

Eine enorme Herausforderung für Datenanalyse und -management

Klinische DNA-Sequenzierung der nächsten Generation

Die Leistung und das Versprechen der DNA-Sequenzierung der nächsten Generation (NGS) im Gesundheitswesen können nicht ignoriert werden. Neben anderen Anwendungen kann NGS genetische Mutationen aufzeigen, Geburtsfehler diagnostizieren, Patienten in Medikamententests klassifizieren und Krankheitsausbrüche verfolgen. Seit 2005, als die ersten Instrumente der nächsten Generation auf den Markt kamen, ist dieser Fachbereich geradezu explodiert und es ist nicht überraschend, dass Unternehmen sich der Erfüllung klinischer Ansprüche angenommen haben.

Hier stellen wir Ihnen die Profile von fünf Unternehmen mit fünf unterschiedlichen Ansätzen der klinischen NGS vor.

Der NGS-Pionier

Wenn es in einem so jungen Bereich wie der DNA-Sequenzierung der nächsten Generation Veteranen geben kann, dann ist Ambry Genetics sicherlich einer von ihnen. – Das Unternehmen mit Sitz in Orange County, Kalifornien, erwarb sein erstes NGS-Instrument im Jahr 2007: einen Illumina Genome Analyzer. «Seitdem hat das Unternehmen mehr als 100.000 Probeläufe durchgeführt, einschliesslich Zehntausenden von klinischen Einzelproben», sagt Ardy Arian-

pour, Senior Vice President im Business Development. «Es war immer unsere Vision, Sequenzierung der nächsten Generation auf die Klinik anzuwenden und so relevante Produkte für Ärzte, genetische Berater und den medizinischen Bereich zu bieten, damit diese ihre Patienten besser behandeln können.»

Das Unternehmen bietet insgesamt ca. 300 Tests an, von gezielten Gen-Panelen mit nur vereinzelten Genen bis hin zu einem klinischen Exom mit 20.000 Genen für 15.000 USD. Einige umfassen Anfälligkeitsgene für Brustkrebs, die nach dem Urteil des Supreme Court 2013 verfügbar wurden, in dem die Patente auf Gensequenzen ausser Kraft gesetzt wurden. Die ersten derar-

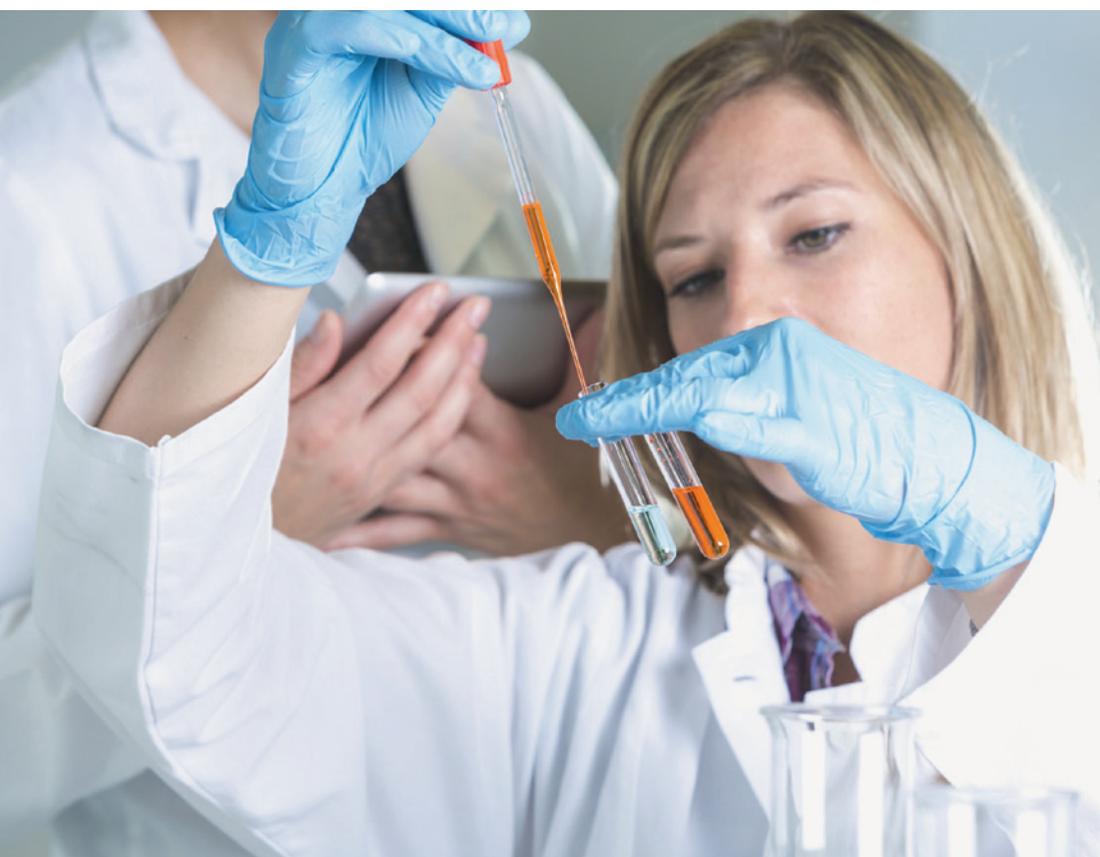
tigen Tests, ein BRCA 1- und BRCA 2-Test für 2.200 USD, wurden an dem Tag im Juni vorgestellt, an dem das Gericht seine Entscheidung verkündete. Das Unternehmen bietet zudem ein Gen-Panel namens BRCAplus mit sechs Genen für 3.300 USD sowie ein Gen-Panel namens Breast-Next mit 16 Genen für 3.900 USD. Die typische Bearbeitungszeit beträgt zwei bis vier Wochen.

