



INSPECT –

Microelectronics to diagnose cancer: initial work on immobilising bio-markers

Early experiments with a mobile testing system to contribute to integrated systems of personalised cancer diagnosis at an early stage. Photograph: IMMS.

Objectives and overview

The goal: rapid, early, precise diagnostic tests for cancer

There are certain types of cancer for which the patient's doctor can test rapidly on the spot, avoiding the need for costly, time-consuming lab tests. The common rapid diagnostic tests are qualitative rather than quantitative. They give a "yes" or "no" answer in the form of a coloured line on a paper strip which is either present or absent. For the future, it is hoped that rapid microelectronic tests will become possible so that doctors can get precise diagnostic information comparable to the results of extensive analysis of samples using complex laboratory equipment, but with the ease of test strips.

There is now an intention to use microelectronics to recognise prostate and colon cancer at a very early stage by measuring tiny antigen concentrations (less than 1 ng per ml) by bringing the chip into direct contact with samples from the patient. For prostate cancer in particular, this method will be a great advance on today's point-of-care testing procedures. Although the presence of PSA (prostate-specific

*Details and
video for the
INSPECT project:
www.imms.de.*

antigen) may be an indicator of cancer, it is constantly being produced in the male body. As men age, the concentration of PSA in their blood rises from around 2.5 nanograms (millionths of a gram) per millilitre to around 6.5 ng/ml. However, it can vary independently of a man's age, inflammation, mechanical irritation or cancer being the possible reasons. If a patient's PSA concentration could be measured at regular intervals, reliable early diagnosis and thus early treatment would be possible.

> *fast realtime*

> *ANCONA*

> *INSPECT*

> *ADMONT*

> *PTB*

> *in-ovo*

Staged preliminary investigation with chip technology and a mobile test system

> *Contents*

* *Funding*

Stage 1: Recognition of known particle concentrations in sample fluids

In the INSPECT project, together with its business partner Senova, IMMS has developed a functioning prototype system for microelectronic-based testing to help early diagnosis of prostate and colon cancer. The system serves to investigate significant parameters for cancer screening and to provide exact data on luminous intensity and particle concentration in patient samples. At the heart of the prototype is a chip previously developed by IMMS for proof of the existence of infections. In the present instance, this chip has been employed in a feasibility study with regard to the quantitative cancer screening goals and then to show that its integrated photodiodes are capable of revealing as expected the different levels of brightness caused by enzyme reactions in samples with known particle concentrations.

See article on

INSPECT at

www.imms.de.

Stage 2: Detection of gold particle markers and determination of detection limit

On the basis of Senova's knowhow on immunological assays in the diagnosis of carcinomas and on linking electronic functions with biochemistry, the partners were able to use the prototype described above to show that tiny quantities of gold nanoparticles can be revealed by digital optical methods. It is common for these particles to be employed in diagnostic procedures to render bio-markers visible and thus optically detectable. Using a spectrophotometer as customary in laboratories, the concentrations of gold particles revealed by the prototype test system at the minimum measurable optical density of 0.009 Bel were compared with those from experiments on samples with like concentrations.

More on ASIC

development at

www.imms.de.

It is on the basis of this work and other investigations that IMMS has laid out the ASIC (application-specific integrated circuit) to be applied specifically to cancer screening. In particular, close attention has to be paid to signal processing where there is only a tiny differential between signals and to efficient noise suppression.

Annual Report

IMMS 2017

A) Immobilisation of the primary antibodies

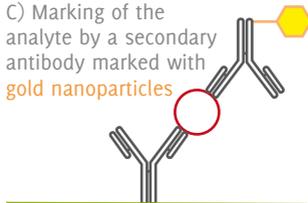
antibodies



B) Amplification of analytes from a sample



C) Marking of the analyte by a secondary antibody marked with gold nanoparticles



D) Measurement of the signal

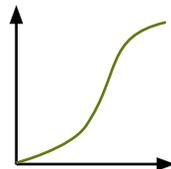


Figure 1: Basic principle, quantitative detection of PSA or haemoglobin analytes. Diagram: Senova/IMMS.

