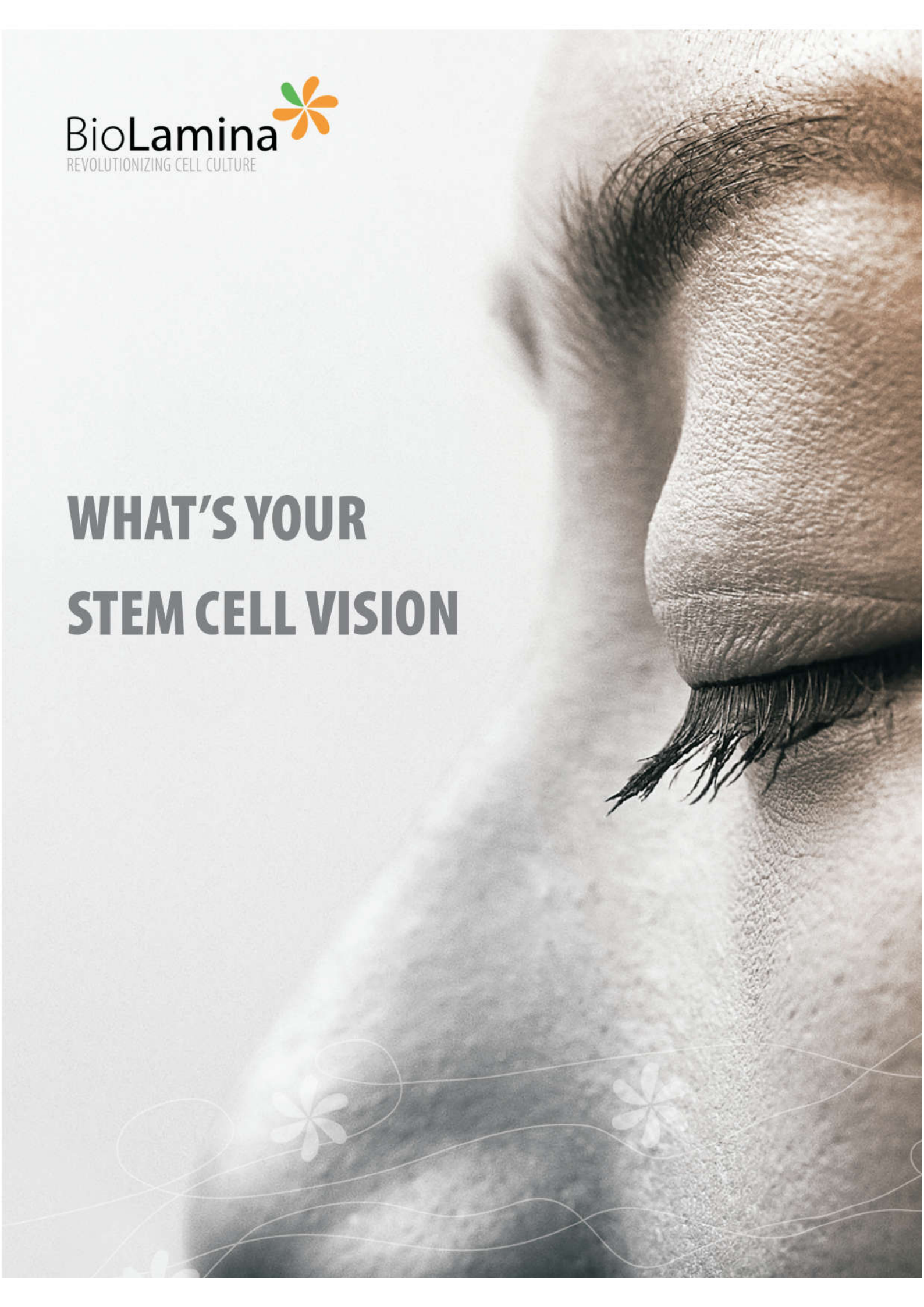


BioLamina 
REVOLUTIONIZING CELL CULTURE

WHAT'S YOUR STEM CELL VISION



BIOLAMINA

REVOLUTIONIZING CELL CULTURE

瑞典BioLamina公司由世界基膜研究领域专家Karl Tryggvason教授与Kristian Tryggvason博士于2009年共同创立，主要开发、生产和销售原代细胞培养相关试剂，为原代细胞和细胞系提供细胞特异性 (Cell-specific) 和生物相关性 (Biorelevant) 的培养环境。

