LagLiv Lab

Teknologi- og forskningsverksted innen livsvitenskap
for realfag- og medisinstudenter

Ørjan G. Martinsen [1,2]
Dag Kristian Dysthe [1]
Stefan Krauss [3,4]

[1] Fysisk institutt, Universitetet i Oslo
[2] Medisinsk-teknologisk virksomhetsområde, Oslo Universitetssykehus
[3] Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo
[4] Hybrid Technology Hub (senter for fremragende forskning)

Sammendrag

Vi søker om økonomisk støtte til utstyr, veiledning og teknisk støtte for et teknologi- og forskningsverksted for realfag- og medisinerstudenter. LagLiv vil være et verksted med avansert utstyr til å bygge lab-brikker ("lab-on-a-chip") og et laboratorium for å studere celle-biologi på disse brikkene med integrerte elektroniske og optiske målesystem. Søkerne sine forskningsgrupper bidrar med rom, mye teknisk utstyr og støtte. Vi har tre alternativer for støtte fra UiO:Livsvitenskap: 1) Minimal støtte for oppstart: 1.4 MNOK. 2) Bedre utstyrt og støttet lab for mer selvstendige og uavhengige studentprosjekter: 1.8 MNOK. 3) Selvstendig student-fab- og celle-lab 2.4 MNOK.

Innledning

Nysgjerrighet, undring, lek og skapertrang er sterke drivkrefter for læring, innovasjon og forskning. Jo mer vi kan tilrettelegge for å utnytte disse drivkreftene hos studentene våre, dess mer vellykket vil UiO være. I krysningen mellom fagfelt er det ofte kortere vei til forskningsfronten og til nyskapende produkter og prosesser enn i de etablerte fagdisiplinene. Vi ønsker å etablere et verksted der studenter ved UiO kan boltre seg i møtet mellom livsvitenskap, fysikk og teknologi. Verkstedet LagLiv vil være et fysisk rom med avansert utstyr til å bygge lab-brikker ("lab-on-a-chip") og et laboratorium for å studere celle-biologi på disse brikkene. LagLiv vil også være et støtteapparat, veiledning og selvorganiserte prosjekter.

Universitetet i Oslo har «*Forskningsnær utdanning med høy kvalitet*» som et sentralt punkt i sin strategiske plan fram mot 2025. Vi ønsker at studenter som er motiverte for dette, kan initiere og delta i forskningsprosjekter hvor de samarbeider både med andre studenter og med erfarne forskere. Dette arbeidet vil ikke inngå direkte i noe studieløp og vil ikke gi studiepoeng, men det vil gi den enkelte student en unik mulighet til å få innsikt og erfaring fra forskning og innovasjon tidlig i karrieren. Det vil også gi dem verdifull erfaring med tverrfaglig

prosjektarbeid og det å forklare og presentere sitt arbeid for personer med annen fagbakgrunn. Dette vil gi dem et godt utgangspunkt for karrierer som gründere og innen forskning, industri og utdanning.

LagLiv er inspirert av skaperverksteder (makerspace) der mennesker med ideer og skapertrang kan få tilgang til utstyr for å lage det de ønsker. Vi vil kreve mer kontroll med skaperprosjektene på LagLiv fordi eksperimenter med levende celler krever andre etiske betraktninger og fordi celledyrking og utstyret på LagLiv krever mer opplæring enn utstyret på et vanlig skaperverksted.

Tverrfaglighet - kortere vei til forskningsfronten

Innen fysikkens hovedområder må studenter ofte gjennom minst 3-4 år med teoretiske fag og praktisk opplæring for å forstå metoder og teorier som er benyttet i forskningslitteraturen. Dette virker demotiverende på nysgjerrige studenter. Årelang erfaring fra tverrfaglige prosjekter har vist oss at i de tverrfaglige grenselandene (f.eks. elektronikk-medisin, fysikk-biologi, fysikk-geologi) er det flere åpne spørsmål som mer krever vilje til å lære prinsipper fra andre fagfelt enn evne til å mestre intrikate detaljer i et tradisjonelt fagfelt. I senter for fremragende forskning (SFF) Physics of Geological Processes ledet vi med hell samarbeidende masterstudenter fra geologi, fysikk og matematikk i tverrfaglige forskningsprosjekter som ingen av dem ville hatt forutsetning for å gjøre alene. I kurset "Sensorer og måleteknikk" byttet vi ut tradisjonell lab med forskningsprosjekt der studentene var med fra planleggingsfasen til de vitenskapelige resultatene var publisert. En hovedårsak til at prosjektene var vellykkede, var at de foregikk innen eksisterende og vellykkete tverrfaglig forskningssamarbeid.