«Es war immer unsere Vision, Sequenzierung der nächsten Generation auf die Klinik anzuwenden und so gerichtsfähige Produkte für Ärzte, genetische Berater und den medizinischen Bereich zu bieten, damit diese ihre Patienten besser behandeln können.»

*Ardy Arianpour, Senior Vice President
im Business Development, Ambry Genetics*

Zur Durchführung dieser Tests verfügt Ambry über eine Flotte von fünf Illumina HiSeqs, drei Illumina MiSeqs und zwei Ion Torrent PGMs (plus «einiger» ABI 3730s) sowie die zugehörige Hardware für die Bibliotheksvorbereitung, das Sequenz-Targeting usw. «Wir sind Technologiejunkies», sagt Arianpour.

Ambry ist ein Serviceprovider wie Quest und Labcorp und seine NGS-Tests werden als im Labor entwickelte Tests betrachtet, d.h. sie müssen nicht von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA genehmigt werden. Stattdessen hat das Labor eine CLIA/CAP-Zertifizierung, was eine bedeutend reibungslosere Regulierung





bedeutet. «Wir werden jedes Jahr von CLIA und CAP geprüft und in den letzten 14 Jahren haben wir diese Prüfungen immer problemlos bestanden», sagt Arianpour.

Klinische NGS sei aber nichts für jeden, warnt er. Die Technologie bedeutet eine schwere finanzielle Last. «Sie benötigen ein ausreichendes Auftragsvolumen, um NGS zu rechtfertigen, sonst sind die Kosten uferlos», sagt Arianpour. Das liegt daran, dass Patienten in der Regel nicht darauf warten können, bis das Labor genügend Proben zum Befüllen des Sequenzierers gesammelt hat, sie benötigen ihre Ergebnisse so schnell wie möglich. Das bedeutet, dass ein neues NGS-Labor zunächst eher finanzielle Verluste einget, da die Kosten nicht durch viele Proben amortisiert werden können. Wenn ein Labor diese Zeit aber aussitzen und sich einen Ruf aufbauen kann, steigen der Probendurchsatz an und damit auch die Gewinne des Unternehmens.

Ambry erzielte seinen Durchbruch im Bereich NGS mit seinem ersten Test, einem Gen-Panel mit 81 Genen für geistige Behinderungen im Zusammenhang mit dem X-Chromosom. Das Unternehmen konnte mühelos mit einem viel begrenzteren Test mit fünf Genen mithalten, der von City of Hope angeboten wurde.

Heute bemüht sich Ambry, die Marke durch Präsentationen auf Konferenzen, Webinare, Präsentationen und Frage-und-Antwort-Sitzungen usw. bekannt zu machen. Ambry arbeitet auch

mit seinen Benutzern zusammen. «Oft sagt uns die Community, dass wir (einen bestimmten) Test anbieten sollten, weil sich pro Monat 100 Patienten mit dieser Art Leiden vorstellen und nicht darauf getestet werden», sagt Arianpour.

Mit gut 200 Mitarbeitern wurde Ambry mit einem Startkapital von nur 500 000 USD von den Gründern des Unternehmens, ihren Familien und Freunden aufgebaut. «Wir haben null Dollar Beteiligungskapital», sagt Arianpour. «Wir schlagen nicht den üblichen Weg eines Unternehmens ein. Wir schießen eher aus der Hüfte, basteln etwas zusammen, lösen das Problem, machen etwas, erschaffen etwas und machen immer weiter, weiter und weiter.»

Sequenzierung des ganzen Genoms

Der Topanbieter von NGS, Illumina, hat ein besonders gut ausgerüstetes Servicelabor, was nicht überrascht. – Das Unternehmen gibt nicht preis, wie das Labor genau ausgestattet ist, aber Marc Laurent, der Director of Commercial Services von Illumina, hat angedeutet, dass sie über Dutzende HiSeq-Systeme mit hohem Durchsatz verfügen, und das allein in ihrem Hauptsitz.

Das FastTrack Services-Labor von Illumina konzentrierte sich ursprünglich auf die Bestimmung von Genotypen – erst kürzlich haben sie ihr Millionstes DNA-Microarray protokolliert. Illumina begann 2009, ganze Genomsequenzen anzu-

bieten und mittlerweile produzieren sie diese in atemberaubender Geschwindigkeit. Im ersten Quartal 2013 sequenzierte das Labor 4000 vollständige Genome für Forschungszwecke und verschickte sein 10000. insgesamt. Die Wartezeit für RapidTrack™-Bestellungen («Eilbestellungen») liegt bei 14 Tagen, für Standardprojekte bei unter 12 Wochen.

