

Next-Generation Sequencing für die Präzisionsdiagnostik

**Probenaufarbeitung, Hochdurchsatzsequenzierung
und bioinformatische Analyse für alle klinischen
Probentypen und verschiedene Nukleinsäuren**

Sequenzierungstechnologie der nächsten Generation

Die Hochdurchsatzsequenzierung (Next-Generation Sequencing, NGS) von Nukleinsäuren einschließlich DNA und RNA stellt eine technologische Sprunginnovation dar, die völlig neuartige Anwendungsfelder in den Bereichen klinischer Diagnostik und personalisierter Medizin eröffnet. Dabei können mehr als eine Milliarde Nukleinsäure-Fragmente in einer Probe simultan sequenziert werden. Am Fraunhofer IGB nutzen wir diese Technologie – in Kombination mit biochemischen und bioinformatischen Verfahren – zur Etablierung, Entwicklung und Implementierung diagnostischer Verfahren für biologische und medizinische Einsatzbereiche.

Die Abteilung In-vitro-Diagnostik des IGB blickt dabei auf einen breiten Erfahrungsschatz mit verschiedensten Proben und Anwendungen zurück. Dazu hat das Fraunhofer IGB umfangreiches, proprietäres Know-how und IP generiert. Dies umfasst dabei sowohl die Wet-lab-Prozesse als auch die bioinformatischen Workflows bis hin zum maschinellen Lernen und KI.

NGS-Einsatzgebiete

- De-novo-Sequenzierung von Bakterien, Viren und Pilzen
- Entwicklung von Verfahren und Analysen von Mikrobiomen
- Verfahren zur Früherkennung von Tumorerkrankungen
- Screening nach Biomarkern
- Klinische Diagnostik: Liquid Biopsy, Clinical Metagenomics
- Detektion mikrobieller Antibiotika-Resistenzen

Unsere Technologie

Von der Probe bis zur vollständigen Analyse

Am Fraunhofer IGB haben wir mehrstufige Arbeitsprozesse etabliert, die die Schritte der Probenaufbereitung aus unterschiedlichsten Proben, die Hochdurchsatzsequenzierung mit verschiedenen Sequenzierungstechnologien wie auch die finale, bioinformatische Analyse der komplexen Daten aus einer Hand ermöglichen. Von der Etablierung manueller Verfahren zur Probenvorbereitung von herausfordernden und anspruchsvollen klinischen Proben bis hin zur Überführung in automatisierte Prozesse übernehmen wir die komplette Entwicklungsarbeit.

Weiterhin identifizieren wir in Zusammenarbeit mit unseren Partnern auch die jeweils vielversprechendsten Biomarker-Klassen und -kandidaten auf Nukleinsäurebasis für die entsprechenden diagnostischen Fragestellungen. Entsprechend werden dabei auch die einzusetzenden Sequenzierverfahren optimal auf die Bedarfe abgestimmt. Dabei sind wir inzwischen auch anerkannte und zuverlässige Partner in unterschiedlichsten, multizentrischen Studien.



Probenahme

Weiterhin werden unsere Sequenzierdaten direkt in-house von uns bioinformatisch weiterverarbeitet. Damit bündeln und verzahnen wir die Kompetenzen im Bereich des Wetlabs und der Bioinformatik sehr eng, um unseren Partnern in kurzen und produktiven Entwicklungszyklen optimale Resultate liefern zu können. In diesem Zusammenhang ist es am Fraunhofer IGB ebenfalls möglich, Ansätze der KI und des maschinellen Lernens für die Identifizierung und Anwendung komplexer diagnostischer Signaturen in Anspruch zu nehmen.

Next-Generation Diagnostics

Clinical Metagenomics bei Infektionen

Trotz guter medizinischer Standards werden bei vielen Erkrankungen in der Klinik bisher unzulängliche diagnostische Verfahren eingesetzt, die entweder langwierig sind oder Krankheitserreger und -marker nur mit unzureichender Sensitivität und Spezifität identifizieren.

So beruht beispielsweise die Diagnostik von schweren Infektionskrankheiten überwiegend auf der Kultivierung von Krankheitserregern im mikrobiologischen Labor – eine nicht nur zeitaufwändige, sondern für betroffene Patienten mitunter auch gefährliche Methode. Denn einige Erreger lassen sich unter Laborbedingungen nicht oder nur schwer kultivieren.

Wir haben daher unser innovatives molekulares Verfahren zur Erregerdiagnostik durch Analysen der Erbinformation daher auch zur Identifizierung von Pathogenen an. Die neue, mehrfach ausgezeichnete Technologie umgeht langwierige Kultivierungsverfahren und macht die Detektion offen für alle Erreger: Viren, Parasiten und Bakterien, die auf verwendeten Kulturmedien nicht wachsen. So wird die Diagnose nicht nur schneller, sondern auch deutlich zuverlässiger.