Vi ønsker nå å ta disse erfaringene ett skritt videre med utgangspunkt i det eksisterende, tverrfaglige forskningssamarbeidet mellom Fysisk institutt og SFF Hybrid Technology Hub[1]. Vi ser i disse samarbeidene at studentene sitt møte med cellebiologi, fysikk, medisin og teknologi er en fruktbar læringsarena, lekegrind og utviklingsplattform.

I verkstedet og laboratoriet LagLiv vil studenter fra realfag og medisin bidra med sin nysgjerrighet, skapertrang og kunnskaper innen bl.a. elektronikk, fysikk, kjemi, elektronikk, biologi og medisin for å gjennomføre forsknings- og innovasjonsprosjekter som ikke kunne vært utført innen ett fagfelt alene. Studentenes valg av problemstillinger og metoder og nødvendig opplæring i sentrale biologiske prosesser vil gjøres i samarbeid med partnerne fra FI, HTH og fra andre livsvitenskaps-grupper.

LagLiv - hva som finnes og hva vi søker om

Vi ønsker å etablere et laboratorium ved Fysisk institutt for realfags- og medisinstudenter som vil gjøre teknologisk orientert forskning, utvikling og innovasjon i livsvitenskap. Teknologi for lab-on-chip og organ-on-chip er i sterk utvikling og vi som arbeider i dette feltet vil gjøre det tilgjengelig for studentprosjekter.

Laben vil innredes med nødvendig utstyr for celledyrking og for bruk av forskjellige sensor-teknologier for målinger på celler. Vi vil fokusere på humane celler og dyreceller og jobbe med

[1] Bl.a. gjennom to konvergensmiljøer, CHIP og ABINO med bl.a. Martinsen, Krauss, Scholtz, Dysthe og Malthe-Sørenssen.

elektrodesystemer, sensorsystemer, avbildningssystemer og mikrofluidiske systemer for å karakterisere cellene og overvåke prosesser som cellevekst og differensiering.

Dette vil gjøre at studentene kan arbeide innenfor en rekke områder, slik som materialteknologi (substrater, elektrodesystemer, biomineralisering), fluid-dynamikk (mikrofluidiske og mikro-porøse systemer), elektronikk (sensorer og målesystemer), cellebiologi (stimulering av og måling på celle-kulturer), mikroskopi, bildebehandling, dataanalyse, osv.

For dette formålet kreves det

- laboratoriearealer
- fabrikasjonsutstyr for å lage lab-brikker ("lab-on-a-chip")
- kontrollutstyr for mikrofluidikk
- elektronisk utstyr for bioimpedans og andre målinger
- optisk mikroskopiutstyr
- utstyr for og tillatelser til celledyrking
- veiledning og teknisk støtte

Mye av dette har vi fra før, men den viktigste mangelen for etableringen er utstyr for celledyrking og ressurser til veiledning og teknisk støtte.

Eksisterende infrastruktur som stilles til rådighet

Studentlaben vil bli etablert i Fysisk Institutt sine arealer i Fysikkbygningen og rommene FV431 (19 kvm) og FV420 (27 kvm) vil bli stilt til rådighet. FV431 er tomt og klart til å innredes. FV420 inneholder avtrekksskap, vask, 8 m lab-benker med over- og underskap, kjøleskap, en sentrifuge til Eppendorf-rør, ultralydbad, og autoklave. Der er et utvalg mikroskop og et mikrofluidikk-kontrollsystem. Avansert elektronikk og forskningsmikroskop kan flyttes til LagLiv etter behov. Laben vil være i nær tilknytning til labene til bioimpedansgruppen og "Flow and interface lab" som vil bidra med ekspertise, avansert elektronikk for styring og måling, utstyr for prototyping og produksjon av mikrofluidikk i ren-benker og mer avanserte mikroskopimetoder. Pådamping av elektroder vil foregå på FI sin del av MiNaLab. En liste over tilgjengelig infrastruktur er gitt nederst.