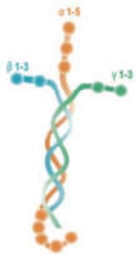
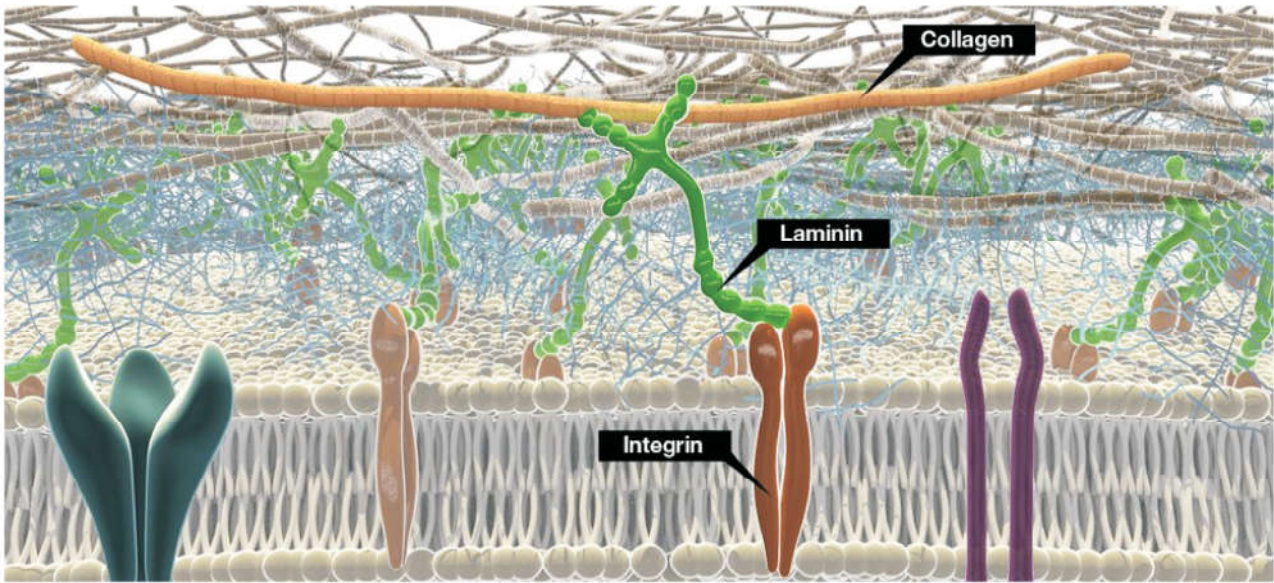
BioLamina建立于科学基础上，在基质生物学及细胞培养中具有丰富的理论和实践经验。我们的愿景是让BioLamina成为原代细胞培养领域的领导品牌，实现从科研到临床的完美转化。

” “为原代细胞培养创造更简便的流程与更适宜的细胞生长环境，是我们责无旁贷的使命。正是这股热情驱使我们积极面对技术难题，加速细胞基础研究与临床转化。我们相信，我们正在进行一场细胞培养的创新革命！”

Dr. Kristian Tryggvason
Founder & CEO of BioLamina AB

层粘连蛋白

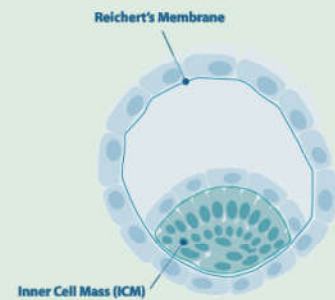
层粘连蛋白 (Laminin, LN)，为大型异构三聚体，非胶原蛋白，由 α 、 β 和 γ 三条肽链组成，是细胞外基质的重要组成部分，存在于所有上皮细胞和内皮细胞的基底侧，同时也是某些细胞与细胞间交互作用的中间媒介。层粘连蛋白有细胞及组织特异性，对于调节细胞功能具有重要作用，如：协助粘附、促进生长、引导迁移、调控分化、维持表型、防止细胞凋亡等。



在人体内，层粘连蛋白至少有16种亚型，在不同组织表达不同的亚型。层粘连蛋白由三个亚单位通过二硫键交联而成，即 α 链(~400kDa, 5种)、 β (~215kDa, 3种)、和 γ (~205kDa, 3种)，结构上呈现不对称的十字形。Laminins是根据三条链的组成来命名，例如： $\alpha 5\beta 2\gamma 1$ 为LN-521， $\alpha 1\beta 1\gamma 1$ 为LN-111。

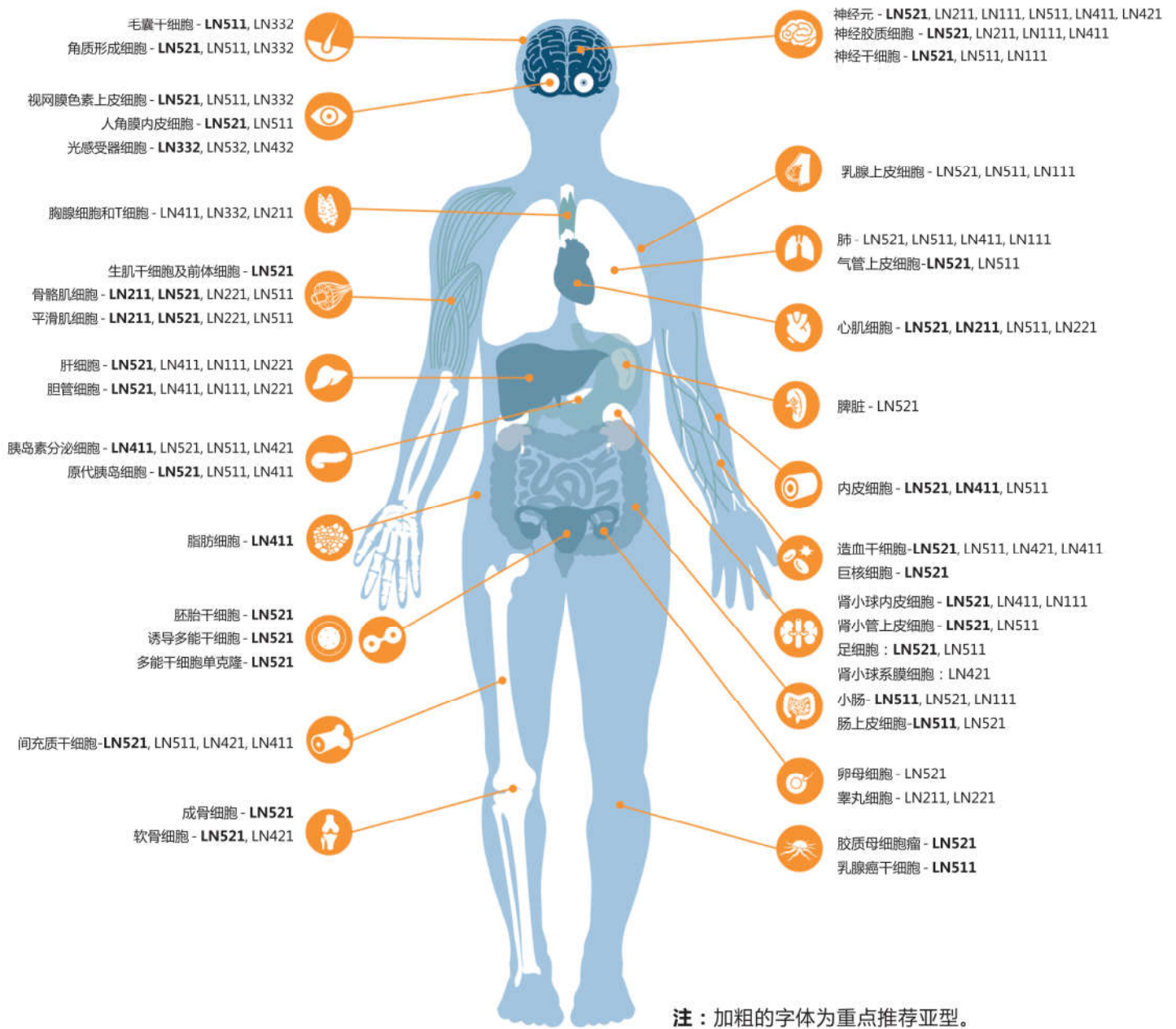
在哺乳动物胚胎中，Laminin-521和Laminin-511是最早表达的胞外蛋白，在2-4细胞期，已经可以检测到。Laminin-521在胚胎的内细胞团 (ICM) 表达，对hPSCs具有天然支持功能。多篇文章已证明，在体外生长于Laminin-521上的hESCs和hiPSCs细胞，遗传稳定，并保持正确的表型。

Laminin-111在位于滋养层下方的赖歇特氏膜(Reichert's membrane)中表达，对胚胎初期分化至关重要。因此，Laminin-111不适于培养多能干细胞，但在hPSC分化为特异性细胞时起到重要作用。



囊胚

层粘连蛋白为细胞再创生物相关生长环境



在体外扩增原代细胞具有挑战性，干细胞容易分化，已分化的细胞容易去分化（De-differentiate）。例如，虽然胰腺β细胞可在体外培养及生产胰岛素，却无法增殖。但是，当在胰岛生物相关层粘连蛋白上培养胰岛细胞时，胰岛细胞可分泌胰岛素，甚至开始增殖。同样的，体外分化的心脏祖细胞可在心脏特异性层粘连蛋白上增殖，并转化为成熟的心肌细胞。

生物相关的细胞培养环境促进细胞的功能。

--BioLamina

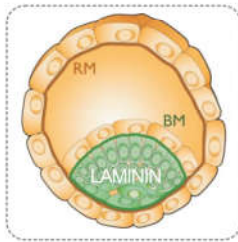


层粘连蛋白主要应用方向

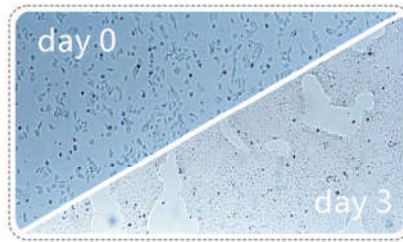


Biolaminin 521可支持高质量hPSCs稳定地自我更新

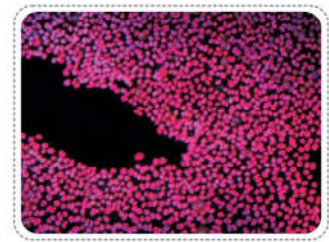
Laminin-521是天然干细胞环境的关键细胞粘附蛋白，可在化学成分确定、无异源动物成分环境中支持人类多能干细胞（hPSCs）低密度的单细胞高效扩增。



胚胎内细胞团的hPSCs天然表达和分泌Laminin-521



hPSCs可以单细胞接种，无需添加ROCKi（day 0），生长为均匀的单细胞层（day 3），可培养至高融合度而无自发分化



hPSCs维持多能性（Oct4阳性；与DAPI信号重合显示为粉色），无分化区域（Oct4阴性；仅DAPI则显示为蓝色）

Rodin et al., Nature Communications, 2014

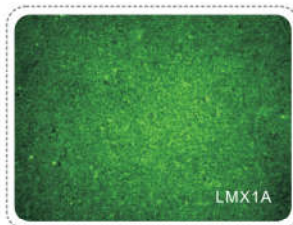


Biolaminin 111 使可临床应用的多巴胺能神经元产量更高

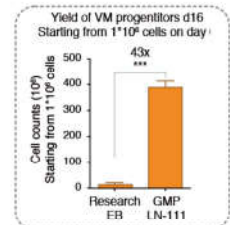
Biolaminin 111支持hPSCs高效、符合GMP标准地分化为均一的多巴胺（DA）前体细胞。相比拟胚体（EB）为基础的实验方案，DA前体细胞的产量在Biolaminin 111上增加40倍以上。一个6孔板上培养的hESC所生产的DA前体细胞即可达到临床应用的规模。