Liquid Biopsy für die Tumordiagnostik

Im Blut zirkulierende Nukleinsäuren können auch für die Diagnostik komplexer Erkrankungen wie Tumoren herangezogen werden. Wir entwickeln und validieren neue Verfahren zur Aufarbeitung zirkulierender Nukleinsäuren für die Liquid Biopsy. Am Beispiel Pankreaskarzinome konnten wir ein Verfahren etablieren, das in der Lage ist, Pankreaskarzinome von nicht malignen Erkrankungen des Pankreas einschließlich Pankreatitis nicht-invasiv zu diskriminieren. Das entwickelte Verfahren basiert auf der Analyse von differentiellen DNA-Methylierungsmustern. Entsprechende Verfahren zur Analyse epigenetischer Signaturen können dabei auch auf weitere klinische Indikationen übertragen werden.

Indikationen und Anwendungen

- Frühdiagnostik solider Tumoren
- Tumorprädiagnostik und Prognose
- Verfahren zum Nachweis einer Minimal Residual Disease (MRD)
- Transplantationsdiagnostik
- Nachweis von Organschäden
- Nicht-invasive Pränataldiagnostik (NIPT)



Vollautomatisierte Probenvorbereitung für die Präzisionsdiagnostik

Präzisionsdiagnostik mikrobieller Resistenzen und Umweltmonitoring der Resistenzentwicklung

Mikrobielle Resistenzen gegen Antibiotika sind ein weltweites Problem und ihre Diagnose von großer Bedeutung, um die effektivste Behandlung von Infektionen zu bestimmen und die Ausbreitung von resistenten Organismen einzudämmen. Aktuell umfassen Labortests zeit- und kostenintensive mikro- bzw. zellbiologische Analysen mit nur geringer Zuverlässigkeit und Genauigkeit.

Die Resistenz von Bakterien gegenüber Antibiotika wird über entsprechende Resistenzgene vermittelt. Das molekularbiologische Verfahren des Next-Generation Sequencing eröffnet grundsätzlich neue Möglichkeiten zur Resistenzerkennung wie auch zum Monitoring von Resistenzen aus einer Vielzahl an biologischen Proben.

Mit unseren am IGB optimierten Technologien können wir beispielsweise spezifische Zielregionen mikrobieller Resistenz-Gene, welche im ersten Schritt vervielfältigt und im zweiten Schritt mittels Next-Generation-Sequenzierung detektiert werden, adressieren. Unsere Technologie ermöglicht die Resistenzerkennung auch bei nur geringen Ausgangsmengen.

Damit können wir schnell und spezifisch Mikroorganismen und mikrobielle Resistenzen analysieren – in kritisch kranken Patienten, aber auch in komplexen Proben aus der Umwelt oder Kläranlagen. Unsere proprietäre Technologie kann dabei in Zusammenarbeit mit Partnern an unterschiedlichste Anforderungen und Targets angepasst werden.

Von bioinformatischen Workflows zu Machine Learning (ML) und KI

Komplexe Erkrankungen stellen höchste Anforderungen an die Leistungsfähigkeit diagnostischer Verfahren. Dabei spielt die smarte Analyse und Verarbeitung umfassender Patientendaten eine immer wichtigere Rolle. Das Fraunhofer IGB hat deshalb die entsprechenden Infrastrukturen zur Organisation, Harmonisierung und Strukturierung großer Datenmengen aus dem klinischen Umfeld aufgebaut. Damit können in Zusammenarbeit mit Partnern auch anspruchsvolle ML/KI-Projekte umgesetzt werden.

Referenzen

Clinical Metagenomics bei Infektionen

- Grumaz S, Brenner Th, Sohn K et al., Genome Medicine 2016; 8: 73
- Grumaz S, Brenner Th, Sohn K et al., Crit Care Med 2019; 47: 394-402
- Brenner Th, Sohn K et al., Medicine 2018; 97: 6
- Brenner Th, et al., Trials 2021; 22(1): 714
- Schmoch T, et al. Medicine 2021; 100(25): e26403

Liquid Biopsy für die Tumordiagnostik

- David P, Sohn K et al., Cancers 2023; 15(7): 1924
- Hartwig C, Sohn K et al., Molecular Cancer 2024; 23(1): 28

Präzisionsdiagnostik mikrobieller Resistenzen und Umweltmonitoring der Resistenzentwicklung

- Sonntag M, et al., Int. J. Mol. Sci. 2024; 25: 5463

Leistungsangebot und Zusammenarbeit

Dank der Kombination unserer State-of-the-Art-Infrastruktur mit unserer langjährigen Erfahrung im NGS-Bereich können wir den kompletten Arbeitsablauf abdecken – von der Probenaufbereitung über die Hochdurchsatzsequenzierung bis zur bioinformatischen Auswertung – und Ihnen eine Vielfalt an Protokollen und Analysen anbieten.

So entwickeln wir diagnostische Hochdurchsatzverfahren für die Nukleinsäureanalytik von klinischen Proben im Rahmen von Forschungsprojekten oder im Kundenauftrag.

Durch die enge Verzahnung molekularbiologischer Methoden zur Probenvorbereitung, der Erstellung von Sequenzierbibliotheken und der tiefgreifenden bioinformatischen Analyse sind wir in der Lage, maßgeschneiderte Lösungen auch für komplexe Fragestellungen anzubieten.

Kontakt

Dr. Kai Sohn
Abteilungsleiter In-vitro-Diagnostik
Telefon +49 711 970-4055
kai.sohn@igb.fraunhofer.de

Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und
Bioverfahrenstechnik IGB
Nobelstr. 12
70569 Stuttgart