> fast realtime

> ANCONA

> INSPECT

> ADMONT

> PTB

> in-ovo

The IMMS solution in detail

Simple-as-a-strip micro-processor system that measures exactly

Gold nanoparticles rendering antibody-antigen complexes visible

Biologically, the new system of testing works on the same principle as paper strips, in that the interaction between antibody and antigen should enable detection of analytes in patient samples (prostate-specific antigen (PSA) in the case of prostate cancer and haemoglobin in the case of colon cancer). As shown in Figure 1(A), the primary antibodies are first fixed vertically on the surface of a micro-electronic chip by biochemical means. If any of the suspected PSA or haemoglobin antigens are contained in the fluid, sample fluid applied to the chip forms invisible antibody-antigen complexes (B). It takes a second step to make these visible: secondary antibodies with a marker are added, which dock onto the analytes of the antibody-antigen complexes (C). Possible markers are nanoparticles of gold to make the sample solution cloudy by absorbing light. Then the cloudy solution with the secondary antibodies which are not bound to the surface is rinsed off. The secondary antibodies which have been retained by the primary ones and marked with the gold cause a modification of optical density which can be detected by the ASIC and evaluated (D).

Chip to measure brightness variations caused by a single nanogram of antigen per millilitre

The luminous intensity is measured before and after the reaction and the degree of attenuation determined. The logarithmic ratio between the two measured values gives the alteration in the optical density (OD) in Bel. If cancer is to be diagnosed at a very early stage, the chip must be capable of recognising concentrations of antigens in the range of one nanogram per cubic centimetre. At this range, the variations in luminous intensity will be very weak in dimensions between 0.01 Bel and 1 Bel (1 decibel is 0.1 Bel).

> Contents

* Funding

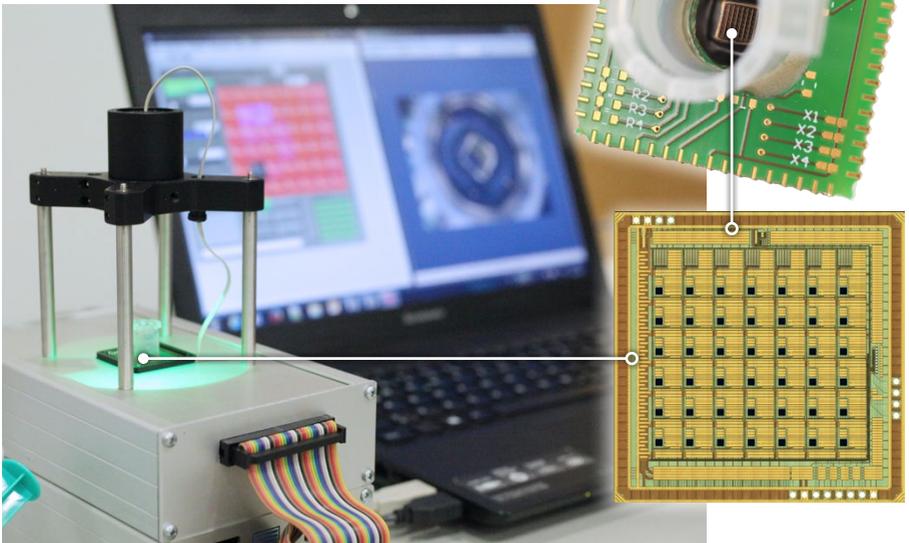
Experimental chip beats the target in recognising immobilised nanoparticles of gold

So that the principles of immobilisation and clouding described above could be represented on the immediate surface of the sensor, experiments were first carried out, using the ASIC which already existed, with nanoparticles of gold but without the antibody-antigen complexes. The chip is still quite large, being for research purposes. It was intended at first for detecting infectious illness, i.e. for rather different conditions. It contains a 6 x 7 matrix of photodiodes (Figure 2) and was developed for parallel detection of various pathogens by measuring how luminous intensity varied. The optical principle behind the signal conversion for this research chip is now to be transferred for use in cancer diagnosis and incorporated into the layout of an ASIC designed anew for the new requirements.