«Es ist wirklich, wirklich interessant zu sehen, wie die Menschen ihr Genom entdecken, es sehen, ihr iPad nehmen können, hindurchblättern, sich alles ansehen, die Informationen ansehen, die wir haben, und dann in einem Raum mit anderen Menschen sind, die das Gleiche tun.»

*Marc Laurent, Director of
Commercial Services, Illumina*

Das CLIA-zertifizierte und CAP-akkreditierte Labor bietet zudem vollständige menschliche Genome für klinische Kunden. Im Gegensatz zu anderen klinischen NGS-Anbietern bietet Illumina jedoch nur das gesamte Genom, es sind keine Exome oder Gen-Panels verfügbar (obwohl das Unternehmen eine NGS-basierte Aneuploidie-Analyse über sein Tochterunternehmen



Verinata Health anbietet). «Wir glauben, dass [die Sequenzierung des ganzen Genoms] die Zukunft ist und dass dies für jeden geschehen sollte. Wir konzentrieren uns darauf, das möglich zu machen», erklärt Laurent.

Ganze Genome bieten einige Vorteile gegenüber anderen Arten der klinischen NGS. Insbesondere werden alle Basen erfasst, nicht nur diejenigen, die im Proteincode enthalten sind. Und Forscher erkennen zunehmend, dass viele phenotypische Varianten ausserhalb der Codebereiche gelagert sind. «Es gibt immer Bereiche (im Genom), die man nicht versteht», sagt Laurent, «aber mit dem wissenschaftlichen Fortschritt verstehen wir immer mehr davon». Das Labor bedient Benutzer sowohl aus der Forschung als auch in der Klinik, obwohl Laurent angibt, dass «die überwältigende Mehrheit» der Proben Forschungsgenome gewesen sind. Klinische Kunden können ein so genanntes «technisches» Genom bestellen, ein ausgerichtetes Genom, bei dem Varianten wie SNPs und InDels identifiziert sind, die der Arzt dann aber selbst oder mit einem Spezialistenteam interpretieren muss. Oder sie können ein «interpretiertes» Genom anfordern, das die Wissenschaftler und genetischen Berater von Illumina für sie durchsuchen, wobei sie sich auf ca. 1600 relevante Gene konzentrieren. Die meisten Genombestel-

lungen dieser Art sind laut Laurent «Wellness»-Genome – Tests, die von gesunden Patienten angefordert werden, die wissen möchten, was ihre Genome aussagen.

Um diesen Kunden und ihren Ärzten zu helfen, hat Illumina zudem eine Reihe von ein- bis zweitägigen Events namens «Unterstand Your Genome» (UYG, Verstehen Sie Ihr Genom) gestartet, die darauf ausgelegt sind, Patienten und Ärzten das Verständnis des Potenzials der auf Genetik basierenden Medizin zu erleichtern. Die ausverkauften Events – jedes bietet 50 Plätze – ermöglicht den Teilnehmern die Sequenzierung ihrer Genome, die direkte Interaktion mit den genetischen Beratern und Labormitarbeitern, die ihre Genome sequenziert und interpretiert haben, und die Prüfung ihrer eigenen Genomdaten mithilfe der MyGenome®-App von Illumina auf einem iPad. Ausserdem erhalten sie die Möglichkeit, etwas von Koryphäen der Genetik wie Stephen Kingsmore und Eric Topol zu lernen.

Illumina setzte 2013 drei UYG-Events an, und für 2014 waren weitere zehn geplant. Für die Programme für 2014 – die Teilnahmegebühr beläuft sich auf 5000 USD – gab es eine Warteliste von mehr als 130 Interessenten. Laurent gibt zu, dass er zunächst skeptisch war, als er von der Idee hörte. Dann nahm er selbst an einer Konferenz

teil. «Es ist höchst interessant zu sehen, wie die Menschen ihr Genom entdecken, ihr iPad nehmen, hindurchblättern, sich alles ansehen, die Informationen ansehen, die wir haben, und das alles in einem Raum mit anderen Menschen, die das Gleiche tun. Das ist wirklich phänomenal», sagt er.

NGS im Krankenhaus

2011 verkündeten das Kinderkrankenhaus von Philadelphia und BGI die Eröffnung einer neuen Einrichtung für klinische Genomservices im Gebäude des Kinderkrankenhauses. Durch den Zusammenschluss der Genomexpertise von BGI (früher Beijing Genomics Institute) und dem pädiatrischen Wissen des Kinderkrankenhauses von Philadelphia (CHOP) versprach das BGI@CHOP Joint Genome Center die Anwendung der leistungsstarken DNA-Sequenzierung der nächsten Generation auf die pädiatrische Medizin.

«Das Zentrum konnte schnell durchstarten. Das Labor ist mit IT-Infrastruktur und Sequenzierungshardware im Wert von 5 Mio. USD ausgestattet, einschliesslich fünf Illumina HiSeq 2500s (werden auf 20 aufgestockt), und hat mehr als 2500 Forschungsexome sequenziert», sagt der Direktor des Labors, Wayne Wei Liu.