DA前体细胞均匀表达代表性蛋白Foxa2（红色）及LMX1A（绿色）。



移植到大鼠体内部位的细胞变成多巴胺神经元



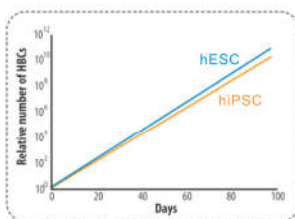
相比科研级拟胚体（EB）为基础的实验方案，在LN-111上培养hESCs使DA前体细胞的产量增加43倍。

Kirkeby et al., Cell Stem Cell, 2016

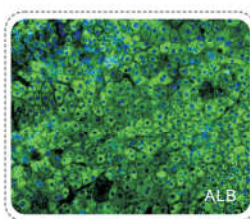


Biolaminin 521和Biolaminin 111支持hPSCs向肝细胞分化及自我组织化

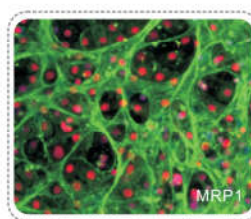
在Biolaminin 521和Biolaminin 111上分化的hESCs可进行高效的肝细胞成熟及细胞组织化，显著改善细胞功能及表型稳定性。细胞形成小管样结构，表达多药耐药蛋白1（MRP1）和多药耐药蛋白2（MRP2），并能够流出胆汁。细胞组织化与细胞功能的增强具有一致性。



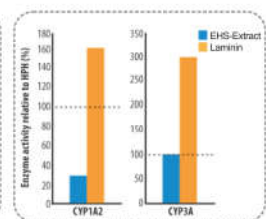
成肝细胞样细胞（hepatoblast-like cells, HBCs）的高效克隆扩增及维持。



高比例的肝细胞样细胞表达白蛋白（ALB；绿色）



细胞高度组织化并表达MRP1（绿色）



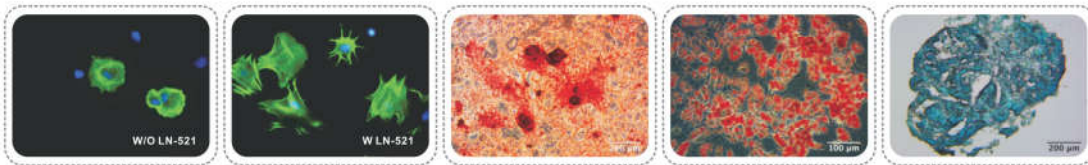
相较生长在EHS小鼠肉瘤提取物上的细胞或人原代肝细胞（虚线），P450代谢酶的活性大大增加。

Cameron et al., Stem Cell Reports, 2015



Biolaminin 521支持MSC细胞培养

用Biolaminin 521支持不同物种及来源MSC细胞的克隆形成、贴壁、分化及迁移。



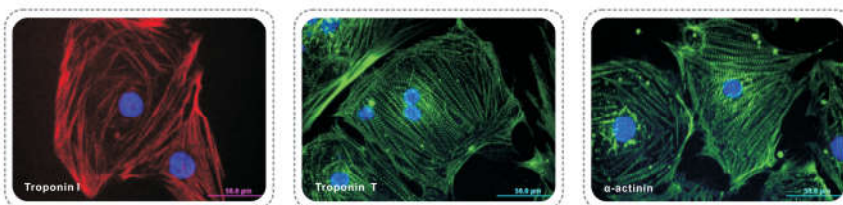
用Biolaminin 521包被的表面可提高MSC的贴壁速度和效率，支持其高密度生长，并保持分化能力。Biolaminin 521可应用于细胞膜片技术，图为大鼠BMSC接种于Biolaminin 521包被的TiO₂纳米点表面，细胞贴壁显著改善，细胞片生长厚度增加，并保持分化为成骨细胞，脂肪细胞和软骨细胞的能力。

Jiang et al., *BioMed Research International*, 2016



肌肉特异性层粘连蛋白支持hPSCs向心肌细胞的分化

利用Palecek团队已发表的实验方案，以及心脏相关层粘连蛋白，可建立高效可重复、人源以及成分限定hPSCs向心肌细胞分化的实验方案。该方案可获得高产量的心肌细胞，具有典型条纹形态与标记物表达，且形成跳动的、均匀的细胞层。多能干细胞分化的心肌，也对细胞毒素做出预期反应。



