

**Ausschreibung: Doktorandenstelle für 36 Monate, 65%**

**Projekt: Entwicklung eines modularen Multiplex-Nachweissystems zum Plasmid-basierten Antibiotikaresistenzmonitoring**

**Drittmittelgeber: Thüringer Aufbaubank (TAB)**

**Thema:**

Mikrobielle Antibiotikaresistenzen sind ein zunehmendes weltweites Problem für die Krankenversorgung. Die Verbreitung der Resistenzen erfolgt über eigenständig replizierende mobile Plasmide, die sogar Speziesübergreifend zwischen den Bakterien ausgetauscht werden. Während die verfügbaren Überwachungssysteme (Surveillance) die Resistenzepidemiologie größtenteils phänotypisch und vor allen in Krankenhäusern verfolgen, werden diese über natürliche Plasmide, die nicht erfasst werden, vor allem in der Umwelt zwischen den Erregern ausgetauscht. Dieses Reservoir sowie die Epidemiologie dahinter werden derzeit nicht abgebildet, sie bilden jedoch einen wichtigen Aspekt in der Gesamtepidemiologie von Resistenzen und vor allen in der Kontrolle derer Verbreitung. Deshalb zielt dieses Verbundvorhaben auf die Entwicklung eines Plasmid-basierten Antibiotikaresistenzmonitorings. Dabei soll eine innovative Plasmid-Isolierungsmethode, die konservierte Sequenzabschnitte innerhalb der hochvariablen Plasmide nutzt, um die Plasmide nach ihren s.g. Inkompatibilitätsgruppen spezifisch zu trennen, genutzt werden. Diese Methode wird in einem Mikrofluidik-Chip integriert. Die Resistenztestung wird anschließend mittels einer ebenfalls hoch-innovativen und markierungsfreien Plasmonik-Methode, die auf den Mikrofluidik-Chip integriert wird, realisiert. Das Verbundvorhaben wird durch Experten auf dem jeweiligen Gebiet in Modulen, die eng miteinander verzahnt sind, ausgeführt und durch den Industriepartner, welcher die Integration des Gesamtsystems vornimmt koordiniert.

**Vorhabenszeitraum:** 01.01.2019- 31.12.2021 (36 Monate)

**Verbundpartner:**

**Koordinator:** SIOS Meßtechnik GmbH

Universitätsklinikum Jena, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene

Leibniz-Institut für Photonische Technologien e.V.

Milendo GmbH

**Aufgabenstellung:**

Das Projekt ist modular aufgebaut und im Rahmen der ausgeschriebenen Doktorarbeit wird das Modul 1 bearbeitet, in dem geeignete Fängersonden für Gram-negative Plasmide eruiert werden. Die Idee baut auf den Erfahrungen des UKJ in der gezielten Anreicherung ("fischen") von Nukleinsäuren. Dabei sollen die Plasmide mittels spezieller hochkonservierter Sequenzabschnitte, die im *mob* und *rep*-Bereichen lokalisiert sind, gebunden (gefischt) werden. Diese Bereiche haben innerhalb der s.g. Inkompatibilitätsgruppen ausreichend Sequenzhomologie, um an

Fängersonden zu binden und damit aus komplexen Medien isoliert zu werden. Von den 27 Inkompatibilitätsgruppen (Inc) bei Gram-negativen Bakterien, die jedoch nicht gleichstark verbreitet sind, sollen hier nur 10 der prävalentesten Inc-Gruppen als spezifische Bindungspartner genutzt werden. Diese konservierten Zielsequenzen werden durch eine intensive Sequenzanalyse der offenen Genomdatenbanken verfeinert. Das 'Fischen' wird im Modul 1 schrittweise im Labormassstab an charakterisierten Isolaten optimiert. Hier müssen die Hybridisierungsprotokolle für die Fängersonden eruiert (Temperatur, Salzkonzentrationen, oder Konzentration der Fängersonden) und ggf. die Fängersonden modifiziert werden, um die Bedingungen für höchstmögliche Fängereffizienz für alle Fängersonden zu finden, bei dem das Fischenprotokoll möglichst einfach gehalten werden kann. Zudem werden unter Umständen chemische Modifikationen der Fängersonden notwendig, um die Plasmide nach der Hybridisierung an den Fängersonden chemisch zu koppeln und dauerhaft zu binden. Deshalb wird anschließend die Effizienz verschiedener Prozessierungen, die später für die Detektion der Resistenzgene notwendig sein werden, wie spezifische und unspezifische Amplifikationen, ggf. eine spezifische chemische Markierung der Ampifikate, ebenfalls überprüft.

Durch die enge Verzahnung mit den Kooperationspartnern in den anderen Modulen, wird der Doktorand auch Einblicke in markierungsfreie Detektion der Resistenzgene mittels lokalisierter Oberflächenplasmonen-Resonanz (engl. LSPR), in die Probenaufbereitung aus komplexen Medien (wie Blut oder Urin) sowie der Mikrofluidiktechnologie erhalten.

**Voraussetzungen für die Bewerbung:** Bewerber sollten ein abgeschlossenen Master in naturwissenschaftlichen Fächern, vorzugsweise in Biologie, molekularer Medizin, Biochemie oder Biotechnologie (oder einem äquivalenten Fach) haben. Gute Kenntnisse in mikrobiologischem, molekularbiologischen und bioinformatischen Arbeiten sind Voraussetzung und sollten im CV durch entsprechende Kursteilnahmen oder Arbeiten belegt sein.

**Ansprechpartner:** Senden Sie ihre vollständigen Bewerbungsunterlagen (Motivationsschreiben, Zeugnisse, Lebenslauf inkl. praktischen Laborerfahrungen) per E-Mail an Dr. Oliwia Makarewicz : [oliwia.makarewicz@med.uni-jena.de](mailto:oliwia.makarewicz@med.uni-jena.de)