«Der Sequenzierungsdurchsatz ist kein Engpass, sondern es ist die Interpretation und es wird immer die Interpretation sein.»

*Wayne Wei Liu, Laborleiter,
BGI@CHOP Joint Genome Center*

Anfang 2014 erwartete das Labor den Start einer klinischen Sequenzierung des ganzen Genoms, ein Service, den es zusammen mit der Pathologie des CHOP anbietet. «Der klinische Exom-Workflow hat bereits die internationale CAP-Inspektion im April [2013] bestanden», sagt Liu.

Da es sich in einem Kinderkrankenhaus befindet, konzentriert sich BGI@CHOP auf anspruchsvolle pädiatrische Mysterien, vor allem monogene Krankheiten. Andere kleinere Gen-Panels, z. B. Krebserkrankungen bei Kindern, werden gerade entwickelt. Laut Liu sequenziert das Labor Patientenexome bis zur 100-fachen Abdeckung (Exome für Eltern erkrankter Kinder werden üblicherweise in einer niedrigeren Abdeckung sequenziert). Das braucht jedoch seine Zeit: «Einige Fälle können in acht bis zehn Wochen gelöst werden», sagt er, «andere, kompliziertere Fälle dauern länger.»

Das liegt daran, dass bei BGI@CHOP ein besonders grosser Wert auf die Dateninterpretation gelegt wird. «Der Sequenzierungsdurchsatz ist kein Engpass, aber die Interpretation ist einer», sagt Liu. «Und es wird immer die Interpretation bleiben.» Die klinischen Exome von BGI@CHOP werden von Kollegen in der Pathologie des Krankenhauses interpretiert. Zunächst betrachtet das Team (das während der Testauswertung, für die 100 klinische Exome sequenziert wurden, Pathologen, Ärzte und Forschungswissenschaftler umfasst) die Liste der identifizierten Varianten und den Phenotypen des Patienten und begrenzt mithilfe dieser Daten die Liste der möglichen verdächtigen Gene. So kann die Liste der Genkandidaten von 20000 auf vielleicht 30 Gene verkürzt werden. «Danach ... muss (die Liste der Gene) manuell einzeln von Ärzten und ... Spezialisten überprüft werden», sagt Liu.

Das kann eine Analyse der Literatur bedeuten, umfasst häufig aber auch Laborarbeit. «Wenn wir glauben, das ursächliche Gen gefunden zu haben, können sie beispielsweise im Forschungslabor einige schnelle funktionale Studien durchführen», unterstreicht Liu. Natürlich benötigt diese Arbeit eine gewisse Zeit, sodass Folge-

studien fallweise durchgeführt werden, erläutert er. Laut Lui ist die medizinische Community in Philadelphia ob der anstehenden Verfügbarkeit des Exomsequenzierungsservices seines Labors ziemlich aufgeregt. Das Labor muss aber auch logistische Schwierigkeiten meistern. Beispielsweise muss das Labor bei einer zögerlichen Anlieferung von einzelnen Proben die Sequenzierer halb leer ausführen. Liu versucht, seine Kollegen zu ermutigen, Proben stapelweise abzugeben. Die Qualität der Proben ist auch manchmal Grund zur Sorge, da schlechte Proben den gesamten Workflow ausbremsen.

«Einrichtungen ... sehen sich das an und sagen sich, na gut, das ist nicht billig, aber es ist auch nicht billig, diese Patienten zu versorgen, wenn sie sich in einem Krankenhaus mit dieser Infektion angesteckt haben»

*Alex Rolfe, Director of Bioinformatics
bei Pathogenica*

Einige Ärzte, so sagt er, erwarten, dass dieser Test «die endgültige Antwort» auf ihre schwierigen und herzerreissenden genetischen Fälle ist. Das ist aber einfach nicht der Fall. Einige Krankheiten haben keine offensichtliche genetische Komponente. Von den Krankheiten, die eine haben, stammen einige von Läsionen ausserhalb der Proteincodierungsregionen, die Exome prüfen. Und natürlich verstehen Forscher ohnehin noch nicht die Funktion jedes Proteincodierungsgens. Wichtige Mutationen werden also unter Umständen unwissentlich aus ihren Analysen herausgefiltert. «Jeder, einschliesslich mir, muss versuchen, die Nachricht zu vermitteln, dass dies ggf. nicht die umfassende, endgültige Antwort ist.»

NGS als Routine

Ein Grossteil der Aufregung um die klinische NGS hat mit dramatischen Anwendungen in der Onkologie und in Erbkrankheiten zu tun. Dies sind aber relativ seltene Anwendungen. Pathogenica Inc. aus Boston versucht, die Technologie viel weiter anzuwenden. Pathogenica wurde 2009 von dem Genetiker George Church von der Harvard University und seinem früheren post-

Ist Ihr KIS interdisziplinär, konfigurierbar, skalierbar und integriert es klinische Abläufe?

Wie ist Ihr KIS?

