

Projektplan

InfektResonator: Mikroresonatoren für die Point-of-Care (PoC) Diagnostik pathogener Keime (20934 N)

In Deutschland kommt es jährlich zu 400-600 Tsd. Infektionen im Zusammenhang mit einer stationären Behandlung. Ca. 10-15 Tsd. dieser sog. nosokomialen Infektionen verlaufen dabei tödlich. (Multi-) resistente Erreger spielen hierbei eine besondere Rolle, da die Chance auf eine erfolgreiche Therapie von der Auswahl des richtigen Antibiotikums abhängt und eine falsche/ungünstige Auswahl den Therapieerfolg negativ beeinflusst. Zusätzlich forciert der ungezielte Einsatz von Antibiotika die Entwicklung neuer Resistenzen. Um diese Vorgehensweise durch eine zielgerichtete Therapie ersetzen zu können, ist ein Analysesystem nötig, welches möglichst schnell und differenziert belastbare diagnostische Daten zu den Erregern der vorliegenden Infektion liefert.

Derzeit angewendete Screeningmethoden ohne vorige Kultur, wie der PCR-basierte MRSA-Schnelltest, beschränken sich auf DNA als Analysesubstrat oder sind zeitintensiv, wie beispielsweise moderne Massenspektroskopische Methoden. Das Projekt InfektResonator befasst sich mit der Erforschung von Anwendungen des Prinzips der „Whispering Gallery Mode (WGM)“-Sensorik für diagnostische Schnelltests, sog. Point of Care Diagnostika.

Forschungsziel

Im Projekt InfektResonator – Mikroresonatoren für die Mikroresonatoren für die Point-of-Care (PoC) Diagnostik pathogener Keime – soll die industrielle Machbarkeit für die Entwicklung einer schnellen und kostengünstigen Analyseplattform auf Basis von Partikel-WGM-Sensoren für die Analyse von bakteriellen Resistenzmarkern geklärt werden. Die Analyse von WGMs, nach Adsorption von relevanten Biomarkern über geeignete Fängermoleküle, erlaubt die Detektion sehr geringer Analytmengen. Aufgrund der herausragenden Sensitivität von WGM-Mikroresonatoren erwarten wir die Erschließung neuer diagnostischer Targets zur Analyse von Antibiotikaresistenzen pathogener Keime ohne Beschränkung auf definierte Substanzklassen. Diagnostische Targets wie Proteine, Nukleinsäuren Lipide oder Metaboliten sollen dabei in einer einzigen, schnellen und kostengünstigen Analyseplattform zusammengeführt werden.

Lösungsweg zur Erreichung des Forschungsziels

Als Grundvoraussetzung für die industrielle Entwicklung einer WGM-basierten Analyseplattform für den Einsatz in der Routinediagnostik müssen zunächst einigen Schlüsselkomponenten des Systems entwickelt und auf die zu erwartende Performance untersucht werden.

Im ersten Schritt sollen daher funktionalisierte Mikroresonatorpartikel gegen bakterielle Resistenzmarker verschiedener Substanzklassen hergestellt werden (Abb. 1). Dabei werden etablierte Fängermoleküle, wie z.B. Antikörper oder Antisense-Oligonukleotide aber auch innovative Sensormoleküle wie Aptamere oder Bindepeptide an Polymer-WGM-Partikel chemisch gebunden, um eine Partikelsensor Toolbox gegen

verschieden Resistenzmarker zu erzeugen. Als Referenz wird in diesem Schritt ein etabliertes System, die Bindung von Antikörpern an Peptidallergene, mitentwickelt um den Anstieg von Sensitivität und Spezifität der neuen Plattform beurteilen zu können.

Diese Sensortoolbox wird im weiteren Projektverlauf zunächst mit Proben aus Bakterienreinkulturen und anschließend mit medizinischen Proben als Analysesubstrat getestet. Die so erhaltenen Daten aus WGM-Spektren und kinetischen Bindungsprofilen dienen der Erstellung einer Signaldatenbank welche mittels moderner bioinformatischer wie machine learning zu statistisch belastbaren diagnostischen Datensätzen führen soll.

Dieses Basissystem bildet die Grundlage für die industrielle Entwicklung der WGM-Plattform für die Routinediagnostik, weil im Anschluss durch weitere Komponenten, wie zusätzliche Biomarker-WGM-Sensoren oder Hardware und Software Weiterentwicklungen eine kommerzialisierbares Diagnostikprodukt erstellt werden kann.

