

# Automatisering en robotisering moleculaire bepalingen op het Moleculair Platform

**Richard van Hien**

Department Molecular Platform,

Division of Diagnostics

Telnr: 020-512 1225

Email: [r.vanhien@sanquin.nl](mailto:r.vanhien@sanquin.nl)

## Over Sanquin

- Sanquin is op not-for-profit basis verantwoordelijk voor de bloedvoorziening in Nederland
- De 381.000 donors die vrijwillig bloed geven vormen het hart van de organisatie
- Jaarlijks ontvangen zo'n 300.000 mensen in Nederland een bloedproduct, variërend van slachtoffers van een ongeval tot kankerpatiënten



# Meer dan bloed alleen

## Bloedinzameling

- Werven en medisch keuren van donors
- Afnemen bloed en plasma

## Vervaardiging en levering

- Bewerken en testen van bloed en bloedproducten
- Leveren van producten (bloed, plasma, geneesmiddelen, reagentia) en diensten (o.a. diagnostiek) aan ziekenhuizen en andere afnemers

## Educatie en advies

- Adviseren van afnemers over (bloed)producten en diensten
- Verrichten van wetenschappelijk onderzoek
- Laboratorium innovatie
- Uitvoeren van diagnostische bepalingen voor ziekenhuizen uit heel NL

## Logo

- Het logo is gebaseerd op een oude legende
- Volgens de legende voedt een moeder pelikaan haar jongen met haar eigen bloed en redt zo hun leven.
- Sinds dat moment een symbool voor onbaatzuchtigheid en meedogendheid
- Bloed van donoren redt veel levens



## Diagnostiek afdelingen (bloed en immunologie)

- Nationale Screening service (NSS)
  - Bloedgroep typering
  - Virologie
- Immunoematologie (IHD):
  - Rode cel labs
  - Leukocyten/ Plaatjes lab
  - HLA
  - vaderschapsonderzoek
- Bloed Cel Diagnostics (BCD)
  - Proliferatieve bloed ziekten
  - Hemoglobinepathiën en rode cell enzym afwijkingen
  - Aangeboren immuniteit
- Immuno pathologie and Bloed Stolling (IBD)
  - Autoimmuun ziekten
  - Immunochemie
  - Allergiën
  - Bloedstolling



**Moleculair Platform**



## Voordelen Moleculair Platform

### 1) Centralisatie apparatuur

- Uniform aanschaf en beheer
- Efficiënter gebruik
- Schaalvergroting maakt hogere graad robotisering en automatisering mogelijk

### 2) Centralisatie Moleculaire werkprocessen

- Standaardisatie en traceerbaarheid: hogere kwaliteit
- Grootschalige reagentia inkoop: lagere prijs
- Doelmatiger inzet van personeel: lagere prijs
- Kennisoverdracht naar en tussen gebruikers: kwaliteit en innovatie

### 3) Faciliteren van apparatuur voor research



## Eisen gesteld aan de automatisering

- Open systeem, dat we zelf kunnen programmeren/aanpassen
- De robots moeten flexibel inzetbaar zijn
- Robots moeten hun informatie krijgen vanuit LIMS
- Robots moeten hun informatie teruggeven aan LIMS
  - Lotnummers, runtijden etc.
- → leverancier moet voor deze koppeling zorgen in samenwerking met LIMS applicatiebeheerders van Sanquin
- Eén leverancier als aanspreekpunt voor alle robots en middle-ware software

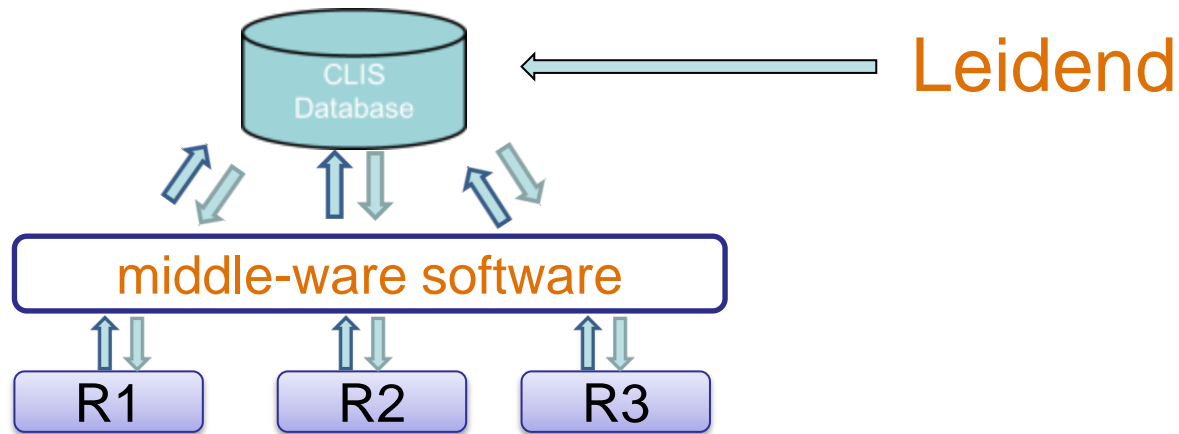
## Aanpak project: Automatiseren en robotiseren