Five sets of the equipment seen in Figure 2, each fitted with one of the research chips, were investigated. On each of these five ASICs 100 microlitres (μl) of solution with a certain defined quantity of particles of gold, diameter 60 nanometres (nm), was placed and dried at 37°C with a maximum of 7 % humidity. In the five successive reservoirs, the number of particles was doubled from solution to solution.

© IMMS GmbH. All rights reserved. Reproduction and publication only with express permission of IMMS GmbH.

Figure 2:
Measurement setup (left) with liquid reservoir (top right) and ASIC (bottom right) equipped with a 6 x 7 photodiode matrix for preliminary investigations with gold nanoparticles.
Photographs: IMMS.



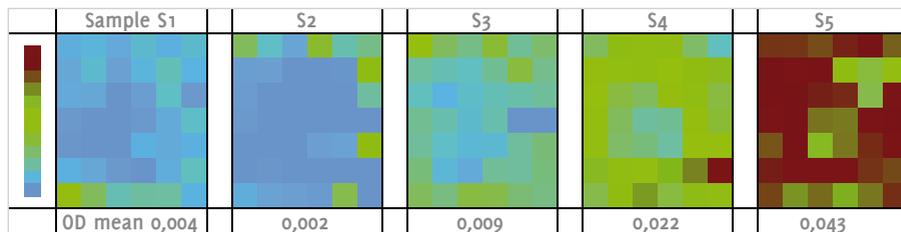


Figure 3: Results obtained after the drying process using five ASICs each with a 6 x 7 photodiode matrix for solutions S1 to S5 containing nanoparticles of gold: blue marks the lowest, green the mean and red the maximum value for optical density (OD, in Bel). The "OD mean" values shown are the values for each ASIC for optical density. Diagram: IMMS.

> fast realtime

> ANCONA

> INSPECT

> ADMONT

> PTB

> in-ovo

> Contents

* Funding

This was confirmed by contactless optical comparative measurement using a commercially available spectrophotometer typical of bioanalytical laboratories and able to show specific quantities of gold nanoparticles.

The results shown in Figure 3 from the five experimental chips in direct contact with sample solutions show on the one hand that the optical density increases with stronger concentrations of gold nanoparticles, blue representing the lowest, green the mean and red the maximum optical density. The grid in each case shows the 6 x 7 photodiode array on the chip. On the other hand, the distribution of the measured values across the grid makes it clear that the nanoparticles of gold in each sample have during drying process spread more or less irregularly over the sensor surface, as at this stage of the experiment no fixed antibodies have yet been used for purposes of holding the gold particles steady on the surface of the chip. The possibility cannot, therefore, be excluded that gold particles have collected during drying at spots which are not visible to the diodes, for instance on the insides of the reservoir.

The measurements taken on the five experimental chips do reveal that the number of particles per sample on them doubles from sample to sample. It was possible to show that there were significant distinctions between the quantities of particles dried from samples 3, 4 and 5 and actually adherent on the chips as the double concentrations of particles in the solutions coincide with the increasing OD mean figures shown in the lower part of Figure 3 for apparatus 3, 4 and 5. In the case of apparatus 1 and 2, the very low optical density of the solution prohibits any reliable statement because the irregular distribution of the particles has caused most of the measured values to fall close to the noise limit.

The experiment thus served to show a detection boundary at OD 0.009 Bel, as can be seen in the lower section of the S3 graphic in Figure 3. The specified minimum value for optical density difference of 0.01 Bel was thus fully achieved.