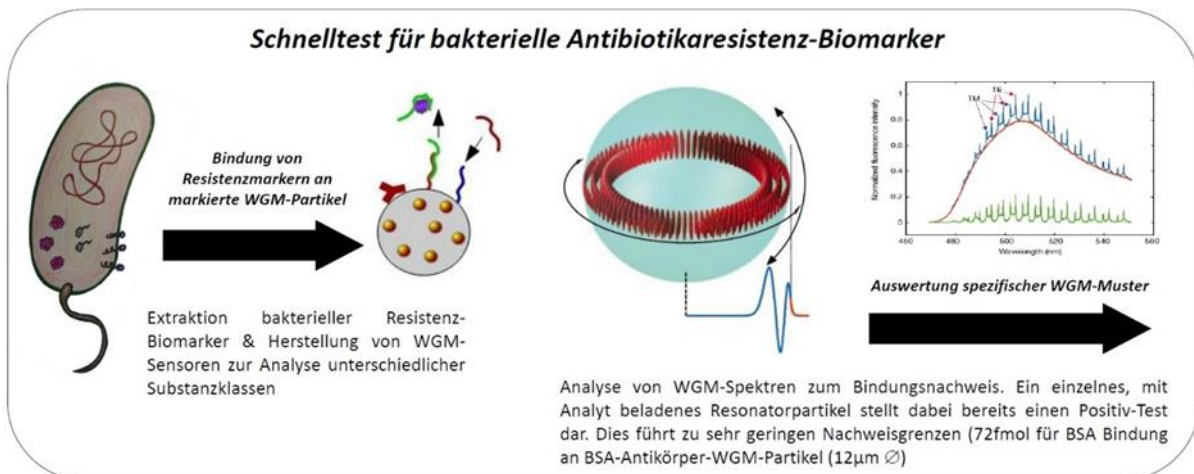


Abbildung 1: Biofunktionalisierung von Polymer-Mikroresonatoren und Auswertung von Whispering Gallery Modes (WGMs).

Nutzen und wirtschaftliche Bedeutung des Forschungsthemas

Im Jahr 2015 wurde vom Bundesgesundheitsministerium ein "10-Punkte-Plan zur Bekämpfung resistenter Erreger" vorgelegt. Diese Strategie soll unter anderem Forschung, Dokumentationspflichten und Hygienestandards stärken. Moderne, schnelle und günstige Screeningverfahren sind zum Erreichen dieser Ziele unerlässlich. Das im vorliegenden Antrag vorgestellte Analyseverfahren erfüllt alle dieser Kriterien und hat daher das Potential einen wertvollen Beitrag zum Erreichen dieser gesundheitspolitischen Ziele zu leisten. Aus diesem Grund ist die wirtschaftliche Bedeutung enorm, weil nicht nur in der klinischen Diagnostik, sondern auch in anderen Bereichen wie der Tierzucht starke Verschärfungen für den Einsatz von Antibiotika zu

erwarten sind. Die Entwicklung einer schnellen und kostengünstigen Analyseplattform in diesem Bereich ist für diese Zukunftsaufgaben essenziell.

Die Möglichkeiten für eine industrielle Umsetzung sind äußerst günstig. Die Adressierung nosokomialer Infektionen wurde von der Bundesregierung bereits zur „Chefsache“ erklärt, so dass eine neuartige, überzeugende Messtechnologie sicherlich auf großes Interesse stoßen wird. Die hier genannten Unternehmen stehen, soweit sie sich nicht selbst an einer Entwicklung beteiligen, beratend zur Verfügung.

Das IGF-Projekt – InfektResonator – stellt für die involvierten und weiteren interessierten Unternehmen eine Machbarkeitsstudie an marktrelevanten Systemen dar, mit deren Hilfe die Eignung der WGM-Sensortechnologie im Bereich der markierungsfreien in-vitro-Diagnostika geklärt werden kann. Dabei werden sämtliche kritische Punkte, von Identifizierung und Präparation geeigneter Target- und Fänger-Moleküle, über die geeignete Biofunktionalisierung der WGM-Sensoren, bis hin zur Bewertung der Sensitivität und Leistungsfähigkeit des Gesamtsystems adressiert.

Projektbegleitender Ausschuss

Unternehmen
DIARECT AG ^{KMU}
InfanDx AG ^{KMU}
Laborärzte Singen GbR ^{KMU}
M24You GmbH ^{KMU}
NanoBioAnalytics ^{KMU}
QIAGEN Lake Constance GmbH
SmartDyeLivery GmbH ^{KMU}
SPECTARIS, Dt. Industrieverband
Steinbeis GmbH & Co. KG für Technologietransfer
Surflay Nanotec GmbH ^{KMU}
Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie