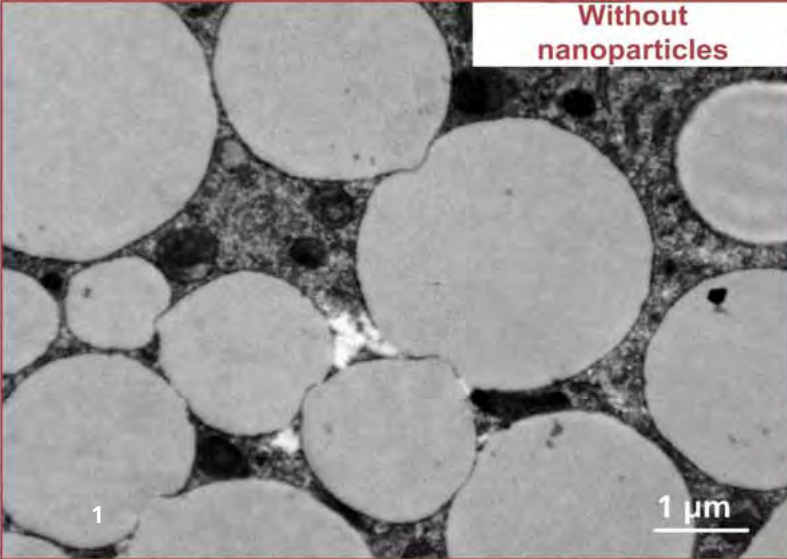
»NanoUmwelt« detektiert und quantifiziert nicht nur NM an zahlreichen Stellen funktional relevanter Ökosystem-Kompartimente, sondern untersucht gleichzeitig die Wechselwirkungen der NM mit biologischen Grenzflächen wie u. a. der Lunge und Barrieren wie der menschlichen Plazenta und des Gastrointestinaltrakts. Das Projekt realisiert die Entwicklung der dringend benötigten Strategien und Techniken zur Analyse des Lebenszyklus der NM, deren Akkumulation in der Umwelt und der Nanotoxikologie, welche für eine sichere und zuverlässige Risikoabschätzung, -vorhersage und -bewertung unerlässlich sind.

Ansprechpartnerin

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

¹ Transmissionselektronen-
mikroskopische Aufnahme einer
adipogen differenzierten
Stammzelle.
Links: unbehandelte Zelle

(= ohne Nanopartikel).
Rechts: Nach Behandlung mit
Gold-Nanopartikeln. Die Partikel
lagern sich in den Fetttropfen
der Zelle an.



PROJECT EXAMPLE: NANOUMWELT – RISK ASSESSMENT OF NANOMATERIALS IN THE ENVIRONMENT

Starting situation

Many of the products we use on a daily basis would not be possible without a wide range of industrially manufactured nanomaterials (NM). NM (Greek nanos = dwarf) are interesting due to their small size and associated altered physical and chemical properties and thus new functionality. For example, clothing, cosmetics and household goods increasingly contain NM to make the products dirt-repellent or more effective. But where do the tiny particles and fibres measuring just a few millionths of a millimetre end up? What effect do they have on humans and the environment? Due to the many gaps in our knowledge, we are unable to adequately assess the risks proceeding from NM. The influence on humans and the environment, as well as the end of the life cycle of the NM is still unclear.

Solution

In the interdisciplinary research project "NanoUmwelt" – risk analysis of synthetic NM in the environment, (BMBF KFZ 03X0150) the Fraunhofer IBMT is working with 10 partners from industry, science, state and federal authorities to develop new innovative methods in order to precisely and reliably evaluate the NM exposure and the resulting risks for environment and humans.

The aim is to develop highly sensitive methods for the detection of the tiniest NM quantities in environmental and human samples. Alongside soil, sewage sludge and water, soil organisms, shellfish and fish, but also the human organism, are being investigated in terms of their NM exposure. For this purpose the scientists at the Fraunhofer IBMT collect environmental samples from representative ecosystems and develop meth-

ods for the standardized preparation of the organic material for analysis and for conservational long-term storage. To identify a possible NM exposure of humans, the Fraunhofer IBMT, in close cooperation with the Federal Environment Agency, collects blood and urine samples from young adults to be examined within the project in terms of NM exposure. In addition to this, by means of a questionnaire developed at the Fraunhofer IBMT, the product behavior of the test persons is determined and included in the NM exposure analysis. The Fraunhofer IBMT is also developing new models for the investigation of human-toxicological NM effects in the low-dose range, and investigating the barrier permeability of NM (overcoming the lung and the intestine barrier) in order to make statements about the intake of nanomaterials in the body.

Potential

"NanoUmwelt" is aimed at detecting and quantifying not only NM at various points of functionally relevant ecosystem compartments, but is also investigating the interactions of NM with biological interfaces including, for example, the lung, as well as barriers such as the human placenta and the gastrointestinal tract. The project is realizing the development of the urgently required strategies and technologies for the analysis of the life cycle of NM, their accumulation in the environment and the nanotoxicology which are essential for a precise and reliable assessment, prediction and evaluation of the risks.