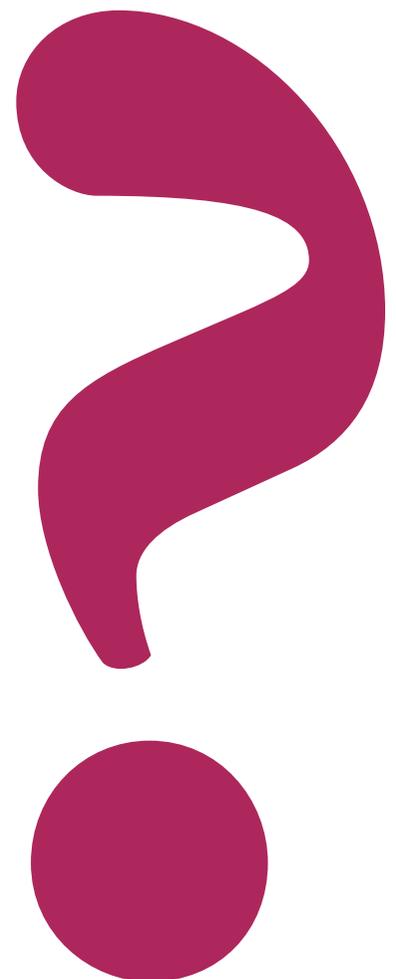
Ist es vernetzbar und bietet es ein Portal?

Besteht eine mobile Lösung?

Und wie steht es punkto Stabilität, professionellem, rechtskonformem Datenschutz sowie Sicherheits-Konzept?

Diese Trümpfe sollten Sie ausspielen können:

- Timeline-Integration mit klinischen Prozessen
- Medikation, Befund Management und Pflegeprozess
- Alles umgesetzt mit höchster Flexibilität, gepaart mit Standardkomponenten



doktoralen Kommilitonen, Yemi Adesokan, gegründet. Das Ziel dieses Unternehmens ist es, «die Sequenzierung der nächsten Generation so anzuwenden, dass ihre Verwendung eher Routine als aussergewöhnlich wird», sagt Alex Rolfe, Vice President der Bioinformatik des Unternehmens. (Adesokan ist jetzt der CEO des Unternehmens, Church ist ein wissenschaftlicher Berater.)

Pathogenica entwickelt NGS-basierte Tests für pathogene Bakterien. Traditionell werden solche Tests mithilfe von Bakterienkulturen oder PCR durchgeführt. Erstere Methode ist jedoch langsam, während die letztere einen sehr engen Fokus hat – jeder Test gilt nur für ein Pathogen. Der erste Test von Pathogenica auf dem Markt, das HAI BioDetection System, isoliert und sequenziert genetische Elemente, die die Pathogenität einer von einem Dutzend Bakterien-spezies in einer biologischen Probe in ca. 12 Stunden ausfindig machen und bewerten.

In den USA dient das BioDetection System nur der Forschung, es kann also nicht zur Diagnostizierung für Patienten genutzt werden. Es kann aber von Krankenhäusern und anderen Einrich-

tungen des Gesundheitswesens zum schnellen Screening von Patienten und Einrichtungen auf Anzeichen pathogener Infektionen wie MRSA und Clostridium difficile verwendet werden. Pathogenica verkündete im Juli, dass zwei europäische Krankenhäuser, das Universitair Medisch Centrum Groningen und das Amphia Krankenhaus in den Niederlanden, den Test zu genau diesem Zweck nutzen.

Eine CE-markierte Version des BioDetection-Tests wurde im August in Europa gestartet, der auch für Diagnosezwecke genutzt werden kann. Das HAI BioDetection CE-IVD-Kit ist «das erste sequenzbasierte Diagnosekit für infektiöse Krankheiten auf dem Markt» laut einer Pressemitteilung des Unternehmens.

Laut Rolfe kann das BioDetection-System, das als Kit für die Verwendung vor Ort anstatt als Service verkauft wird, helfen, die Verbreitung so genannter «nosokomialer» (im Krankenhaus erworbener) Infektionen einzugrenzen. Sequenzierer sowie das Fachwissen, sie auszuführen, sind jedoch teuer, was die Anwendung NGS-basierter Kits komplizieren kann. «Viele medizinische Zentren jedoch sehen solche prophylak-

tischen Screeninglösungen als ihren Preis wert an», sagt Rolfe.

Zunächst einmal liegen klinische Sequenzer wie der Torrent PGM und Illumina MiSeq sicherlich innerhalb der finanziellen Möglichkeiten grösserer Gesundheitszentren, die auch als zentrale Testeinrichtungen für lokal gesammelte Proben als ein Teil einer communityweiten Infektionsmanagementstrategie dienen können. Ausserdem sagt er, dass die Behandlung für nosokomiale Infektionen schnell Tausende Dollar pro Patient kosten kann, wovon der Grossteil von dem Anbieter im Gesundheitswesen getragen werden muss, da Versicherungen so eine Versorgung nicht abdecken.

«Wir als medizinische Branche des Gesundheitswesens sind endlich in der Lage, Ärzten genetische Informationen am Pflegeort mit Unterstützung der klinischen Entscheidung zu bieten und damit das Ergebnis für Patienten deutlich zu verbessern.»

