

# Die Zukunft der Routinediagnostik: automatisiertes Next Generation Sequencing

## Wichtige Erkenntnisse

Besseres Verständnis der Herausforderungen für Labore bei der Einführung von Next Generation Sequencing (NGS) als Routine-Diagnostikum, insbesondere bei der komplexen Probenvorbereitung.

Überlegen Sie, was die Automatisierung bisher bewirkt hat und wie ein neuer Automatisierungsansatz, der über die simple Duplizierung des manuellen Verfahrens der Probenvorbereitung hinausgeht, den gesamten Arbeitsablauf im Labor verbessern kann.

## Einleitung

Next Generation Sequencing (NGS) hat die Genomanalyse seit ihren Anfängen in den 1990er Jahren entscheidend verändert. In den letzten zehn Jahren sind die Kosten für die Sequenzierung um das 1000-Fache gesunken<sup>1</sup> und die Anzahl an Gentests ist auf über 75.000 (Abbildung 1A) für mehr als 10.000 Veränderungen (u. a. Erkrankungen) mit einer Abdeckung von über 18.000 Genen gestiegen (Abbildung 1B).<sup>2</sup> Die genetische Sequenzierung bietet inzwischen die Grundlage für absolute Spitzenforschung und neuerdings auch für eine innovative, personalisierte Diagnostik.

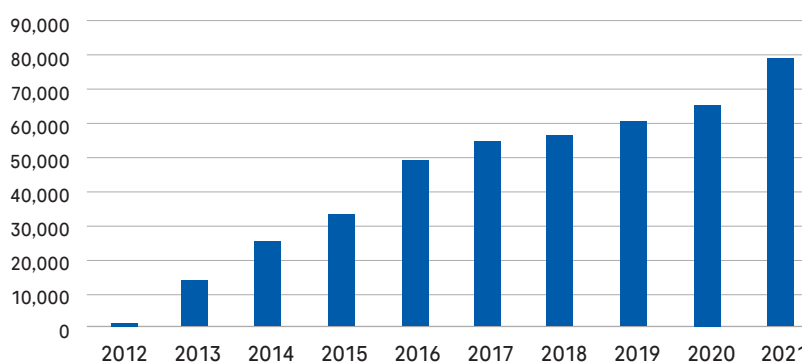


Abbildung 1A: Steigende Anzahl an humangenetischen Untersuchungen, die von Klinik- und Forschungslaboren angeboten werden (eingereicht von 2012 bis 2021 beim US-amerikanischen Gentestverzeichnis GTR (Genetic Testing Laboratory) in allen globalen Regionen).

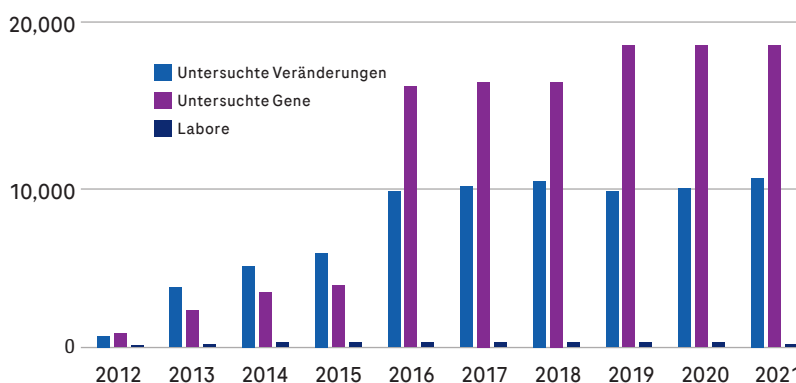


Abbildung 1B: Anzahl der Veränderungen (inkl. Erkrankungen) und Gene, die in Klinik- und Forschungslaboren untersucht und beim GTR von 2012 bis 2021 eingereicht wurden. Dargestellt ist die Anzahl der registrierten Labore, die Gentests durchführen.

## Fokus auf dem Prozess

Abbildung 2 zeigt einen typischen NGS-Workflow. Dieser lässt sich grob in drei Abschnitte einteilen: Nukleinsäureextraktion, Library Preparation (LP) (mit oder ohne Target-Enrichment [TE]) sowie Sequenzierung und Analyse. An verschiedenen Stellen des Arbeitsablaufes müssen zudem Qualitätskontroll- und Quantifizierungsverfahren durchgeführt werden.