Conclusions and Outlook

The experiments described with known quantities of dried nanoparticles of gold in 5 sets of electronic apparatus have shown that the system is in principle suitable for optical measurement where there are immobilised, marked antibody-antigen complexes. The measurements taken by the electronic apparatus are in the optical density target range. In subsequence analyses, the intention is to subject the optical density figures so far obtained using the research chips and the spectrophotometer to quantitative comparison in view of the varying measurement procedures and the irregular particle distribution arising during the drying process which is noted above. In addition, Senova has been using the current chip for further tests with chip surfaces that have been provided with biological functionality and patient samples.

In the course of 2017, it was possible to specify an ASIC on this basis which is smaller, more exact, less affected by noise and better tailored to the application, while at the same time being less costly. In contrast to the original test chip, the INSPECT ASIC will contain a digital element which can preprocess the values registered by analogue means. This will simplify the ensuing signal processing and permit standardised output to data processing systems. There is a further benefit in that, the digitalised signals from the measurement system are less vulnerable to external disturbance.

Contact person: Alexander Hofmann, M.Sc., alexander.hofmann@imms.de



The project in which these results have been achieved has been jointly funded by the federal "Land" of Thüringen with the reference 2015 FE 9159 and by the EU in the EFRE (regional development) context. The joint partners with IMMS in the project are Senova Gesellschaft für Biowissenschaft und Technik mbH, CDA GmbH, iba Institut für Bioprozess- und Analysenmesstechnik e.V. and X-FAB Semiconductor Foundries AG.



INSPECT -

Krebsfrüherkennung mit Mikroelektronik. Vorarbeiten für die Immobilisierung von Biomarkern.

Voruntersuchungen mit einem mobilen Testsystem für die Entwicklung integrierter Systeme zur individualisierten Krebsfrüherkennung. Foto: IMMS.

Motivation und Überblick

Ziel sind quantitative Schnelltests für frühzeitige und genaue Krebsdiagnosen

Für einige Krebsarten können Schnelltests direkt durch den behandelnden Arzt vorgenommen werden und damit zeit- wie kostenaufwändige Laboruntersuchungen vermeiden. Übliche Schnelltests arbeiten qualitativ und liefern als Befund lediglich Ja-Nein-Aussagen in Form einer vorhandenen oder nichtvorhandenen farbigen Linie auf einem Teststreifen. Perspektivisch soll es mit Mikroelektronik-basierten Schnelltests für Ärzte möglich werden, mit einem geringen, für Streifentests vergleichbaren Aufwand solche Messwerte zu erhalten, die sich bislang nur mit großen und komplexen Laborgeräten für eingeschickte Proben erfassen lassen.

Um Prostata- und Darmkrebs in einem sehr frühen Stadium feststellen zu können, soll Mikroelektronik im direkten Probenkontakt sehr geringe Antigen-Konzentrationen von etwa einem Nanogramm pro Milliliter messen können. Insbesondere für Prostatakrebs können solche quantitativen Methoden die Vor-Ort-Diagnostik erheblich verbessern. Das prostata-spezifische Antigen (PSA) kann Hinweise auf Krebs liefern, wird jedoch stets vom Körper produziert. Die PSA-Konzentration im Blut steigt mit zunehmendem Alter von 2,5ng/ml (Nanogramm, also Milliardstel Gramm, pro Milliliter)

*Infos und Video
zu INSPECT auf
www.imms.de.*

Jahresbericht
IMMS 2017

auf etwa 6,5ng/ml, kann jedoch auch unabhängig vom Alter variieren und Entzündungen, mechanische Reizungen oder Krebs als Ursache haben. Kann man also in regelmäßigen Abständen die individuelle PSA-Konzentration eines Patienten messen, ist eine zuverlässige Frühdiagnose und damit eine frühzeitige Therapie möglich.