*Dietrich Stephan, Gründer und CEO,
Silicon Valley Biosystems (SV Bio)*

«Einrichtungen ... sehen sich das an und sagen sich, na gut, das ist nicht billig, aber es ist auch nicht billig, diese Patienten zu versorgen, wenn sie sich in einem Krankenhaus mit dieser Infektion angesteckt haben», betont Rolfe.

Pathogenica entwickelt gerade weitere Tests für Tuberkulose, den menschlichen Papillomavirus und Hepatitis C. An einem Tag könnte TB Fragen beantworten, deren Beantwortung derzeit noch zwei Monate dauert, nämlich, ob der Patient infektiös ist und ob Medikamente wirksam sein werden. TB hat laut der Weltgesundheitsorganisation 8.7 Mio. neue Fälle protokolliert und eine schnellere Diagnose und Behandlung könnte diese Zahlen deutlich senken. Der HPV-Test könnte PAP-Tests mit Daten sowohl über die Virenbelastung als auch über die genetische Wahrscheinlichkeit eines Gebärmutterhalskrebses ersetzen oder zumindest ergänzen.

Pathogenica wird diese Tests wahrscheinlich teilweise als Kits und teilweise als Service vertreiben, so Rolfe. Doch alle werden das Ziel vorantreiben, NGS als normalen Teil des Gesundheitswesens zu etablieren. «Es gibt riesige



potenzielle Vorteile und so viele potenzielle Verwendungsmöglichkeiten», sagt Rolfe von der besonderen Anwendung der NGS von Pathogenica. «Es ist einfach nicht das, woran die Menschen denken.»

Die Datenanalyse-Lösung

Das Unternehmen SV Bio mit Sitz in der San Francisco Bay Area konzentriert seine Bemühungen auf eine andere Facette des klinischen NS-Markts: Dateninterpretation. Wie viele andere Unternehmen in diesem Bereich ist SV Bio ein Serviceprovider. Es kann alles von einzelnen Genen und Gen-Panelen bis hin zu Exomen und ganzen Genomen sequenzieren, und das auf klinischem Niveau, was ein «absolut nicht trivialer» Prozess ist, wie Unternehmensgründer und CEO Dietrich Stephan sagt. (Derzeit ist die Sequenzierung ausgelagert, aber das Unternehmen baut auch gerade seine eigene interne Infrastruktur auf.) Allerdings ist nicht die Sequenzierung selbst das Alleinstellungsmerkmal von SV Bio, sondern die Übersetzung dieser Informationen in etwas, was ein Arzt verwenden und verstehen kann. «Wir als medizinische Branche des Gesundheitswesens sind endlich in der Lage,

Ärzten genetische Informationen am Pflegeort mit Unterstützung der klinischen Entscheidung zu bieten und damit das Ergebnis für Patienten deutlich zu verbessern», erklärt Stephan. «Es ist dieser kritische Bestandteil der Infrastruktur, den wir bei SV Bio aufbauen.»

«Wir haben eine Pipeline auf klinischem Niveau entwickelt, mit dem die Ausgabe der Sequenzierer der nächsten Generation für Diagnosezwecke genutzt werden kann.»

Dietrich Stephan, Gründer und CEO, Silicon Valley Biosystems (SV Bio)

Das Problem besteht laut Stephan darin, dass die meisten NSG-Analysetools sich auf der Forschungsebene bewegen, nicht der klinischen Ebene. Sie haben eine niedrige Sensibilität und eine schlechte Spezifität, was für Forscher ausreicht, nicht aber für Ärzte, die Patienten gegenüber sitzen. «Wir haben eine Pipeline auf

klinischem Niveau entwickelt, mit dem die Ausgabe der Sequenzierer der nächsten Generation für Diagnosezwecke genutzt werden kann», sagt Stephan.

Diese Pipeline umfasst mehrere Schritte, einschliesslich Ausrichtung und Identifizierung von Varianten, Anmerkung und funktionale Bewertung der resultierenden Varianten, automatisierte Berichte und automatisierte Testauswertung für die Einhaltung behördlicher Auflagen. Für ihren Aufbau kombinierte SV Bio vorhandene öffentliche Tools mit firmeneigenen Lösungen. Sie begannen mit der Profilierung bekannter Softwaretools, der Identifizierung ihrer Stärken und verschmolzen sie in einer Pipeline die die individuellen Stärken jedes einzelnen Tools nutzt. Beispielsweise sagt Stephan: «Es gibt eine Lösung, die recht gut Insertionen und Deletionen von sagen wir 25 oder mehr Basenpaaren erkennt, bei allem anderen aber schlecht ist. Also entfernen wir die schlechten Teile per Benchmarking. Wir verwenden diese Lösung zusammen mit allen anderen Lösungen zum Ausrichten und Identifizieren von Varianten und sehen uns nur die Ergebnisse der Stärken ihrer jeweiligen Performance an.»

Das KIS-Team der CGM verbindet die Kompetenz eines internationalen Unternehmens mit lokalem Know-how. Wir kennen Ärzte, Pflege, Therapeuten und ihre Prozesse.