Dette søker vi penger til

Rommene må innredes som en cellelab med det som er nødvendig av utstyr for å vedlikeholde cellekulturer og å studere cellekulturer og enkeltceller med felles SOP (standard operating procedures) som er utviklet ved SFF-en *Hybrid Technology Hub* (HTH). Vi setter opp tre alternativer. I de to første alternativene vil HTH eller den eksisterende cellelaben ved Fysisk institutt (FI) vil ha ansvar for klargjøring av cellekulturer og HTH vil ha ansvar for opplæring i de nødvendige protokollene. I det siste alternativet kan LagLiv selv oppbevare frosne cellekulturer over lengre tid. Vi setter opp totalsummen for støtte 2020-2022. Fortsettelse av avtalen vil ha samme årlige kostnad som for 2022.

1) Minimal støtte for oppstart: Lab-benker, minimalt utstyr for celledyrking og eksperimenter, forbruksvarer til lab-brikke-produksjon og celledyrking og ressurser til veiledning og teknisk støtte: **1.4 MNOK**. Dette alternativet baserer seg på bruk av overkapasitet i FI sin infrastruktur. En viktig del av veiledning og teknisk støtte vil være arbeidsplikten til postdoktor i konvergensmiljøet ABINO. Vi søker også om at UiO:Livsvitenskap bidrar med

arbeidsplikten til en til person og midler til å timelønne noen få masterstudenter som vil ha et særlig ansvar for logistikken rundt viktige områder som opplæring av nye studenter, sørge for at utstyr og forbruksmateriell er i orden og er tilgjengelig og fordele tid på laben blant studenter.

2) Støtte til lab for selvstendig studentarbeid: I tillegg til utstyr og støtte listet under 1) så vil en impedansanalysator og en 3D-printer for mikrofluidikk bidra til at studentene kan bygge fullstendige systemer og arbeide mer selvstendig på LagLiv. Innkjøp, installasjon og testing av utstyr det første året, samt vedlikehold og innkjøp av forbruksvarer vil kreve en vesentlig arbeidsinnsats. Det er naturlig å sette av 20% av en ingeniørstilling første året og 5% de neste årene for å realisere dette. **Totalt 1.8 MNOK**.

3) Selvstendig student-fab- og celle-lab. I tillegg til alt listet under 1) og 2): en fryser, N_2-tank for lagring av celler, vannrenser og 2 fire-kanals mikrofluidikk-kontrollere, **Totalt 2.4 MNOK**. Dette vil gjøre LagLiv til en selvstendig cellelab og fullstendig utstyrt til langvarige og avanserte lab/organ-on-a-chip-eksperimenter.

Organisering av studentprosjekter på LagLiv

Studentforskingslaben med den omkringliggende infrastrukturen vil ha utstyr som er nødvendig for å arbeide med cellekulturer og for utvikling av teknologier som er relevante for organ-on-a-chip prosjekter. Studentene vil få tilgang til teknologi for konstruksjon og produksjon av mikrofluidikk med integrerte elektroder og aktuatorer for manipulering og måling. Prototyper kan bygges på en ettermiddag og testes ila. en uke og komplette systemer kan bygges, karakteriseres og tas i bruk på celler på under en måned. Vi tror dette er nødvendig for å opprettholde interesse og gi rom for stadig nye prosjekter og ideer.

Vi tenker oss tre typer prosjekter i denne laben.