> fast realtime

> ANCONA

> INSPECT

> ADMONT

> PTB

> in-ovo

Mehrstufige Voruntersuchungen mit Mikroelektronik und mobilem Testsystem

Stufe 1: Erkennung bekannter Teilchenkonzentrationen in Probenlösungen

Das IMMS hat mit dem Partner Senova im Projekt INSPECT ein Funktionsmuster für ein mobiles Mikroelektronik-basiertes Testsystem zur Früherkennung von Prostata- und Darmkrebs entwickelt. Es dient unter anderem dazu, nachweisrelevante Parameter zur Krebsfrüherkennung zu untersuchen und genaue Informationen zu Lichtintensitäten und zu Teilchenkonzentrationen in Proben zu erhalten. Der Kern dieses Funktionsmusters für Voruntersuchungen ist ein bereits vorliegender Mikroelektronik-Chip, den das IMMS für den Nachweis von Infektionskrankheiten entwickelt hatte. Mit diesem Chip wurde zunächst die technische Machbarkeit der Zielvorgaben für die Krebsdiagnostik grundsätzlich bewertet und dazu unter anderem gezeigt, dass die integrierten Photodioden die durch enzymatische Reaktionen hervorgerufenen Helligkeitsunterschiede in Probenlösungen mit bekannten Teilchenkonzentrationen wie erwartet abbilden.

> Inhalt

* Förderung

Vgl. *INSPECT-Fachartikel auf www.imms.de.*

Stufe 2: Erkennung von Goldpartikel-Markern und Bestimmung der Detektionsgrenze

Auf der Grundlage des Know-hows von Senova für immunologische Assays zur Diagnostik von Krebserkrankungen und biochemische Funktionalisierung haben die Partner mithilfe des oben genannten Funktionsmusters durch opto-elektronische Messungen Goldnanopartikel in geringsten Mengen nachgewiesen. Solche Partikel werden in der Diagnostik verbreitet eingesetzt, um Biomarker sichtbar und damit für optische Messungen detektierbar zu machen. Die mit dem Funktionsmuster nachgewiesenen Goldpartikel-Konzentrationen mit einer minimal messbaren optischen Dichte von 0,009 Bel wurden mit Untersuchungen von Proben mit gleichen Konzentrationen mithilfe eines für Laboruntersuchungen üblichen Spektrophotometers verglichen.

Mehr zu ASIC-Entwicklungen: www.imms.de.

Das IMMS legt auf der Basis dieser und anderer Untersuchungen die Mikroelektronik als anwendungsspezifische integrierte Schaltung (ASIC) speziell für die Krebsdiagnostik aus. Dabei stehen die Signalverarbeitung insbesondere bei extrem geringen Signalunterschieden sowie eine effiziente Rauschunterdrückung im Fokus.

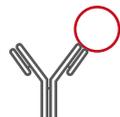
Jahresbericht
IMMS 2017

A) Immobilisierung der primären

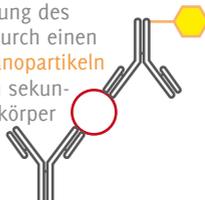
Antikörper



B) Anreicherung des Analyten aus einer Probe



C) Markierung des Analyten durch einen mit Goldnanopartikeln markierten sekundären Antikörper



D) Messung des Signals

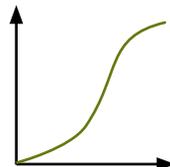


Abbildung 1: Grundprinzip für den quantitativen Nachweis des Analyten (PSA bzw. Hämoglobin)
Grafik: Senova/IMMS.