So ist unser KIS



«Die Klinik hat sich nicht um die IT zu kümmern, sondern die IT um die (Kern-)Prozesse der Klinik. Die CGM PHOENIX-Plattform kombiniert die Flexibilität eines betriebsindividuell parametrierbaren KIS mit den Vorteilen von Standard-Applikationen für die Kernprozesse.»

Thomas Straubhaar, CEO Klinik Lengg AG, Zürich

CGM PHOENIX nutzen Akutspitäler, Reha- und Psychiatrie-Kliniken. Ihre Vorteile sind mehr Wirtschaftlichkeit und Transparenz.





Dann setzte das Unternehmen all dies zusammen und fragte sich, «gibt es einen Bereich, in dem all diese Lösungen scheitern?» Die Antwort, so Stephan, ist ja. Beispielsweise, wenn die Insertionen oder Deletionen die Leselänge des Sequenzierers überschreiten. Für diese Fälle entwickelte das Unternehmen seine firmeneigenen Lösungen.

«Ich glaube, dass die genetische Medizin sich jetzt auf einer exponentiellen Kurve befindet, die ganz von selbst mit Schwung ansteigt. Jetzt gibt es kein Zurück mehr.»

*Dietrich Stephan, Gründer und CEO,
Silicon Valley Biosystems (SV Bio)*

Insgesamt sagt das Unternehmen, dass es eine Genauigkeit von «mindestens 99.9%» und vergleichbare Spezifität mit seinem Patchworkansatz und den Downstream-Klassifizierungs-Engines erzielt, ein Ergebnis, das sich mit dem derzeitigen Goldstandard der Sanger-Sequenzierung messen kann. «Wenn die Maschine eine Variante als pathogene Mutation bezeichnet, dann ist es höchstwahrscheinlich auch eine.»

Stephan sagt, das Alleinstellungsmerkmal von SV Bio gegenüber der Konkurrenz in einem

umworbene Markt seien die Qualität und die Skalierbarkeit. Tatsächlich schloss das Unternehmen kürzlich ein Geschäft mit der Mayo Clinic und den Mayo Medical Labs als Anbieter genomischer Medizin ab. «Dass wir ihren Ansprüchen genügen, lässt erahnen, was sich dahinter verbirgt», fasst er zusammen.

Das Unternehmen konzentriert sich derzeit auf monogene Erkrankungen und Tests auf das Krebsrisiko auf der Keimlinie sind bald verfügbar. SV Bio bietet auch Datenanalyseservices für andere Unternehmen für molekulare Diagnose, die die Sequenz erzeugen können, aber nicht die Fähigkeit haben, sie zu analysieren. Hier liegt vielleicht das grösste kurzfristige Problem, mit dem sich das Unternehmen konfrontiert sieht, sagt Stephan, und es hat nichts mit Technologie zu tun. «Es geht um die Kostenerstattungsreform.»

«Es ist noch unklar, ob man nur für die Interpretation des Tests bezahlt wird oder für das Ausführen und Interpretieren des Tests. Wenn Sie an die Interpretation archivierter Genome denken, kann das ein sehr wichtiger Punkt sein», sagt Stephan. «Es ist also noch alles in Bewegung.» Trotzdem denkt Stephan, ein Veteran der Branche, der das Genetikunternehmen Navigentics für Konsumenten gründete, dass diese Probleme in den nächsten zwei Jahren oder so gelöst werden, und sieht für SV Bio eine Topposition. «Ich glaube, dass die genetische Medizin sich jetzt auf einer exponentiellen Kurve befin-

det, die ganz von selbst mit Schwung ansteigt», sagt er. «Jetzt gibt es kein Zurück mehr.»

Vereinfachung des NGS-Datenmanagements

Wie diese fünf Beispiele zeigen, spielen NGS-Plattformen der nächsten Generation eine immer grössere Rolle in den Bereichen des klinischen und diagnostischen Gesundheitswesens. Aber die so entstehenden Daten drohen die vorhandene Infrastruktur zu überschwemmen. Es dauert nicht mehr lange und Sequenzierungsdienstleister werden die Kapazität der Sequenzierung einer Millionen Krebsgenome haben, wobei die von diesen Genomen erzeugten Daten 100 Petabyte (PB) Speicherkapazität auslasten könnten.¹ Die Sequenzierung ganzer Genome (Whole Genome Sequencing, WGS) für alle 4.3 Millionen Neugeborenen in den USA würde 100 PB jährlich erforderlich machen und die Sequenzierung ganzer Genome für jeden, der 2012 älter als 50 ist, würde 10 Exabyte erforderlich machen.^{2,3} – Dies ist Big Data und die Aufgabe, sie zu managen, ist für die damit betrauten IT-Unternehmen keine leichte.