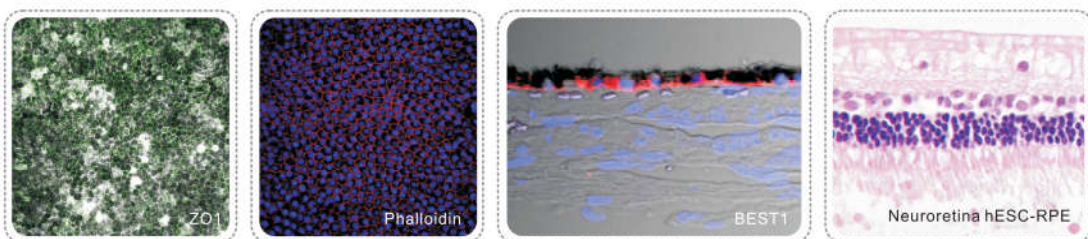
形成的三种心肌细胞亚型，所表现的电生理数据与成熟心肌细胞所表现的数值相符。

由新加坡国立大学Karl Tryggvason教授提供



视网膜特异性层粘连蛋白支持hESCs向临床级RPE细胞的分化

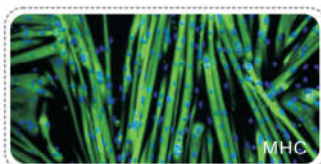
利用视网膜相关层粘连蛋白，可在无异源动物成分及化学成分限定的条件下，将hESCs高效分化为视网膜色素上皮细胞（RPE细胞）。hESC-RPE细胞，表现出RPE细胞的天然活性，包括形态、色素沉着、标记物表达、单层完整性、极性及吞噬活性。



Plaza et al., *Stem Cell Reports*, 2015



Biolaminin 521在长期细胞培养中维持卫星细胞分化为肌细胞的潜能



在LN-521上传代8代以后，细胞形成肌管，表达肌球蛋白重链（MHC；绿色）

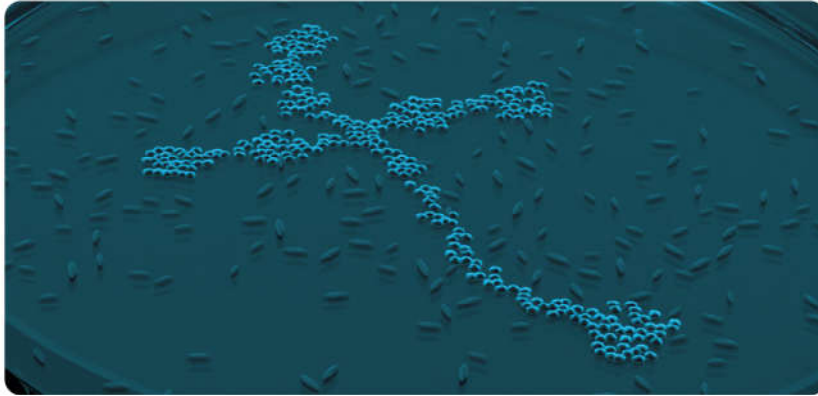
Biolaminin 521显著促进肌细胞的增殖及分化性能，产生更大的肌管，且每个肌管中有更多的细胞核，从而在体外更好地支持肌细胞性能。重要的是，Biolaminin 521在长期细胞培养中支持更加一致可靠的分化，而不会改变传统Pax7/MyoD表达模式。

Penton et al., *Skeletal Muscle*, 2016

Biolaminin 521 LN让干细胞培养从未如此简单

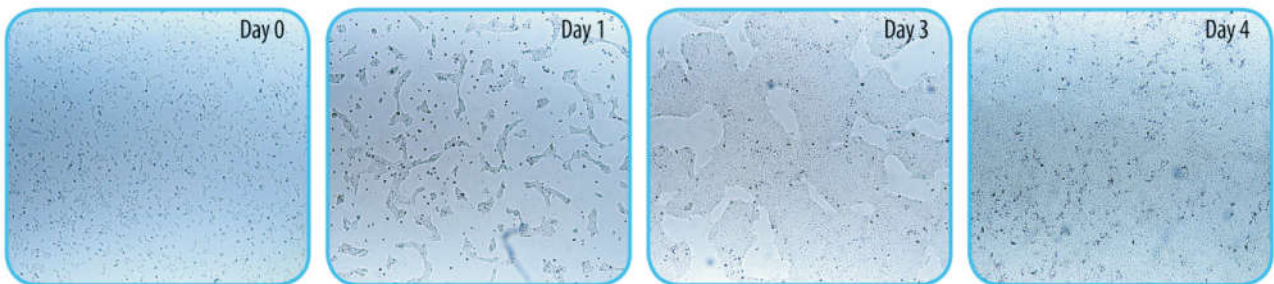
重组合成，化学成分限定，无异源动物成分

BioLamina层粘连蛋白为重组合成蛋白，成分确定，无异源动物成分，不存在批间差，可进行标准化实验。



长期可靠的hPSCs单细胞传代，并维持遗传完整性

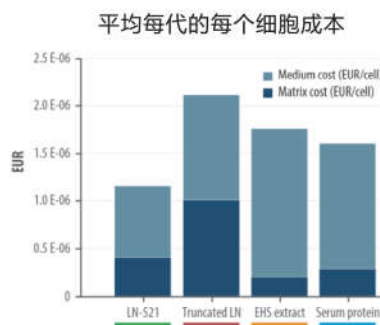
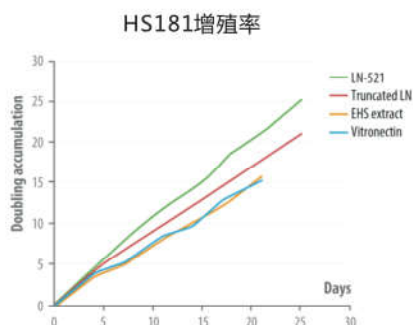
在Biolaminin 521上，hPSCs以单细胞形式接种，生长成为均质的单细胞层，无自然分化，也无需使用凋亡抑制剂（ROCKi）。利用Biolaminin 521，可培养遗传稳定的hPSCs，已用于多种hESCs和hiPSCs细胞系的培养。