> fast realtime

> ANCONA

> INSPECT

> ADMONT

> PTB

> in-ovo

Lösung im Detail

Mikroelektronik-basiertes System soll genau messen und einfach wie ein Teststreifen funktionieren

Goldpartikel machen Antikörper-Antigen-Komplexe sichtbar

Biotechnologisch ist das angestrebte mikroelektronische Testsystem vergleichbar mit dem Prinzip von Teststreifen: Mit einer Antikörper-Antigen-Wechselwirkung sollen gezielt Analyten in einer Probe nachgewiesen werden, bei Prostatakrebs das prostataspezifische Antigen (PSA) und bei Darmkrebs Hämoglobin. Dazu werden durch biochemische Funktionalisierung die entsprechenden primären Antikörper auf der Oberfläche eines Mikroelektronik-Chips aufrecht fixiert (vgl. Abbildung 1(A)). Wird eine Probe auf den Chip gegeben, bilden sich dort unsichtbare Antikörper-Antigen-Komplexe (B), sofern die gesuchten PSA- bzw. Hämoglobin-Analyten in der Lösung enthalten sind. Diese werden in einem zweiten Schritt sichtbar gemacht, indem markierte sekundäre Antikörper hinzugegeben werden, die an den Analyten der Antikörper-Antigen-Komplexe andocken (C). Solche Marker sind zum Beispiel Goldnanopartikel, die Licht absorbieren und so die Probenlösung eintrüben. Die getrübte Lösung mit sekundären Antikörpern, die nicht an die Oberfläche gebunden sind, wird mit einer Waschlösung weggespült. Die von den primären Antikörpern festgehaltenen und mit Goldnanopartikeln markierten sekundären Antikörper verändern die optische Dichte, die mit dem ASIC detektiert und ausgewertet wird (D).

Chip zur Messung von Helligkeitsunterschieden, die ein Nanogramm Antigen pro Milliliter verursacht

Hierfür wird zuerst die Lichtintensität vor der Reaktion gemessen und danach, wie stark das Licht durch die Marker gedämpft wird. Das logarithmische Verhältnis aus den beiden Messwerten beschreibt damit die Veränderung der optischen Dichte (OD) in Bel. Um Krebs in einem sehr frühen Stadium feststellen zu können, muss die Mik-

> Inhalt

* Förderung

roelektronik sehr geringe Antigen-Konzentrationen von etwa einem Nanogramm pro Milliliter erkennen können, die sehr schwache relative Lichtintensitätsunterschiede in Größenordnungen von 0,01 Bel bis 1 Bel verursachen.

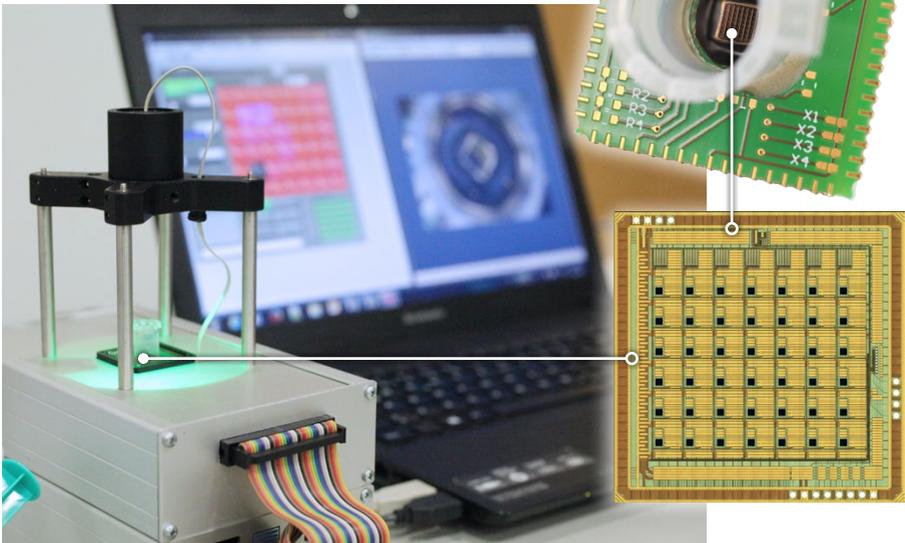
Forschungs-Chip erkannte geringere Mengen immobilisierter Goldnanopartikel als gefordert