1 Transmission electron microscopic image of an adipogenic differentiated stem cell. Left: untreated cell (= without nano-

particles). Right: Cell after exposure to gold nanoparticles. The nanoparticles accumulate in the lipid droplets of the cell.

AUSSTATTUNG

Labore der Sicherheitsklasse S2 und S3 mit Schleusenbereich für mikrobiologische, molekularbiologische und zellbiologische Arbeiten

- TER-Impedanzmesssystem (cellZscope)
- Aerosol-Expositions-System VITROCELL® Cloud
- Franz Zell-System
- Ussing-Kammer
- Durchflusszytometer inklusive Sortiereinheit
- Durchlicht- und Auflichtmikroskope mit Phasen- und Differenzialinterferenzkontrast, Fluoreszenzeinrichtung und Dokumentationseinheit, mit Manipulationseinheit und Inkubationshaube
- Spektralphotometer für Absorptions-, Fluoreszenz- und Lumineszenzmessungen in Mikrotiterplatten, Elispotreader
- Cobas c111 Analyzer zur photometrischen Bestimmung klinisch-chemischer Parameter
- Mikro-, Kühl- und Ultrazentrifugen
- Gelelektrophoreseeinheiten für DNA, RNA und Proteine mit Dokumentationseinheiten
- Gefriermikrotom
- »real time«-PCR-Cycler
- automatisierte Zellkultur- und Virusproduktionseinheit
- Leica-TCS-SP8-X-Konfokalmikroskop ausgestattet mit Weißlichtlaser und Dauerstrichlaser der Wellenlänge 405 nm
- Agilent HPLC-Anlage

Radionuklidlabor der Sicherheitsklasse S2 für den Umgang mit offenen radioaktiven Stoffen

- Flüssigkeitsszintillationszähler Modell 2919 TR
- TER-Impedanzmesssystem (cellZscope)

EQUIPMENT

Laboratories with safety level S2 and S3 with double-door system for microbiological, molecular biological and cell biological research:

- TER impedance measuring system (cellZscope)
- aerosol exposition system VITROCELL® Cloud
- Franz cell system
- Ussing chamber
- flow cytometer including sorting unit
- transmitted light microscopes and reflected light microscopes with phase and differential interference contrast, fluorescence unit and documentation unit, with manipulation unit and incubation hood
- spectral photometer for absorption, fluorescence and luminescence measurements of microtitre plates, elispot reader
- Cobas c111 analyzer for photometric determination of clinical-chemical parameters
- micro, cooling and ultra centrifuges
- gel electrophoresis units for DNA, RNA and proteins with documentation units
- cryo microtome
- real-time PCR cycler
- automated cell culture and virus production unit
- Leica TCS SP8 X confocal microscope equipped with white light laser and continuous wave laser with a wavelength of 405 nm
- Agilent HPLC system

Radionuclide laboratory of safety level S2 for use with open radioactive substances:

- fluid scintillation counter model 2919 TR
- TER impedance measuring system (cellZscope)

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
<http://www.ibmt.fraunhofer.de>

Headquarters Sulzbach

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

Standort St. Ingbert

Ensheimer Straße 48
66386 St. Ingbert
Tel.: 06894/980-0
Fax: 06894/980-400

Location St. Ingbert

Ensheimer Strasse 48
66386 St. Ingbert, Germany
Tel.: +49 (0) 6894/980-0
Fax: +49 (0) 6894/980-400

Außenstelle Münster/Wolbeck

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

Branch Münster/Wolbeck

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

Außenstelle Berlin

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

Branch Berlin

in Fraunhofer-Forum Berlin
Anna-Louisa-Karsch-Straße 2
10178 Berlin, Germany

Auslandsstelle Cambridge/Babraham, Großbritannien

Meditrina Building
Babraham Research Campus
Cambridge, CB22 3AT, Großbritannien

Branch Cambridge/Babraham, United Kingdom

Meditrina Building,
Babraham Research Campus,
Cambridge, CB22 3AT, United Kingdom

Auslandsstelle Coquimbo, Chile

Departamento de Biología Marina
Facultad de Ciencias del Mar
Universidad Católica del Norte
Larrondo 1281 Coquimbo, Chile

Branch Coquimbo, Chile

Departamento de Biología Marina
Facultad de Ciencias del Mar
Universidad Católica del Norte
Larrondo 1281 Coquimbo, Chile

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

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

Leitung / Head of Institute

Prof. Dr. Heiko Zimmermann
heiko.zimmermann@ibmt.fraunhofer.de
(geschäftsführend/managing)

Prof. Dr. Günter R. Fuhr
guenter.fuhr@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