

BREAK- THROUGH

«BECAUSE THE HISTORY OF EVOLUTION IS THAT LIFE ESCAPES ALL BARRIERS. LIFE BREAKS FREE. LIFE EXPANDS TO NEW TERRITORIES. PAINFULLY PERHAPS EVEN DANGEROUSLY. BUT LIFE FINDS A WAY.»

Michael Crichton, Jurassic Park

Inhalt

Vorwort	7
Vision – Mission – Versprechen	11
Feature I Ein ODM-Modell spart viel Zeit und Geld	13
Feature II Schnelle Automatisierung der Spatial-Analysis-Revolution	15
Feature III Mit algorithmischer Methodik zur besseren Lösung	19
Feature IV Den optimalen Übergang zur Mikrofluidik finden	23
Facts & Figures	26
Danke	30





Sehr geehrte Kunden und Partner
Geschätzte Mitarbeitende
Sehr geehrte Aktionäre
Sehr geehrte Damen und Herren

Auch im ausgesprochen ereignisreichen vierten Jahr ihres Bestehens konnte sich Hombrechtikon Systems Engineering AG (HSE·AG) erfolgreich weiterentwickeln. Im Neukundengeschäft gelang es, sowohl mehrere Life Sciences- und Diagnostik-Konzerne als auch Start-ups dazuzugewinnen. Parallel dazu wurde auch das Geschäft mit bestehenden Kunden ausgebaut. Das bestimmende Ereignis war im Jahr 2020 zweifellos die Covid-Pandemie. Sie hat die Life Sciences im Allgemeinen und die Diagnostik im Besonderen ins Zentrum des öffentlichen Interesses gerückt.

Die Grundlage für die anhaltende Steigerung des Geschäftsgangs bildet die konsequente Fokussierung von HSE·AG auf die Automatisierung und Vereinfachung von Arbeitsabläufen zur Probenvorbereitung und Analyse von Nukleinsäuren, Proteinen und Zellen. Durch die klare Ausrichtung sind die Kompetenzen und damit auch der Mehrwert für die Kunden sofort ersichtlich. Zudem kann sich HSE·AG so auch gegenüber Mitbewerbern eindeutig und erfolgreich abheben.

Wegweisende Projekte

Das Jahr 2020 war für die ganzen Life Sciences ein einschneidendes Jahr. Durch die Corona-Pandemie ist die zentrale Bedeutung sowohl der Molekularbiologie als auch der Automatisierung ihrer Methoden deutlicher geworden als jemals zuvor. Der Virusnachweis und die globale Testung auf eine Infektion sind nur durch effiziente molekulare PCR-Methoden möglich. Um die enormen Volumina bewältigen zu können, ist die Automatisierung von Probenvorbereitung und Analyse entscheidend. Systeme wie QIASymphony, die massgeblich von HSE-Mitarbeitenden entwickelt wurden, spielen heute weltweit eine zentrale Rolle bei der Virustestung. HSE·AG arbeitet aktuell mit global agierenden Konzernen zusammen, um die nächste Generation dieser Systeme auf den Markt zu bringen.

Besonders begeistert hat uns im Jahr 2020 die Möglichkeit, das Spatial-Transcriptomics-System von Resolve Biosciences entwickeln zu dürfen. Innerhalb von nur einem Dreivierteljahr wurde ein voll funktionsfähiger Prototyp erstellt, der den gesamten Prozess der sogenannten molekularen Kartographie vollautomatisch durchführt. Die revolutionäre Methode von Resolve Biosciences zeigt im Submikrometerbereich, welche Gene im Gewebekontext wo aktiv sind. Durch eine Korrelation mit dem Phänotyp eröffnen sich der Behandlung von Krankheiten wie Alzheimer und Krebs oder dem Verständnis von Infektionen und von anderen molekularen Abläufen in und zwischen Zellen vollständig neue Möglichkeiten.