在Biolaminin 521上以单细胞培养的hPSCs，可以长到近100%融合，而无自发分化现象。

在Biolaminin 521上，hPSCs扩增更快，具有成本效益

相较其他基质，使用Biolaminin 521后，细胞生长速度更快，产量更高，所以平均每代的每个细胞成本更低，使用Biolaminin 521系统既省时又省钱。



注：

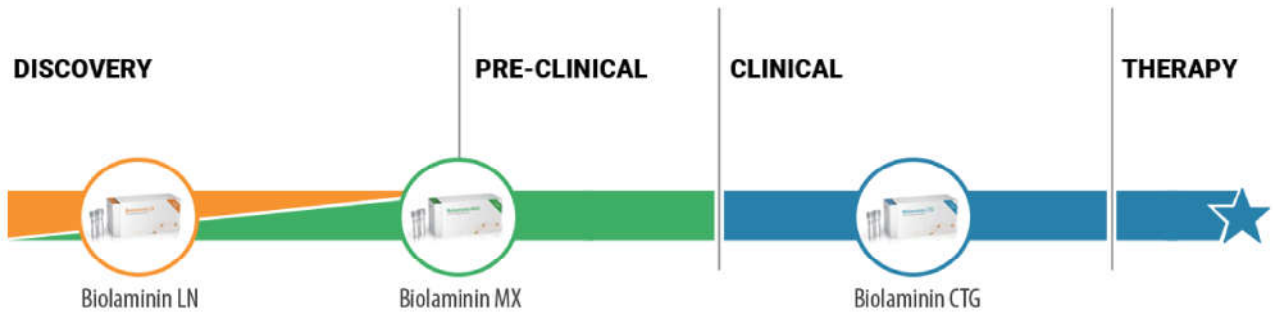
HS181：hESC细胞系；

EHS extract：Engelbreth-HoIm-Swarm tumor extract，小鼠肉瘤提取物；

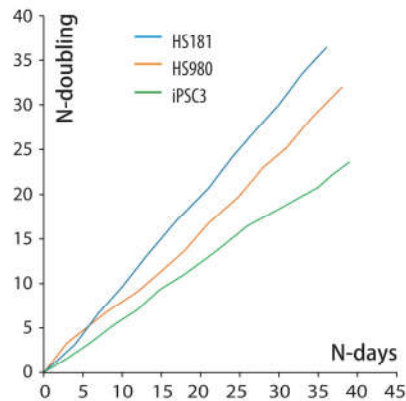
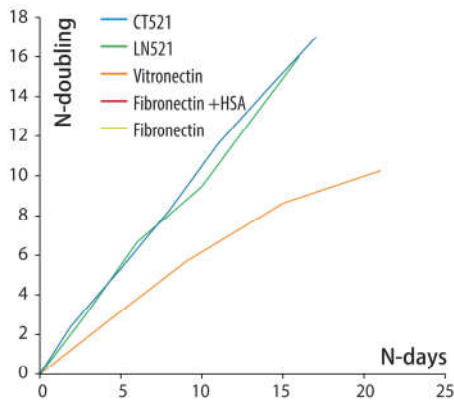
Truncated LN：Truncated laminin，层粘连蛋白片段。

细胞治疗级Biolaminin 521 CTG, 已上市

Biolaminin™ 521产品是市场上唯一的全长，人类重组层粘连蛋白521基质。Biolaminin 521 CTG (CT521) 是世界上第一个细胞治疗级层粘连蛋白产品（符合美国药典Chapter 1043），可以在整个细胞治疗开发过程中为科学家提供支持，作为BioLamina科研级别层粘连蛋白产品Biolaminin 521 LN (LN-521) 的补充。Biolaminin 521 MX，作为CTG产品的补充，促进了从研发到临床的无缝过渡。

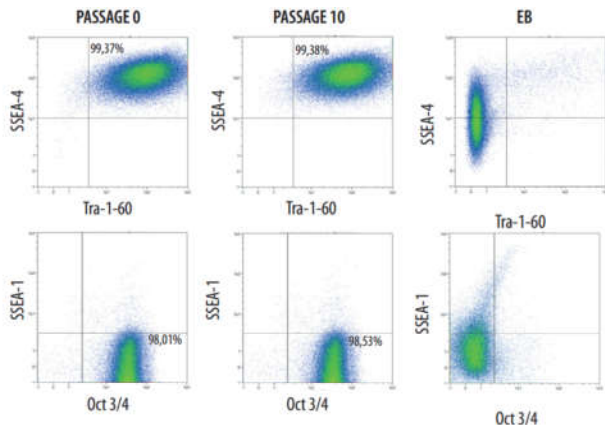


在CT521上细胞快速增殖



左图：在CT521和LN521上，hPSC细胞以单细胞传代（无ROCKi）的增殖率相似，明显高于在Vitronectin上的增殖率；而Fibronectin不能支持hPSC生长。
右图：不同hPSC细胞系在CT521上增殖速率。

无自发分化



流式分析显示：在CT521上培养的HS181细胞在传代10次后，仍保持多能性并具分化能力（EB）。多能性标记物：SSEA-4，Tra-1-60和Oct3/4；分化能力标记物：SSEA-1。