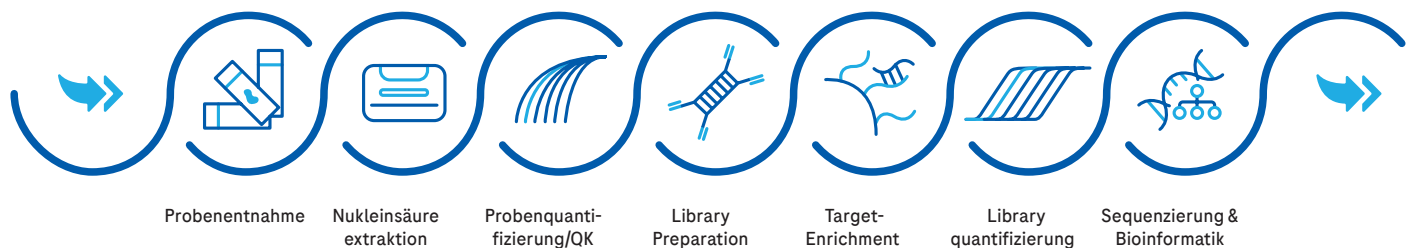


Abbildung 2: Typische Schritte eines NGS-Workflows.

In vielen Forschungs- und Diagnoselaboren ist nach wie vor manuelles Pipettieren die Standardvorgehensweise. Dies kann nicht nur zu Engpässen bei der Anzahl der Proben führen, die ein Labor verarbeiten kann – die ständige Pipettierbewegung kann außerdem zu Belastungsbeschwerden (RSI) führen. Dies stellt ein nicht selten beobachtetes Phänomen in vielen Laboren dar.<sup>3</sup> Da ein manueller NGS-Workflow arbeitsintensiv, stör anfällig und zeitaufwändig ist, kann sich dies sowohl auf das Wohlbefinden der Mitarbeiter als auch auf die Zuverlässigkeit und Einheitlichkeit der Ergebnisse auswirken.

Bei der Aufnahme neuer Verfahren oder Untersuchungen in den Standardleistungskatalog des Diagnostiklabors werden diese jedoch in der Regel entweder von eigens dafür vorgesehenen Mitarbeitern durchgeführt (was eine große Belastung für die erfahrenen manuellen Pipettierer darstellt) oder die Arbeitsschritte bei der Handhabung von Flüssigkeiten werden von einem Liquid-Handling-System übernommen. In manchen Fällen werden in diese Robotersysteme noch weitere Prozesse integriert, beispielsweise die temperaturgesteuerte Inkubation oder das Zentrifugieren.

Ein Liquid-Handling-System bietet generell eine Reihe von Vorteilen:

- Weniger Verarbeitungsfehler
- Höhere Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Daten und Ergebnisse
- Höherer Durchsatz / effizientere Testung
- Freisetzung von Mitarbeiterkapazität für anspruchsvollere Aufgaben

Jeder der Abschnitte hat seine eigenen Herausforderungen, aber hinsichtlich der Hindernisse für die routinemäßige Einführung der NGS in der Diagnostik stellt der komplexe, mehrstufige und mehrtägige LP/TE-Workflow einen der größten Problembereiche dar.

- Mehr Sicherheit am Arbeitsplatz und weniger Überlastungsbeschwerden durch manuelles Pipettieren
- Niedrigere Laborgesamtkosten

In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung<sup>4</sup> wurden die Auswirkungen der Laborautomatisierung in Chemie- und Immunoassay-Laboren bewertet und für die Untersuchung vier Leistungskennzahlen festgelegt: mittlere Durchlaufzeit, 99. Perzentil der Durchlaufzeit, Variationskoeffizient der Durchlaufzeit und gewichteter Röhren-Touchpoint (Anzahl der manuellen Eingriffe).

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass durch den Einsatz von Laborautomatisierung bei allen Leistungsparametern im Vergleich zur Leistung vor der Automatisierung erhebliche Verbesserungen erzielt werden konnten.

Wie in Abbildung 3 dargestellt, hat ein typischer NGS-Workflow jedoch mehrere Touchpoints und nimmt mehrere Tage in Anspruch. Neben dem repetitiven Charakter des Prozesses sollte auch beachtet werden, dass es sich nicht nur um einen komplexen Workflow handelt, bei dem ein entsprechendes Management erforderlich ist, sondern dass auch das Labor vor der Sequenzierung eine Qualitätskontrolle und eine Quantifizierung des Ergebnisses durchführen muss, zum Beispiel durch Messung der DNA-Ausbeute und Durchführung einer Fragmentanalyse.