Kernkompetenz Domänenwissen

Dank einem profunden Domänenwissen ist HSE·AG in der Lage, Systeme zu entwickeln, die nicht nur technologisch überzeugen, sondern auch zu einem Markterfolg werden. Die Basis für die erfolgreiche Projektumsetzung bildet dabei eine anwendungsorientierte Sicht, aus der die Anforderungen definiert werden: Aus dem Prozessablauf leiten sich die meistens kunststoffbasierten Verbrauchsmaterialien ab. Die Handhabung dieser Verbrauchsmaterialien, die Reagenzien und die Laborumgebung bestimmen dann mit ihren gegenseitigen Abhängigkeiten und Wechselwirkungen die Anforderungen an das Gerätesystem.

Ingenieurskompetenzen sind für die Entwicklung von erfolgreichen Laborsystemen eine notwendige Voraussetzung. Den entscheidenden Unterschied macht aber das tiefe Verständnis der biologischen und medizinischen Anwendungen im Laborkontext. Das Team von HSE·AG hat die Expertise aus Technik und Wissenschaft über die letzten Jahrzehnte zu einem einzigartigen Systemverständnis verschmolzen. Dies zeigt sich unter anderem beim Einsatz von Liquid-Handling- und Mikrofluidik-Komponenten, die heute das Herz vieler Life Sciences- und In-vitro-Diagnostiksysteme bilden. Auch in diesem Kontext konnte HSE·AG im Jahr 2020 die Beziehungen zu bestehenden und neuen Kunden ausbauen.

Das tiefe Verständnis der Marktbedürfnisse erlaubt es HSE·AG, vielversprechende Projekte und Produktideen schnell und treffsicher zu erkennen. Unsere Kunden profitieren von einem entsprechend größeren Markterfolg. Als strategischer Innovationspartner erarbeiten wir heute aber nicht nur den Anforderungskatalog und die Spezifikation von Produkten und entwickeln daraus die jeweiligen Geräte. HSE·AG organisiert darüber hinaus auch eine kostentransparente Herstellung und gewährleistet die technische Betreuung über den ganzen Lebenszyklus inklusive globaler Reparaturservices.

Markterfolge

Im Jahr 2020 konnte unter anderem mit einem grossen Laborautomatisierer ein langfristiger Entwicklungs- und Lizenzvertrag für eine HSE-Innovation abgeschlossen werden.

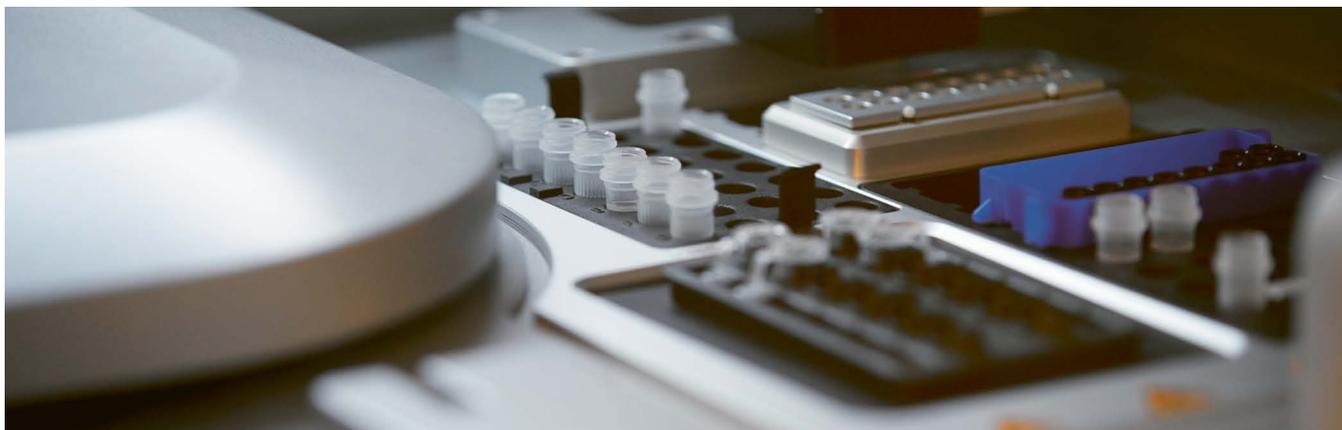
Das Geschäft mit dem Proteom-Aufreinigungsgerät PreOn, das HSE·AG mit der Münchner PreOmics vorantreibt, konnte im Jahr 2020 ausgebaut werden. Aufgrund der massiven Einschränkungen im Laborbetrieb an Universitäten, Forschungseinrichtungen und pharmazeutischen Laboren sowie den Reisebeschränkungen sind die Verkaufszahlen allerdings hinter der Planung zurückgeblieben.