Die meisten IT-Unternehmen, die klinische NGS-Anwendungen unterstützen, haben die gleichen Herausforderungen im Bereich Datenmanagement. Sie müssen mit designierten Kapital- und Betriebsbudgets arbeiten, IT-Ressourcen schnell an die Kundenanforderungen anpassen, verschiedene Arten des Anwenderzugriffs auf die Daten bieten und Analyseworkflows ermöglichen. Isilon OneFS, das branchenführende Scale-out NAS (Network Attached Storage) von EMC, bietet eine Lösung für all diese Probleme:

Budget

Die Einführung von NGS-Diagnoseanwendungen ist häufig mit hohen Startkosten verbunden, die erst nach Erreichen des Break-even-Punkts wettgemacht werden können. Mit fallenden Sequenzierungspreisen stellt der Datenspeicher aber einen noch grösseren Anteil der Gesamtsumme dar. Um die Kosten unter Kontrolle zu halten, ermöglicht Isilon IT-Managern die Konsolidierung von Speicher in einem einzigen Volumen mithilfe vorkonfigurierter Speicher-Nodes. Bei steigendem Bedarf der Anwendungen können weitere Nodes hinzugefügt werden. Sie kaufen jederzeit nur was Sie wirklich benötigen.

Skalierbarkeit

Ohne eine zuverlässige Methode, den Bedarf nach Sequenzierungsservices vorausszusehen, fehlt der IT-Abteilung unter Umständen der zur Erfüllung der Service-Level-Agreements erforderliche Speicher. Mit Isilon kann ein Unterneh-

men seinen Datenspeicher problemlos sofort, ohne Konfigurationsaufwand und ohne Unterbrechung des laufenden Betriebs skalieren. Ob 200 Terabyte oder 20 Petabyte: Isilon vereinfacht die Bereitstellung und das Management von Speicher. Wenn ein Isilon-Speicher-Node hinzugefügt wird, sind zusätzliche Kapazität und Performance sofort für Datenspeicherung, Analyseworkflows und Anwender verfügbar, ohne das speziell ausgebildete IT-Mitarbeiter erforderlich sind.

Datenzugriff

Von der Vorbereitung über die Analyse bis zur Speicherung der Daten müssen mehrere Clients (z.B. Bioinformatiker, Sequenzierungsanwendungen usw.) auf die NGS-Daten zugreifen können, um zum Endergebnis zu kommen. Doch mit einer höheren Anzahl von Clients steigt auch die Wahrscheinlichkeit von Engpässen und Systemausfällen. Um diese Herausforderung zu meistern, können IT-Manager Isilon SmartConnect verwenden. SmartConnect ist ein Isilon-Softwarepaket, das zum automatischen Lastenausgleich von Clientverbindungen mit den Daten ausgelegt ist. Weiter ermöglicht es parallelen

Datenzugriff und das unterbrechungsfreie fortführen von Zugriffen bei einem Ausfall, zum Beispiel für BAM- und VCF-Dateien.

Ermöglichen von Workflows

Bis vor kurzem konzentrierte sich das Management von NGS-Daten vor allem auf die Vorbereitung der Daten für die Analyse und Archivierung zur späteren Verwendung. Jetzt liegt der primäre Fokus auf der Datenanalyse und -interpretation. NGS-Analyseworkflows erfordern jedoch häufig eine Vielzahl mühsamer Strategien wie das Verschieben der Daten zwischen langsamerem, kostengünstigerem Archivspeicher und kostenintensiverem, schnellem Speicher, der mit einer High-Performance Computing-Umgebung verbunden ist.

Mit Isilon SmartPools, einem Softwarepaket, das mit Isilon verfügbar ist, können Unternehmen das Verschieben der Daten zwischen verschiedenen Isilon-Speicher-Node-Typen abhängig von dem speziellen Bedarf automatisieren. Beispielsweise ist die X-Serie hervorragend geeignet für besonders viele gleichzeitige Workflows mit hohem Durchsatz wie bei NGS und die NL-Serie

bietet ein kostengünstiges Speichermedium, in dem die weniger aktiven Daten online und verfügbar gehalten werden. Für die Anwender ist das verschieben komplett transparent und online.

Isilon OneFS wird bereits von einigen der anspruchsvollsten und führenden wissenschaftlichen Forschungsunternehmen genutzt, beispielsweise dem Beijing Genomics Institute, dem Broad Institute und der Harvard Medical School. Unter www.emc.com/industry/healthcare/next-generationsequencing-storage.htm erfahren Sie mehr darüber, was Isilon alles leisten kann.

Referenzen

- 1 «A Million Cancer Genome Warehouse», technischer Bericht Nr. UCB/EECS-2012-211, 20. November 2012, <http://www.eecs.berkeley.edu/Pubs/techRpts/2012/EECS-2012-211.html>
- 2 Gehen Sie von 100 GB pro ganzen Genom, komprimiert, aus.
- 3 «Genome and Transcriptome Standards for Clinical Use», Christopher E. Mason, Weill Cornell Medical College, Hanson-Wade WGA Meeting, 28. November 2012.



shp



Intelligente Vorsorgekonzepte

Wir bringen Leben in Ihre Vorsorge

Als Spezialist für die Vorsorgebedürfnisse des schweizerischen Gesundheitswesens bietet die SHP für jedes in diesem Bereich tätige Unternehmen, von Einzelunternehmen bis zu Institutionen mit einigen hundert Versicherten, intelligente und preisgünstige Vorsorgekonzepte.

Sie möchten Ihre berufliche Vorsorge optimieren?

Dann kontaktieren Sie unsere Experten für ein kostenloses und unverbindliches Beratungsgespräch.