Um das oben beschriebene Prinzip der Immobilisierung sowie Trübung direkt auf der Sensoroberfläche nachzubilden, wurden zunächst Versuche mit Goldnanopartikeln und ohne Antikörper-Antigen-Komplexe mit dem bereits vorliegenden ASIC durchgeführt. Der für Forschungszwecke relativ groß gehaltene Chip war ursprünglich für den Nachweis von Infektionskrankheiten und damit für andere Randbedingungen entwickelt worden. Er beinhaltet eine Matrix aus 6 x 7 Photodioden (Abbildung 2). Diese war realisiert worden, um parallel verschiedene Krankheitserreger durch die Messung von Lichtunterschieden zu detektieren. Das optische Prinzip für die Signalwandlung dieses Forschungs-Chips soll auf die Krebsdiagnostik übertragen und in einem neuen ASIC-Design schaltungstechnisch auf die spezifischen Anforderungen ausgelegt werden.

Es wurden fünf Aufbauten (vgl. Abb. 2, rechts oben) mit je einem der Forschungs-Chips untersucht. Auf diese ASICs wurde je eine Lösung von 100 Mikroliter (μ l) mit einer definierten Menge an Goldnanopartikeln mit

Abbildung 2:

Messaufbau (links) mit Flüssigkeitsreservoir (rechts oben) und ASIC (rechts unten) mit einer Matrix aus 6 x 7 Photodioden für die Voruntersuchungen mit Goldnanopartikeln. Fotos: IMMS.



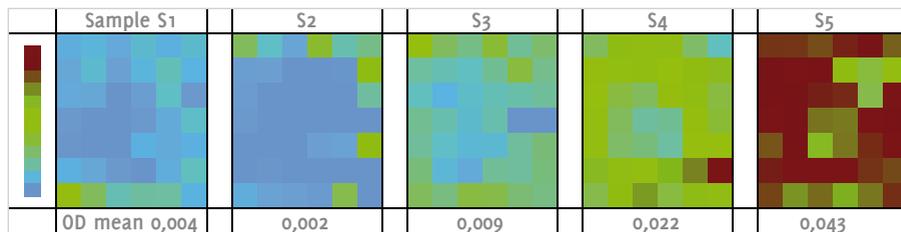


Abbildung 3: Messergebnisse für die Lösungen S1 bis S5 mit Goldnanopartikeln, die nach dem Trocknungsprozess mit fünf ASICs mit der jeweiligen Matrix aus 6 x 7 Photodioden erfasst wurden: mit Blau sind geringste, mit Grün mittlere und mit Rot die höchsten Werte für die optische Dichte (OD, Werte in Bel) gekennzeichnet, die Werte OD mean sind die Durchschnittswerte pro ASIC für die optische Dichte. Grafik: IMMS.

> fast realtime

> ANCONA

> INSPECT

> ADMONT

> PTB

> in-ovo

> Inhalt

* Förderung

Durchmessern von 60 Nanometer gegeben und bei 37°C und maximal sieben Prozent Luftfeuchte getrocknet. Die Partikelanzahl verdoppelt sich jeweils von Lösung zu Lösung. Das bestätigten die berührungsfreien optischen Vergleichsmessungen mit einem kommerziellen, für Bioanalytik-Labore typischen Spektrophotometer für fünf Flüssigkeiten mit den definierten Mengen für Goldnanopartikel.