Erfreulich ist, dass das Neukundengeschäft trotz der globalen Reiseeinschränkungen gegenüber dem Vorjahr um 63 Prozent gewachsen ist. Im Jahr 2020 konnten sowohl mehrere global agierende Life Sciences-Unternehmen als auch vielversprechende Start-ups als Kunden gewonnen werden.

Entwicklung der Mitarbeitenden

Auf die Eigenverantwortung und Selbstbestimmung unserer Mitarbeitenden zu setzen, hat sich gerade unter den Pandemiebedingungen sehr bewährt. Als die ersten Anzeichen einer erhöhten Infektionsgefahr sichtbar wurden, haben wir unseren Betrieb wo immer möglich auf Homeoffice umgestellt. Dank der aktuellen IT-Infrastruktur konnten wir mit den zum Teil international verteilten Mitarbeitenden sowohl die Auslastung aufrechterhalten als auch die laufenden Projekte plangemäss realisieren. Die dezentrale Arbeitsweise wurde ohne negative Auswirkungen auf den Geschäftsgang über das gesamte Jahr praktiziert. Auch mit unseren Kunden haben wir mit elektronischen Mitteln die Kommunikation nicht nur unbeeinträchtigt weitergeführt, sondern in interkontinentalen Projekten die Beziehungen sogar vertieft.

**«ERFREULICH IST, DASS DAS NEUKUNDEN-
GESCHÄFT TROTZ DER GLOBALEN REISE-
EINSCHRÄNKUNGEN GEGENÜBER DEM
VORJAHR UM 63 PROZENT GEWACHSEN IST.»**



Unsere Unternehmenskultur konnte unter den besonderen Umständen des Pandemiejahrs ihre Qualitäten voll ausspielen. Durch Eigenverantwortung und Selbstbestimmung erreichen wir persönliche Zufriedenheit bei der Arbeit und einen tiefen Respekt gegenüber den Kollegen. Transparenz hinsichtlich Zielen und Status des Unternehmens schafft ein grosses Vertrauen und ermöglicht es jeder und jedem, die Aktivitäten und Entscheidungen zum Erfolg des Unternehmens einzusetzen.

Ausblick

Die Pandemie hat in der ganzen Life Sciences- und Diagnostikindustrie eine massive Dynamik ausgelöst. Mit der zunehmenden Verfügbarkeit von Impfstoffen dürfte die Pandemie im Jahr 2021 weltweit stark eingedämmt werden. Schwierig einzuschätzen ist derzeit, wie sich das ungewöhnliche Wachstum im vergangenen Jahr auf die Entwicklungstätigkeit der Life Sciences- und Diagnostikindustrie in den kommenden Monaten auswirken wird.

Der vorhersehbare Rückgang des Testvolumens für Corona dürfte zu Überkapazitäten führen, die über die Zeit abgebaut werden müssen. Gleichzeitig werden die zusätzlich aufgebauten Kapazitäten aber auch neue molekulare Tests befördern und ältere Testverfahren verdrängen. Erwartet wird auch, dass zahlreiche durch den

Pandemiefokus zurückgestellte Forschungsaktivitäten und medizinische Untersuchungen wieder aufgenommen werden. Um das Wachstum aus der Pandemiezeit zu halten, werden Unternehmen zudem versuchen, neue Wachstumsfelder mit bestehenden und neuen Produkten zu erobern und so einen Verdrängungswettbewerb auslösen.