订购信息

产品	货号	规格
Biolaminin 521	LN521-02/05	100µg/500µg
Biolaminin 511	LN511-02/03	100µg/1mg
Biolaminin 421	LN421-02/03	100µg/1mg
Biolaminin 411	LN411-02/03	100µg/1mg
Biolaminin 332	LN332-02/03	100µg/1mg
Biolaminin 221	LN221-02/03	100µg/1mg
Biolaminin 211	LN211-02/03	100µg/1mg
Biolaminin 121	LN121-02/03	100µg/1mg
Biolaminin 111	LN111-02/0501	100µg/500µg
LAMscreen	KT202-1	160µg
 Biolaminin-521MX	MX521-0501	500µg
 Biolaminin-521CTG	CT521-0501	500µg

*LAMscreen，包含现有所有层粘连蛋白亚型（20µg/种*8）的试剂盒

产品推荐

人类多能干细胞（hPSCs）专用无血清培养基

BI Nutristem® hPSC XF Medium (05-100-1A, 500ml)

- 人类hESCs和hiPSCs专用无血清完全培养基
- BI与以色列国家科学研究院合作开发
- 即用型，支持hPSCs快速贴壁和扩增
- 低浓度生长因子，不干扰细胞代谢，不刺激细胞分化
- 美国FDA DMF注册号（No.: 30984），cGMP条件下生产



完美组合，让hPSCs培养无遗憾！

BI Nutristem® hPSC XF Medium+ Biolaminin 521 (LN/MX/CTG)

搭配购买有惊喜，详情咨询021-58785545

TESTIMONIALS FANS OF BIOLAMINA

HUMAN ESC & IPSC

我们将hESC和 hiPSC培养体系，从MEF系统转到Laminin-521与 Nutristem组合系统。相比批次差异明显的MEF系统，这个系统可以更标准化地培养，效率更高，劳动强度降低。使用Laminin-521，我们能够更灵活地培养细胞系，仅需少量细胞进行细胞系的日常维护，并可以在实验需要时快速扩增。

Dr. Mieke Geens, Medical School of the Vrije Universiteit, Belgium



KIDNEY

“层粘连蛋白正在变革细胞生物学。数百万年来，大自然创造了层粘连蛋白，用于细胞粘附，及提供用于支持细胞表型和存活的细胞内外信号。在细胞培养基质中，使用生物相关的层粘连蛋白，可以为细胞创造正确的细胞培养环境，以更好地用于科学研究及临床。”

Prof. Karl Tryggvason, Founder of Biolamina, Duke-NUS, Singapore



HEPATOCYTES

“将重组层粘连蛋白与我们的分化系统结合使用，可显著提高干细胞分化为肝细胞的效率及性能。重要的是，这些过程现在已全部标准化，可用于GMP生产，为人类再生医学带来了令人振奋的前景。”

Dr. David Hay, MRC Centre for regenerative medicine, University of Edinburgh, UK



HUMAN ESC

“BioLamina的人类重组层粘连蛋白可高效支持人类胚胎干细胞的生长。此外，由于可以利用胰酶单细胞传代，层粘连蛋白让hESC细胞培养从未如此简单。”

Prof. Outi Hovatta, Karolinska Institute, Sweden



DOPAMINERGIC NEURONS

“在过去的几年，我们一直想要建立从人类胚胎干细胞诱导多巴胺能（DA）神经元细胞的GMP生产流程，以此来研发基于干细胞的帕金森病治疗方法。BioLamina的人类重组层粘连蛋白（Laminin），真的创造了一个不同的世界！我们现在使用LN521和EDTA进行hPSC传代，比以往任何时候效率都高。事实也证明，多巴胺能前体细胞也适于生长在LN111上，将此引入我们现有实验方案，我们现在拥有高产量、高质量的GMP分化方案。”

Prof. Malin Parmar, Lund University, Sweden



STEM CELL THERAY

2018年5月16日，丹麦诺和诺德公司（Novo Nordisk）宣布与BioLamina、隆德大学合作，开发干细胞帕金森病治疗方法。同时，诺和诺德和BioLamina、杜克国立新加坡大学医学院将共同合作，开发慢性心力衰竭和年龄相关性黄斑变性的干细胞疗法。



应用与参考文献：

人类胚胎干细胞/诱导性多能干细胞/基因组编辑 (hESC/iPSC/genome editing)

- * Clonal culturing of human embryonic stem cells on laminin-521/E-cadherin matrix in defined and xeno-free environment. Rodin et al., *Nature Communications*, 2014
- * Monolayer culturing and cloning of human pluripotent stem cells on laminin-521 based matrices under xeno-free and chemically defined conditions. Rodin et al., *Nature Protocols*, 2014
- * Integration Free Derivation of Human Induced Pluripotent Stem Cells Using Laminin 521 Matrix. Uhlin et al., *J Vis Exp*. 2017

间充质干细胞 (MSC)

- * CD49f Acts as an Inflammation Sensor to Regulate Differentiation, Adhesion and Migration of Human Mesenchymal Stem Cells. Yang et al., *Stem Cells*, 2015
- * Laminin-521 Promotes Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Sheet Formation on Light-induced Cell Sheet Technology. Jiang et al., *BioMed Research International*, 2016

造血干细胞及血细胞 (HSC and blood cells)

- * Characterization of bone marrow laminins and identification of alpha5-containing laminins as adhesive proteins for multipotent hematopoietic FDCP-Mix cells. Gu et al., *Blood*, 1999
- * Superior Red Blood Cell Generation from Human Pluripotent Stem Cells Through a Novel Microcarrier-Based Embryoid Body Platform. Sivalingham et al., *Tissue engineering: Part C*, 2016