- Robots aanschaffen die communiceren met LIMS
  - Medio 2011 drie leveranciers benaderd
    - Hamilton
    - GC biotech
    - Tecan
  - Oriënterende gesprekken
  - URS
  - Site visit
  - Keuze



# Ontwerp

- Koppeling robots en LIMS door middle-ware software
  - LIMS biedt werkljsten aan middle-ware software
  - Controlestappen isolatie,
  - Controlestappen PCR setup
  - Database waarin alle stappen staan gelogd



- Protobase
  - middle-ware software, een doorgeefluik van alle werkljsten

## URS opstellen

- Opgesteld met onderwerpen als
  - Capacities
  - Process requirements
  - Process control
  - Functions
  - Data and security
  - Environment
  - Documentation

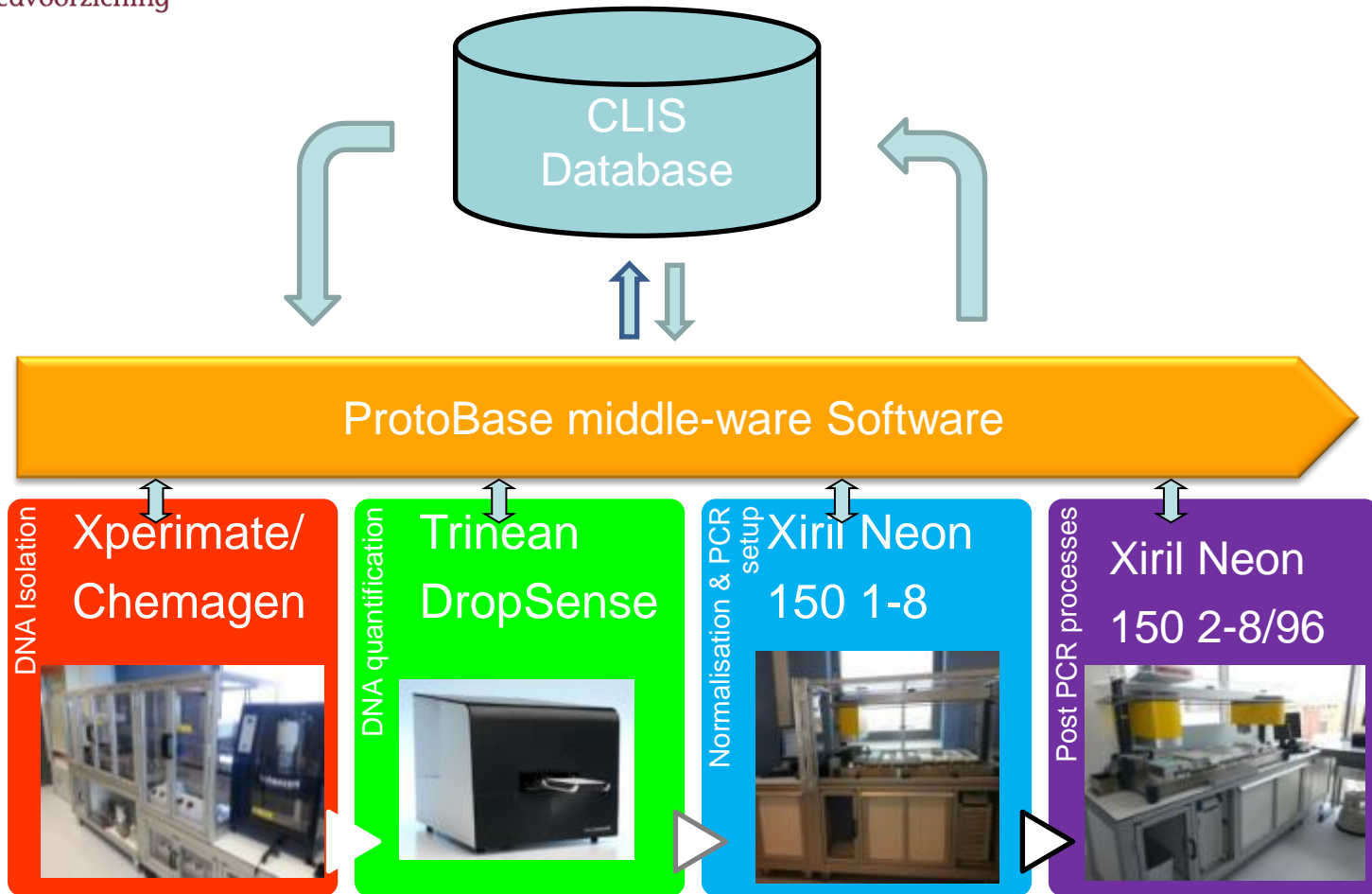


## Planning en implementatie

- Start project 01-dec-2011
- Programmeren middle-ware software
- Factory acceptance test
- Site acceptance test
- Specificiteitstesten
- Validatie
- Deadline 01-aug-2012