1. **Forskningsgruppeinitierte prosjekter.** Ansatte forskere som ønsker å benytte skaperverkstedet LagLiv for pilotprosjekter eller små delprosjekter. Disse prosjektene må inkludere aktiv studentmedvirking og en plan for å rekruttere en tverrfaglig studentgruppe. Vi ønsker at UiO:Livsvitenskap bidrar med å annonsere prosjektene til studenter på realfag og medisin så rekrutteringen når bredere enn til forskningsgruppenes egne nettverk. Finansiering av forbruksmateriell vil avtales mellom initiativtaker og styringsgruppen for LagLiv. Innledningsvis vil forskere ved HTH og FI invitere studenter til å delta i prosjekter knyttet til aktuelle problemstillinger der nye ideer kan prøves ut før de er modne nok til å danne grunnlag for søknader om forskningsmidler. Dette vil gi studentene trening i forskningsbasert innovasjon.
2. **UiO:Livsvitenskap LagLiv-prosjekter.** For å fremme flere tverrfaglige studentprosjekter er det ønskelig at UiO:Livsvitenskap bidrar aktivt. En mulig, fremtidig organisering er som følger:
   a. UiO:Livsvitenskap vil utlyse invitasjon til skaperprosjekter. Både studenter og ansatte inviteres til å levere en kort ideskisse på 1-2 sider.
   b. Styringsgruppen til LagLiv går gjennom ideskissene og avgjør hvor mange som skal inviteres til neste fase. Styringsgruppen til LagLiv kontakter ansatte ved UiO som har nødvendig kompetanse for å veilede de mest lovende prosjektene.
   c. Utvalgte søkere og veiledere samles for å diskutere og samles om 1-3 skaperprosjekter. Studenter og ansatte danner tverrfaglige prosjektgrupper.

3. **Undervisningsprosjekter.** Forelesere som ønsker å benytte LagLiv til undervisningsformål får etter avtale med styringsgruppen anledning til å gjøre det. Initiativtaker finansierer selv forbruksmateriell og nødvendig utstyr som ikke allerede finnes i laben.

Styringsgruppen for LagLiv må ha godkjent prosjektbeskrivelse med etisk vurdering og en kommunikasjonsplan før arbeidet på verkstedet kan begynne. Evt. godkjenning fra REK må være i orden før arbeid med humant materiale kan begynne.

Første fase forskningsprosjekt initiert av HTH og FI

Vi vil begynne med en utlysning for å invitere studenter fra realfag og medisin til å delta i et prosjekt for å dyrke iPS (induced pluripotent stem cells) på en microfluidisk chip. Spørsmålet er om kontinuerlig tilførsel av medium under dyrking av stamceller gir bedre resultater enn den tradisjonelle periodiske utskiftningen av medium og om man kan bruke bioimpedans eller linseløse kameraer og kunstig intelligens til overvåking. Videre vil de kombinere konfokal mikroskopi, Raman spektroskopi (i samarbeid med HTH partner Molly Stevens, Imperial College London) og elektrisk bioimpedans kan benyttes til å monitorere cellevekst og differensiering fra iPS celler til kimlagene ektoderm, endoderm og mesoderm. Når dette er implementert, vil studentgruppene fokusere på å måle videre differensiering til lever, nerver og muskler, med bioimpedans.

De neste prosjektene er tenkt å utvikle et grunnlag for automatisering av prosessene som har blitt utviklet ved HTH, basert på bioimpedans eller linseløse kameraer og kunstig intelligens. Spesielt gjelder dette sensor-basert automatisering av vedlikeholdsprosesser for iPS-celler og kvalitetskontrollert differensiering til de tre kimlagene ektoderm, endoderm og mesoderm, som danner grunnlaget for alle differensierings-protokoller til modne celle-linjer til f.eks. lever, nerver og muskler.

Etterhvert vil studentene oppfordres til å konstruere mer avanserte kanal- og elektrodesystemer for å studere mer spesifikke kjemiske (som metformin, rapamycine, WNT agonister og antagonister), mekaniske (væskestrøm-hastighet og lydbølger) og elektriske påvirkninger på cellene i differensieringsprosessen.

Hvert prosjekt i en studentforskningsgruppe vil ha som mål å publisere data i et open access vitenskapelig tidsskrift.