HSE·AG geht darum davon aus, dass die Unternehmen ihre Innovation vorantreiben, dabei aber gleichzeitig ihre Kosten weiter flexibilisieren und auslagern werden. Als spezialisierter und fokussierter Dienstleister wird HSE·AG von diesem Trend profitieren können.

Einen markanten Schub erwartet HSE·AG insbesondere im Bereich der RNA-Immuntherapien, die im Jahr 2020 dank mRNA-basierter Corona-Vakzine den Durchbruch geschafft haben. Grundsätzlich kann – angefangen bei Infektionskrankheiten über alle onkologischen Erkrankungen bis hin zu Alzheimer – jede Krankheit damit behandelt werden, die auf eine spezifische Aktivierung des Immunsystems anspricht. Für die Analyse und bei der Entwicklung der spezifischen und zum Teil wahrscheinlich personalisierten Therapien werden molekulare Methoden zentral sein. Mit unseren ausgewiesenen Kompetenzen sind wir für solche Aufgaben optimal positioniert.

Hans Noser

Präsident des Verwaltungsrats

Michael Collasius, Ph.D.

Chief Executive Officer

«HSE•AG has been a competent partner for the development and innovation of our automated systems for many years. We can always rely on their know-how.»

Thierry Bernard, CEO QIAGEN



VISION

Wir verhelfen unseren Kunden zum nächsten wissenschaftlichen Durchbruch.

MISSION

Durch die Kombination unseres Anwendungs- und Engineering-Know-hows wollen wir überlegene Werkzeuge entwickeln, mit denen unsere Kunden die Prinzipien des Lebens verstehen können. Wir realisieren dabei Systeme und Abläufe, die genau den Bedürfnissen unserer Kunden entsprechen.

VERSPRECHEN

- 1** Wir konzentrieren unsere ganze Energie darauf, die Erwartungen unserer Kunden nicht nur zu erfüllen, sondern, wenn immer möglich, zu übertreffen. Sie sollen den grösstmöglichen Mehrwert und die bestmögliche Qualität erhalten.
- 2** Die konsequente Anwendung unserer klar definierten Abläufe und die kompromisslose Umsetzung aller Anforderungen unserer Kunden und der Regulatorien stellen die Sicherheit und Leistungsfähigkeit unserer Produkte und Leistungen sicher.
- 3** Sämtliche Mitarbeitenden auf allen Ebenen sind verpflichtet, alle geltenden Anforderungen unserer Kunden und der Behörden einzuhalten und die Wirksamkeit des Qualitätsmanagements jederzeit zu gewährleisten. Wir wollen mit qualitativ hochwertigen Services den Unterschied für unsere Kunden bewirken.
- 4** Um unser Leistungsniveau laufend zu verbessern, setzen wir in Übereinstimmung mit den regulatorischen Vorgaben auf Methoden zur kontinuierlichen Verbesserung. Für deren systematische Steuerung legen wir Ziele fest und überprüfen diese regelmässig.



Ein ODM-Modell spart viel Zeit und Geld

Was in der Haushaltgeräte- oder in der Automobilbranche schon lange Standard ist, bringt auch im Laborautomationsumfeld viele Vorteile. Original Design Manufacturing (ODM) beseitigt vor allem im Bereich des Changemanagements kostspielige Mehrspurigkeiten und steigert die Produktqualität. HSE-AG hat anhand erster Umsetzungserfahrung ein Rahmenwerk für ODM-Partnerschaften aufgebaut, das sich an spezifische Anforderungen anpassen lässt und maximale Sicherheit gewährleistet.