# Setup robotstraat





→ Samples arriveren bij UDC



→ Samples naar afdeling en  
aanvragen verwerken in  
werklijsten



→ Sample data in CLIS



→ Sample data in ProtoBase



# Isolatie

ProtoBase middle-ware Software



→ Werklijst maken



→ Uitvoer Isolatie

→ Eluaat in 2D Barcode tubes

→ pipetteren DropPlate voor yield quantification



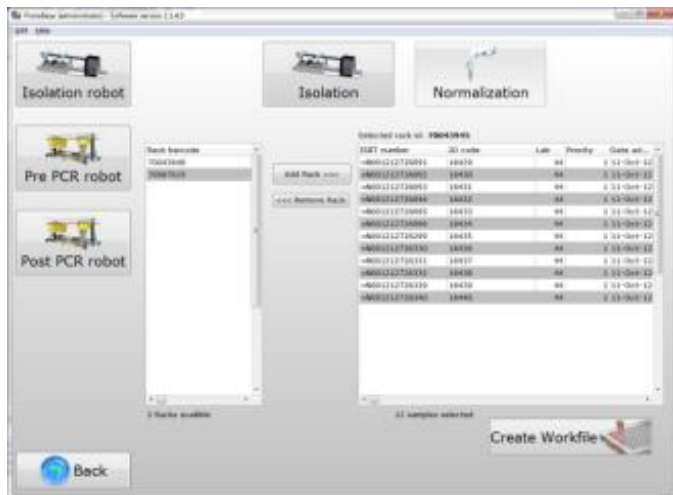
→ Meting verrichten. 96 samples in 5 min

→ Sample data naar Protobase





# Normalisatie



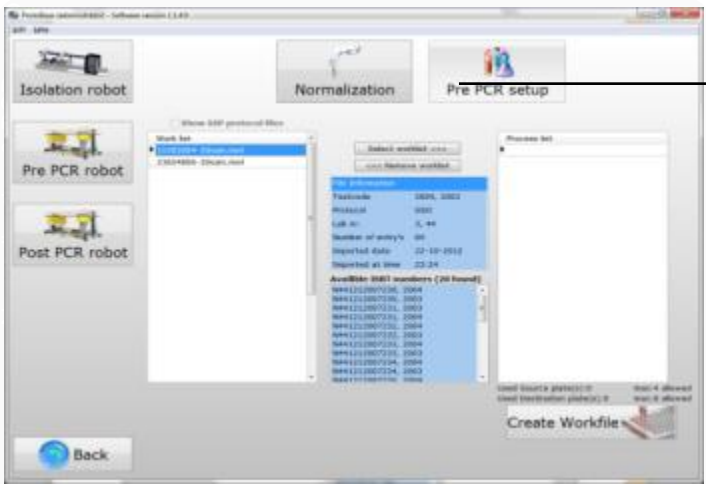
- Normalisatie settings zijn downstream applicatie afhankelijk.
- Genormaliseerd DNA opslaan in 96 well platen



Sample data naar protobase en CLIS

# PCR setup

ProtoBase middle-ware Software



Werklijst maken voor Pre PCR robot



PCR mixes in een run voor alle bepalingen

Perform PCR setup

Hybridization

Post PCR

Zendt sample data naar CLIS





## Vertraging implementatie

Door tijdsdruk foute keuzes gemaakt:

- Punten FAT mee naar SAT
- Functionele specificaties kwamen niet overeen met werkelijkheid
  - SSO kamertemperatuur vs 4°C pipetteren
- Te weinig haalbaarheids testen
- Specificiteits testen met laag aantal monsters