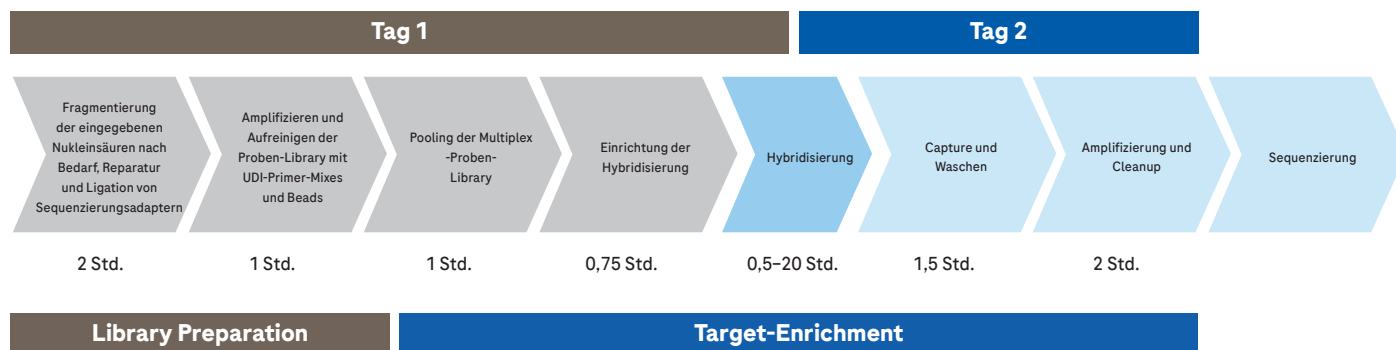


Abbildung 3: Überblick über den Workflow für die Probenvorbereitung – ein mehrstufiger, mehrtägiger Prozess mit großem Automatisierungspotenzial.

## Wie könnte also eine sinnvolle Automatisierungslösung aussehen?

Wie bereits erwähnt, hängt die Gesamtqualität der NGS Daten zu einem großen Teil von der Qualität der Library Preparation und von der Anreicherung der Zielregionen ab. Außerdem wird deutlich, dass die Herausforderungen, die der NGS-Workflow mit sich bringt, in vielen Laboren einen erheblichen Bedarf an Prozessautomatisierung hervorrufen. Aktuelle Untersuchungen mit Laborleitern\* legen nahe, dass die folgenden Hauptelemente in jedem neuen NGS-LP/TE System enthalten sein sollten:

- Vollständig integrierte Automatisierung – Quantifizierung der Library Preparation und Target-Enrichment, Thermocycling und Probenpooling
- Kein manuelles Pipettieren für Routineanwendungen
- Flexible Probenzahl pro Durchlauf
- Präzises Pipettieren aller Proben und Reagenzien
- Integrierte Sicherheitssysteme (z. B. Kollisionsschutz)
- Minimale Kreuzkontamination

Ganz oben auf der Wunschliste der Befragten steht eine echte „Walk-Away“-Lösung, bei der keine Eingriffe während des Betriebs und keine Offline-Schritte nötig sind. Eine vollautomatisierte Lösung für das Liquid-Handling in einem in sich geschlossenen System, das nach dem Starten des Durchlaufs keine manuelle Überwachung oder Intervention mehr erfordert – so lauten die Wünsche und Anforderungen der Sequenzierungsbranche

## Ein neues System

Die neueste automatisierte Liquid-Handling-Lösung für das NGS führt mehrtägige Protokolle ohne Unterbrechung aus. Damit hat das Labor erstmals die Möglichkeit, eigene Arbeitsabläufe aktiv umzugestalten, um beispielsweise die Probenanzahl zu erhöhen, den Labordurchsatz zu steigern, einen 24/7-Betrieb umzusetzen oder den Probendurchlauf ganz ohne manuelle Eingriffe für einen Betrieb während der Nacht oder über das Wochenende zu programmieren.

Auf diese Weise lässt sich die Laborkapazität um bis zu 128 Stunden pro Woche erhöhen (bei einem Acht-Stunden-Tag an fünf Tagen pro Woche). Eine NGS-Automatisierung dieser Größenordnung würde dem Labor erhebliche Kostenvorteile verschaffen und die Arbeitsbelastung des Laborpersonals wesentlich verändern. Bei diesem vollautomatischen Liquid-Handling-System sind auch für Quantifizierung und Pooling keine manuellen Eingriffe nötig, was es zu einer echten End-to-End-Lösung für die Library Preparation und Target-Enrichment macht.

## Gute Aussichten

Bei der Nutzung der Vorteile von NGS in der Routinediagnostik dürfte die Laborautomatisierung eine zunehmend wichtige Rolle spielen und neue Denkansätze, die über die reine Duplizierung manueller Prozesse mithilfe eines Liquid-Handling-Systems hinausgehen, können diese Entwicklung beschleunigen. Mit der Einführung eines vollautomatischen Liquid-Handling-Systems steht nun für den anspruchsvollsten Teil des Workflows erstmals eine echte „Walk-Away“-Lösung zur Verfügung.