Die meisten Hersteller von Life Sciences-Tools und Diagnostiksystemen haben ihre Wurzeln und damit auch ihre Kernkompetenzen in den biologischen und chemischen Methoden, die sie in den Geräten und Systemen zur Anwendung bringen. In den Teilbereichen ihrer Angebote, die ausserhalb dieses biologisch-chemischen Kern-Know-hows liegen, arbeiten sie seit einigen Jahren vermehrt mit Spezialisten zusammen. Dadurch gewinnen sie Flexibilität und können die Kosten senken. Zu diesen Bereichen gehören insbesondere das Design und das Engineering sowie die Produktion der Geräte. Durch diese Arbeitsteilung entstehen aber automatisch Dreiecksverhältnisse, die mit einem Kommunikations- und Koordinationsaufwand verbunden sind. Und je komplexer die Geräte werden, umso aufwendiger gestaltet sich die Zusammenarbeit. Damit geht unter dem Strich ein immer grösser werdender Teil des Nutzens der Partnerschaften wieder verloren.

Keine Mehrspurigkeiten und Kompetenzkonflikte

Dass dies nicht zwangsläufig so sein muss, beweisen Branchen wie die Automobilherstellung oder auch die Haushaltgeräteindustrie. Beide funktionieren schon lange in weltweiten Produktionsketten, und sie haben ihre Organisationsformen über die Jahre entsprechend optimiert. «Es geht im Wesentlichen darum, dass ein Unternehmen von den Vorteilen einer vernetzten Arbeitsteilung mit spezialisierten Partnern profitieren und trotzdem die gleich effiziente Integration der verschiedenen Aufgaben erreichen kann wie als hierarchisch organisierter Kompletthersteller», erklärt Alexander Ferro, Chief Operating Officer von HSE-AG. Dafür müssen in

erster Linie die Verantwortlichkeiten aller beteiligten Partner richtig verteilt werden. So lassen sich Mehrspurigkeiten und Kompetenzkonflikte verhindern – und viel Zeit und Geld sparen.

Hierarchische Organisation mit Design im Zentrum

In der Dreiecksbeziehung Hersteller, Design und Produktion ist aus organisatorischer Sicht das Changemanagement zentral. Damit es nicht zu einem Überborden der für die Abstimmung notwendigen Kommunikation kommt, muss nicht nur dessen Federführung hierarchisch eindeutig implementiert werden. Mindestens ebenso wichtig ist die richtige gegenseitige Positionierung der drei Partner. Wie diese idealerweise vorgenommen wird, zeigt sich in Unternehmen, die alles intern erledigen. Bei ihnen ist immer das Design für das Changemanagement verantwortlich. Das hat offensichtliche Gründe: Im Gegensatz zum Business kennen die Ingenieure die technischen und funktionalen Abhängigkeiten der Geräte im Betrieb und in der Fabrikation im Detail. Und im Gegensatz zur Produktion sind sie auch mit den Anforderungen des Business vertraut, schliesslich haben sie diese ja beim Geräteengineering bereits umgesetzt.

ODM verteilt die Verantwortung automatisch richtig

In der Realität der heutigen Arbeitsteilung im Labor- und Analytikgerätebereich wird diese natürliche Verantwortungsverteilung allerdings praktisch immer auf den Kopf gestellt. Der Hersteller und damit das Business behält das Changemanagement bei sich, mit den erwartbaren negativen Folgen wie

Verantwortlichkeits-Pingpong, unnötig lange Entscheidungswege und häufig auch verminderter Produktqualität.

Wie sich dies zuverlässig verhindern lässt, zeigen die erfahreneren Automobil- und Haushaltgerätehersteller. Bei ihnen hat sich das ODM-Modell etabliert, um Verantwortungszuteilung effizient zu gestalten. Dabei übernimmt – wie in einer internen Organisation – der Design-Partner zusätzlich auch die Verantwortung für das Changemanagement inklusive der Steuerung des Produktionspartners. Der Hersteller muss so nur noch eine Schnittstelle zum Design pflegen und kann sich verstärkt auf die inhaltliche Weiterentwicklung seines Produktportfolios und auf seine Kernkompetenzen in den biologischen und chemischen Methoden konzentrieren. Um die Details der Produktion und des technischen Geräteservice muss er sich nicht mehr kümmern.