Die in Abbildung 3 dargestellten Messergebnisse der fünf Forschungs-Chips mit direktem Probenkontakt zeigen zum einen steigende Werte für die optische Dichte bei steigenden Konzentrationen von Goldnanopartikeln: mit Blau sind geringste, mit Grün mittlere und mit Rot die höchsten Werte für die optische Dichte gekennzeichnet. Das Raster gibt jeweils die Anordnung der 6 x 7 Photodioden auf dem Chip wieder. Die Verteilung der Messwerte über diese Raster legt zum anderen nahe, dass sich in jeder Probe die Goldnanopartikel durch den Trocknungsprozess mehr oder weniger ungleichmäßig auf der Sensoroberfläche verteilt haben können, da in diesem Versuchsschritt zunächst noch keine fixierten Antikörper eingesetzt wurden, die die Goldpartikel auf der Chip-Oberfläche festhalten konnten. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass sich beim Trocknen Partikel an für die Dioden unsichtbaren Stellen gesammelt haben, wie zum Beispiel am Rand des Flüssigkeitsreservoirs.

Die Messungen mit den fünf Forschungs-Chips zeigen, dass sich auch hier die Partikelanzahl von Lösung zu Lösung verdoppelt. Signifikante relative Unterschiede konnten zwischen den aus den Lösungen 3, 4 und 5 getrockneten und auf den Mikroelektronik-Chips anhaftenden Partikelmengen nachgewiesen werden, da hier verdoppelte Teilchenkonzentrationen in den Lösungen mit Verdopplungen der durchschnittlichen, von Aufbau 3, 4 und 5 gemessenen optischen Dichte einhergehen, vgl. Abbildung 3 (unten). Für Lösung bzw. Aufbau 1 und 2 ist aufgrund der sehr geringen optischen

Dichten keine zuverlässige Aussage möglich, da aufgrund der ungleichmäßigen Partikelverteilung die meisten Messwerte zur Rauschpegelgrenze tendierten.

In diesem Versuch wurde somit ein Detektionslimit von OD 0,009 Bel nachgewiesen, vgl. Abbildung 3 (unten, S3). Damit wurde der geforderte Minimalwert für relative Lichtintensitätsunterschiede von 0,01 Bel erreicht.

Zusammenfassung und Ausblick

Die beschriebenen Untersuchungen mit bekannten Mengen getrockneter Goldnanopartikel in fünf Elektronik-Aufbauten weisen darauf hin, dass die verwendete Mikroelektronik prinzipiell für optische Messungen mit immobilisierten und markierten Antikörper-Antigen-Komplexen geeignet ist. Die Elektronik liefert Messwerte im angestrebten Zielbereich für die zu erfassende optische Dichte. Ein quantitativer Vergleich der bislang mit Forschungs-Chips und Spektrophotometer ermittelten optischen Dichten ist aufgrund der unterschiedlichen Messverfahren und der o.g. Ungleichmäßigkeiten beim Trocknungsprozess Gegenstand daran anknüpfender Analysen. Darüber hinaus wurden bei Senova weiterführende Tests mit biochemisch funktionalisierten Chipoberflächen und Bioproben mithilfe des vorhandenen Chips durchgeführt.

Auf dieser Basis wurde 2017 am IMMS ein ASIC spezifiziert, der kleiner, genauer, rauschärmer, speziell auf die Anwendung ausgerichtet und darüber hinaus kostengünstiger werden soll. Im Gegensatz zum bereits vorhandenen Forschungs-Chip wird der INSPECT-ASIC einen Digitalteil zur Vorverarbeitung der analog erfassten Werte beinhalten. Damit wird die nachfolgende Signalverarbeitung und standardisierte Anbindung zu Informationsverarbeitungssystemen vereinfacht. Die digitalisierten Messsignale sind darüber hinaus robuster gegen äußere Störeinflüsse.

Kontakt: Alexander Hofmann, M.Sc., alexander.hofmann@imms.de



Das diesen Ergebnissen zugrundeliegende Vorhaben wurde vom Freistaat Thüringen unter der Nummer 2015 FE 9159 gefördert und durch Mittel der Europäischen Union im Rahmen des Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE) kofinanziert. Projektpartner des IMMS sind die Senova Gesellschaft für Biowissenschaft und Technik mbH, die CDA GmbH, das Institut für Bioprozess- und Analysenmesstechnik e.V. und die X-FAB Semiconductor Foundries AG.