Ledelse og støtteapparat

Vi foreslår at LagLiv ledes av en styringsgruppe med representanter for forskjellige fagmiljøer og en representant for UiO:Livsvitenskap. Vi foreslår følgende medlemmer som alle har sagt seg villige til å delta:

- Cinzia Progida og Dirk Linke, IBV
- Stefan Krauss, IMB, OUS, HTH
- Ørjan Martinsen, Dag Dysthe, FI
- NN, UiO:Livsvitenskap

Dirk Linke vil også bidra som konsulent for etiske og biosikkerhetsspørsmål. 2 postdoktorer vil bidra med sin 10% arbeidsplikt som vitenskapelig støtte for LagLiv, den ene er knyttet til konvergensmiljøet ABINO og vi ber UiO:Livsvitenskap finne en til. Ingeniørene knyttet til

Bioimpedansgruppen og "Flow and interface laboratory" vil bistå med teknisk støtte. Vi vil også timelønne noen få masterstudenter som vil ha et særlig ansvar for logistikken rundt viktige områder som opplæring av nye studenter, sørge for at utstyr og forbruksmateriell er i orden og er tilgjengelig og fordele tid på laben blant studenter.

Søkerne

Søkergruppen består av personer med bakgrunn fra bl.a. fysikk, elektronikk og medisin. Her følger en kort beskrivelse av hver enkelt.

Ørjan G. Martinsen: Professor Ørjan G. Martinsen (Fysisk institutt, UiO og Medisinsk-teknologisk virksomhetsområde, OUS) er leder for Seksjon for elektronikk ved Fysisk institutt, UiO og leder for forskningsgruppen *Oslo Bioimpedance and Medical Technology Group* ved UiO og OUS. Han underviser for tiden i sensorteknologi og har drevet forskning på elektriske målemetoder for biologisk vev siden 1990. Har ledet mange større forskningsprosjekter og er for tiden PI og «training coordinator» for EU-prosjektet Training4CRM.

Dag Kristian Dysthe: Professor Dag Kristian Dysthe (Fysisk institutt, UiO) leder masterprogrammet i fysikk ved UiO, var gruppeleder i senter for fremragende forskning (SFF) Physics of Geological Processes (2003-2013), deltar i SFF PoreLab (2017-) og ledet det tverrfaglige EU-nettverket NanoHeal (2015-2018). Han har i en årrekke vært ansvarlig for og utviklet undervisningen i eksperimentell fysikk på bachelorstudiet i fysikk ved UiO. Han har fokusert på tverrfaglig forskning og undervisningsutvikling innen fysikk, kjemi, geologi og biologi. I ti år var han ansvarlig for det tverrfaglige kurset innen geologisk fysikk og underviser nå kurset Biologisk fysikk. Han leder "Flow and interfaces laboratory" som bygger mikrofluidikk og mikroskoper til nye tverrfaglige eksperimenter.

Stefan Krauss: Professor Stefan Krauss (Institutt for medisinske basalfag, UiO) er leder for et senter for fremragende forskning (SFF) kalt Hybrid Technology Hub (HTH) som utvikler mikrofysiologiske systemer. Han jobber med cellulære signalkaskader. Han har oppdaget det sentrale signal SHH i Oxford i 1993 og jobber også med WNT/hippo signalkaskaden. I senteret bruker han iPS celle teknologi og mikrofluidiske systemer for å utvikle menneskelige organ lignende strukturer som kan benyttes til å teste kjemiske virkesubstanser ex vivo. Stefan Krauss har ledet 4 EU nettverk og et senter for innovasjon (SFI).

Budsjett

	2 020	2 021	2 022	Totalt
Alternativ 1				
Lab-benker (7.5 meter med underskap, overskap)	85 000			
LAF-benk (biologisk sikkerhetskabinett)	280 000			
Inkubator	200 000			
2 CO2-flasker til inkubator	5 000	3 000	3 000	
Vekt	60 000			