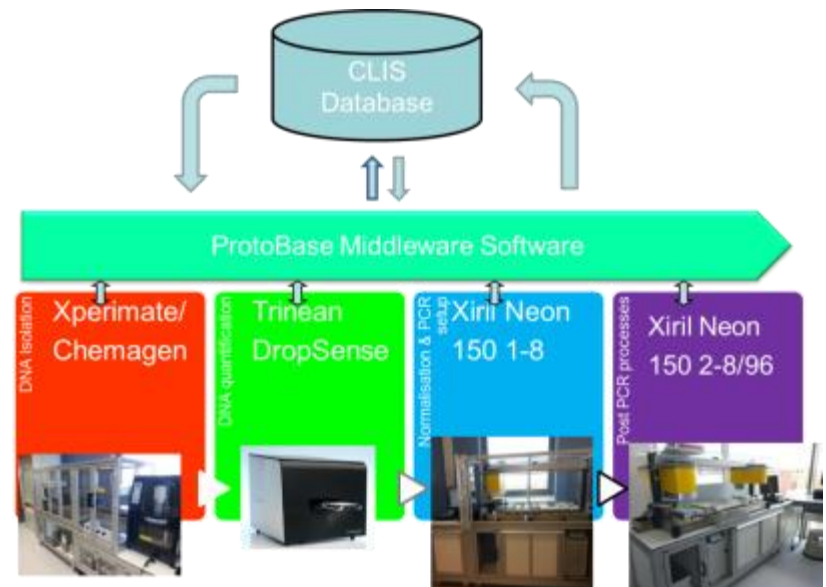
## Resultaat

- HLA diagnostiek in productie sinds 03-08-2013
  - DNA isolatie
  - Medium en high resolution HLA typering
  
- Continue zoektocht naar verbeteringen
  - Efficiënter pipetteren robot
  - Aanpassingen liquidclasses tgv uitval



## Doelstellingen Fase II

- Alle overige afdelingen voor taqman bepalingen toevoegen aan robotstraat
- Efficiënter werken
- Centraliseren
  - Uniformeren reagentia
  - Taqman bepalingen
  - Processen
- Goedkoper werken
- Robuust lopend werkproces
  - Back-up systeem





# Normalisatie



- Normalisatie settings zijn downstream applicatie afhankelijk.
- Genormaliseerd DNA opslaan in afzonderlijk 2D gebarcodeerde tubes



Sample data naar protobase en CLIS

ProtoBase (administrator) - Software version 1.1.4.0

Edit Help



Isolation robot



Normalization



Pre PCR setup

Show SSP protocol files

werklijst	prioriteit
800-1612013-1-werklijst.mwl	1
801-1612013-1-werklijst.mwl	2
810-1612013-1-werklijst.mwl	1
812-1612013-1-werklijst.mwl	1
805-1612013-1-werklijst.mwl	2
806-1612013-1-werklijst.mwl	1
831-1612013-1-werklijst.mwl	2

Select worklist >>>

<<< Remove worklist

Process list

▶

Pre PCR robot

Post PCR robot

Het programma adviseert en gebruiker selecteert de werkljisten op basis van type bepalingen en doorlooptijd

File Information

Testcode	2004, 2003
Protocol	SSO
Lab nr.	3, 44
Number of entry's	84

Used Source plate(s):0      max:4 allowed

Used Destination plate(s):0      max:8 allowed

Create Workfile 

 Back

## Hybridization



ProtoBase maakt  
werkljst voor  
hybridization assay

## Taqman technieken



ProtoBase maakt  
werkljst for taqman  
assays

## Sanger sequencing



- PCR purification
- Sequence Setup
- DTR purification

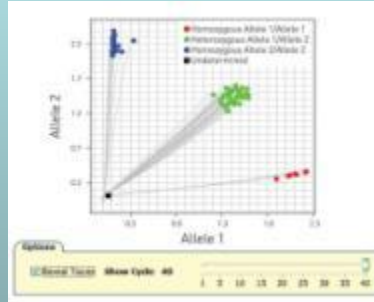


# Geautomatiseerde resultaatverwerking

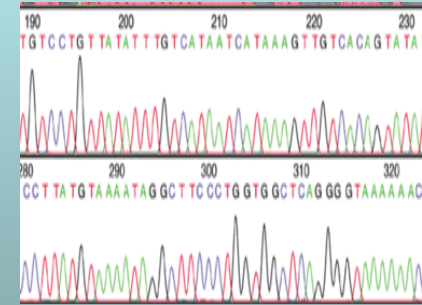
Hybridization



Tagman technieken



Sanger sequencing



Resultaten naar CLIS



# Back-up systemen/ uitbreiding apparatuur

Isolatie



Pre PCR- Robot



Post PCR- robot



Productie



Koppeling  
Qiasymphonie  
aan middle-ware



Xiril 150  
-Kopie van huidige

Back-up/productie



## Vervolg van de implementatie

- Geleerd van onze fouten, dus nu:
- Bepalingen opnieuw opzetten zodat ze makkelijker te automatiseren zijn (dus niet de oude handmatige bepaling is leidend maar de robot)
- Haalbaarheidstesten eerst handmatig
  - Uniformeren reagentia
  - Stabiliteit mixen → Pre PCR mixen maken
  - Uniformeren protocollen
- Daarna pas de robots gaan “fine tunen”
- Realistische deadline
  - Start feb 2015- deadline feb 2016

# Vragen?