**Weitere Informationen zu Roche Sequencing finden Sie unter <https://sequencing.roche.com/en.html>**

\*Untersuchung durchgeführt von Roche Sequencing Solutions



**Autor: Markus Billeter**  
**International Business Leader, Sequencing Systems**

Markus Billeter fasziniert der Bereich, an dem sich Technik und Diagnostik überschneiden. Er verfügt über einen Software- und Hardware-Hintergrund in der biomedizinischen Technik und wechselte vor vielen Jahren ins Produktmanagement und Marketing für Medizinprodukte. Aktuell leitet er das Team, welches für die Markteinführung von Sequenzierungssystemen von Roche und der zugehörigen Software verantwortlich ist. Beruflich bildet er sich unentwegt weiter (MS & MBA) und übernimmt zunehmend umfangreiche Verantwortung für die Verbesserung von Produkten und deren Markteinführung. Privat engagiert er sich seit vielen Jahren ehrenamtlich im Bereich der humanitären Hilfe und bei den Pfadfindern.



**Autor: Mauricio Salvo**  
**International Product Manager, NGS Automation**

Mauricio Salvo verantwortet den Bereich NGS-Automatisierung und -Strategie, die Schnittstelle seiner beiden großen Leidenschaften: Wissenschaft und Technik. Zu Roche kam er 2017 als Entwicklungswissenschaftler am Standort von NimbleGen in Madison (USA). Dort wechselte er in die Automatisierung von Workflows bei der NGS-Probenvorbereitung von Roche auf externen Liquid Handlern, bevor er sich dann dem NGS-Automatisierungsteam in Pleasanton (Kalifornien) anschloss. Gleichzeitig leitete er eine Markteintrittsstrategie mit Schwerpunkt auf Sequenzierungslösungen für die LATAM-Region. An der UW (Madison) erwarb er einen Bachelor in Biologie und einen Master in Virologie/Immunologie. In seiner Freizeit kocht er gerne oder geht am Lake Tahoe snowboarden.

## Das langfristige Engagement von Roche in der klinischen Diagnostik

Der klinische Nutzen des führenden modularen Analysesystems **cobas®** von Roche hat sich jahrzehntelang in der Praxis bewährt. Als Innovationsführer hat Roche seinen Einsatz für die Bereitstellung von Lösungen zur Optimierung der Leistung klinischer Labore auf der ganzen Welt unter Beweis gestellt. Unser Engagement zeigt sich nicht zuletzt in unserer Zusammenarbeit mit führenden Klinikern zur Entwicklung optimierter Diagnostiklösungen. Roche Sequencing

Solutions nutzt nun die langjährige Erfahrung des Unternehmens in der klinischen Diagnostik zur Bereitstellung von Lösungen zur Effizienzsteigerung, Automatisierung und Optimierung von Prozessen des NGS.

**Wenn Sie mehr darüber erfahren möchten, wie Roche Sie bei der Implementierung von NGS unterstützen kann, besuchen Sie unsere Homepage unter <https://sequencing.roche.com/en.html>**

## Literatur

1. National Institutes of Health (NIH). National Human Genome Research Institute. The Cost of Sequencing a Human Genome. <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost> (2016).
2. Onlinedatenbank des National Center for Biotechnology Information (NCBI) Genetic Testing Registry (GTR). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/> (Letzter Zugriff: Oktober 2021).
3. DePalma A. Repetitive Strain Injury in the Laboratory. Biocompare. <https://www.biocompare.com/Bench-Tips/348286-Repetitive-Strain-Injury-in-the-Laboratory/>. Veröffentlicht 2018. Letzter Zugriff: 29. Juli 2022.
4. Kim K, Lee SG, Kim TH, Lee SG. Economic Evaluation of Total Laboratory Automation in the Clinical Laboratory of a Tertiary Care Hospital. *Ann Lab Med.* 2022 Jan 1;42(1):89-95. doi: 10.3343/alm.2022.42.1.89. PMID: 34374353; PMCID: PMC8368223.

### Herausgeber:

Roche Diagnostics Deutschland GmbH  
Sandhofer Straße 116  
68305 Mannheim/Germany

[sequencing.roche.com](https://sequencing.roche.com)

Alle Produktbezeichnungen und Marken sind Eigentum der jeweiligen Inhaber.  
© 2023 Roche Diagnostics. Alle Rechte vorbehalten.

MC-DE-02428 01/2023