Vannbad	10 000			
2 Pipettesett a 5 pipetter	30 000			
sentrifuge til 10 og 50 ml rør	130 000			
Nitrogen-flaske med regulator og munnstykker	5 000	2 000	2 000	
Fryser -20C	5 000			
celler	50 000			
Støttefunksjoner				
10% arbeidsplikt for 2 postdoktorer	*)	*)	*)	
lønn til masterstudenter		30 000	30 000	
Forbruksvarer				
Flasker, pipettespisser, media, hansker...	50 000	100 000	100 000	
Masker, Si-brikker, PDMS, folie, printermateriell, SU8, elektroder, rør, koblinger...	50 000	100 000	100 000	
Sum Alternativ 1	960 000	235 000	235 000	1 430 000

*) Vi fører ikke opp summer for in-kind bidrag

Alternativ 2				
overført fra Alternativ 1	960 000	235 000	235 000	
impedansanalysator		130 000		
3D-printer for fluidikk		70 000		
Ingeniørstøtte	100 000	50 000	50 000	
Sum Alternativ 2	1 060 000	485 000	285 000	1 830 000
Alternativ 3				
overført fra Alternativ 2	1 060 000	485 000	285 000	
Ny autoklav		170 000		
Fryser -80C		35 000		
Vannrenser		80 000		
N2-tank for lagring av celler		50 000		
4-kanals mikrofluidikk-kontrollere		260 000		
Sum alternativ 1+2+3	1 060 000	1 080 000	285 000	2 425 000

Bidrag fra søkermiljøene ved FI og HTH

Fysisk institutt vil bidra med laboratoriarealer, eksisterende utstyr og «in kind» bidrag fra Dysthe og Martinsen og aktuelle ingeniører.

HTH vil bidra med cellelinjer og in-kind ekspertise fra Krauss m.fl.

Eksisterende labber og utstyr ved FI tilgjengelig for LagLiv:

Rom FV128 og FV129: blendbare rom m/gult lys for fotolitografi og mikrofluidikkfabrikasjon

Forskningslab innen livsvitenskap for realfags- og medisinstudenter

- 2 "renrom" LAF-benker
- avtrekksskap
- programmerbar spin-coater
- 2 programmerbare varmeplater
- nitrogenflaske med regulator og munnstykker
- 3 vakumpumper
- eksikatorer
- plasma-behandlingsenhet
- gnist-plasma-enhet
- laminator
- foil-kutte-plotter
- enkel 3D-printer

Rom FV021 og FV022: mikroskopi- og mikrofluidikk. Utstyr kan flyttes ut til LagLiv.

- 4 inverterte og 1 rettvendt forskningsmikroskop til fluorescens, fasekontrast, TIRF, RICM, mm.
- 40 mikroskopiobjektiver for forskjellige formål
- 2 interferensmikroskop for profilometri
- 5 vibrasjonsdempede bord
- 1 SPIM 3D-fluorescensmikroskop
- 2 stereomikroskop
- 3 16-bits og 3 8-bits kameraer
- vannrenser
- avtrekksskap
- renset trykkluft
- 3 2-kanals mikrofluidikk-kontrollere
- 2 høyhastighets MUX flerveisventiler for mikrofluidikk
- 10 flowsensorer for forskjellige hastighetsområder
- PC-er for kontroll og måling
- aktuatorer, signalgeneratorer og forsterkere for ultralyd.

Rom FV420: cellelab, mikrofluidikk og mikroskopi

- 2 inverterte mikroskop med fasekontrast og kameraer
- 3 rettvendte mikroskop med kameraer
- 3 digitalmikroskop
- sentrifuge til Eppendorf-rør
- autoklave
- avtrekksskap
- vask
- ultralydbad
- lab-benker m/skap og skuffer
- 1 2-kanals mikrofluidikk-kontroller

Bioimpedanslaboratoriet:

- 4 impedansanalysatorer
- 2 lock-in-forsterkere
- instrument for mikrobølge-spektroskopi (200 MHz – 14 GHz)
- instrument for å måle vannabsorbsjon

Forskningslab innen livsvitenskap for realfags- og medisinstudenter

- instrument for nærinfrarød spektroskopi
- diverse mindre sensorsystemer
- basisutstyr for bygging og testing av elektronikk
- arbeidsstasjon for numerisk modellering
- inkubator

MiNaLab

- metallpådampingsenhet