内皮细胞 (Endothelial cells)

- * Integrin $\alpha 5 \beta 1$ Is the Main Receptor for Vascular Laminins and Plays a Role in Platelet Adhesion, Activation, and Arterial Thrombosis. Schaff et al., *Circulation*, 2013
- * Differentiation of Human Embryonic Stem Cells to Endothelial Progenitor Cells on Laminins in Defined and Xeno-free Systems. Nguyen et al., *Stem Cell Reports*, 2016

上皮细胞 (Epithelial cells)

- * Abnormal Wnt and PI3Kinase Signaling in the Malformed Intestine of Lama5 Deficient Mice. Ritié et al., *PLOS ONE*, 2012
- * Polymerized Laminin-332 Matrix Supports Rapid and Tight Adhesion of Keratinocytes, Suppressing Cell Migration. Kariya et al., *PLOS ONE*, 2012

胰岛细胞 (Pancreatic cells)

- * Laminin 411 acts as a potent inducer of umbilical cord mesenchymal stem cell differentiation into insulin-producing cells. Qu et al., *Journal of Translational Medicine*, 2014
- * The Vascular Basement Membrane: A Niche for Insulin Gene Expression and B Cell Proliferation. Nikolova et al., *Developmental Cell*, 2006

心肌细胞 (Cardiac cells)

- * A Small Molecule that Promotes Cardiac Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells under Defined, Cytokine- and Xeno-free Conditions. Minami et al., *Cell Reports*, 2012
- * Chemically defined generation of human cardiomyocytes. Burrige et al., *Nature methods*, 2014

肝脏细胞 (Hepatic cells)

- * Long-Term Self-Renewal of Human ES/iPS-Derived Hepatoblast-like Cells on Human Laminin 111-Coated Dishes. Takayama et al., *Stem Cell Reports*, 2013
- * Recombinant Laminins Drive the Differentiation and Self-Organization of hESC-Derived Hepatocytes. Cameron et al., *Stem Cell Reports*, 2015

肾脏细胞 (Kidney cells)

- * Glomerular endothelial cells and podocytes jointly synthesize laminin-1 and -11 chains. St John et al., *Kidney International*, 2001
- * The formation of quiescent glomerular endothelial cell monolayer in vitro is strongly dependent on the choice of extracellular matrix coating. Pajęcka et al., *Experimental Cell Research*, 2017

肠道细胞 (Intestinal cells)

- * Laminin $\alpha 5$ influences the architecture of the mouse small intestinal mucosa. Mahoney et al., *J Cell Sci*. 2008
- * Designer matrices for intestinal stem cell and organoid culture. Gjorevski et al., *Nature letters*, 2016

肌肉细胞 (Skeletal muscle cells)

- * Laminin 521 maintains differentiation potential of mouse and human satellite cell-derived myoblasts during long-term culture expansion. Penton et al., *Skeletal Muscle*, 2016
- * Laminin $\alpha 5$ chain is required for intestinal smooth muscle development. Bolcato-Bellemin et al., *Developmental Biology*, 2003

神经细胞 (Neural cells)

- * Predictive Markers Guide Differentiation to Improve Graft Outcome in Clinical Translation of hESC-Based Therapy for Parkinson's Disease. Kirkeby et al., *Cell Stem Cell*, 2016
- * The adhesion GPCR GPR126 has distinct, domain-dependent functions in Schwann cell development mediated by interaction with Laminin-211. Petersen et al., *Neuron*, 2015

眼细胞 (Eye cells)

- * Xeno-Free and Defined Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelial Cells Functionally Integrate in a Large-Eyed Preclinical Model. Plaza et al., *Stem Cell Reports*, 2015
- * Laminin-511 and -521 Enable Efficient In Vitro Expansion of Human Corneal Endothelial Cells (HCEC). Okumura et al., *IVOS Cornea*, 2015

癌症细胞 (Cancer cells)

- * A laminin 511 matrix is regulated by TAZ and functions as the ligand for the $\alpha 6 \beta 1$ integrin to sustain breast cancer stem cells. Chang et al., *Research communication*, 2015
- * Collaboration of 3D Context and Extracellular Matrix in the Development of Glioma Stemness in a 3D Model. Ma et al., *Biomaterials*, 2015

动物细胞 (Animal Stem cells)

- * Laminin-511 but not -332, -111, or -411 enables mouse embryonic stem cell self-renewal in vitro. Domogatskaya et al., *Stem Cells*, 2008
- * The ability of inner-cell-mass cells to self-renew as embryonic stem cells is acquired following epiblast specification. Boroviak et al., *Nature Cell Biology*, 2014

层粘连蛋白综述 (Laminin Review)

- * Functional Diversity of Laminins. Domogatskaya et al., *Annu Rev Cell Dev Biol.*, 2012
- * Human embryonic stem cells. Damdimopoulou et al., *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2015

THE SCIENCE ROOM

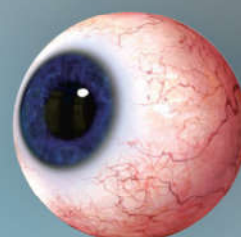
Take Your Research to the Next Level



**REPAIR A
DAMAGED HEART**



**TREAT
PARKINSON'S**



**RESTORE
EYESIGHT**