Erfolgreiches ODM-Modell für Proteomics-Lösung

HSE·AG hat eine derartige Konstellation auch im Laborautomatisationsumfeld bereits mit mehreren Kunden erfolgreich umgesetzt. Unter anderem mit der Münchner PreOmics. Diese hat ein revolutionäres Verfahren zur Aufbereitung von Proben für die Analyse aller zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer Zelle vorhandenen Proteine erfunden. HSE·AG hat als Design-Partner nicht nur eine Automatisierungslösung für das Verfahren entwickelt, sondern zusätzlich auch die Verantwortung für die Produktion der Geräte übernommen. Dadurch kann sich das Jungunternehmen jetzt voll und ganz auf die Weiterentwicklung und die Vermarktung seines Verfahrens konzentrieren. Gleichzeitig ist HSE·AG in der Lage, das Changemanagement direkt und damit wesentlich effizienter zu betreiben und so auch ein maximales Qualitätsniveau sicherzustellen.

Flexibles Rahmenwerk für optimale Partnerschaften

Aufbauend auf diesen Erfahrungen hat HSE·AG jetzt ein Rahmenwerk für ODM-Partnerschaften erarbeitet, das sich flexibel an den individuellen Fall anpassen lässt. «Die konkreten Partnerschaften haben uns im Detail gezeigt, worauf es beim Aufbau einer erfolgreichen Zusammenarbeit im Laborautomatisationsumfeld ankommt», wie Ferro erklärt. Das Rahmenwerk hilft insbesondere, die Rechts- und Risi-

kofragen transparent zu regeln. Dafür stellt es verschiedene Werkzeuge zur Verfügung.

Versicherungen und Verträge, die im Notfall greifen, machen die finanziellen und operativen Risiken für alle Beteiligten handhabbar. Die finanzielle Tragfähigkeit der Produktionsrisiken wird mit Betriebsversicherungen und Produkthaftpflichtversicherungen abgesichert. Das genaue Vorgehen bei Änderungen in den Beteiligungsverhältnissen und auch das Durchgriffsrecht des Herstellers inklusive einem vollständigen Design-Transfer im Notfall lässt sich in Unterlieferverträgen genauso regeln, wie dies der Hersteller wünscht. Dazu stehen heute unter anderem mit ESCROW-Agreements erprobte Standardverfahren zur Verfügung.

Transparenz als Basis für längerfristige Vorteile

Entscheidend ist neben einer eindeutigen vertraglichen Regelung auch das Mass an Transparenz, das zwischen Hersteller und ODM-Partner geschaffen wird. «Die Wahl des Contract Manufacturer und auch allfällige Wechsel sollten zum Beispiel unbedingt gemeinsam vorgenommen werden», betont Ferro. «Dies schafft Vertrauen und stellt die Partnerschaft auf eine längerfristig tragfähige Basis.» Das ist unter anderem deshalb wichtig, weil ODM-Partnerschaften ihre Vorteile mit der Zeit immer effektiver ausspielen können. Die Organisation kann laufend verbessert werden und die gegenseitigen Investitionen tragen immer mehr Früchte.

Gemeinsam die Ziele definieren – und dann auch erreichen

Wie eine Partnerschaft im Einzelnen ausgestaltet wird, ist allerdings von vielen Details abhängig, wie Ferro aus Erfahrung weiss. Ein Start-up hat etwa ganz andere Bedürfnisse als ein etablierter Konzern. Dazu kommt, dass die Risikobereitschaft individuell sehr unterschiedlich sein kann. Die spezifische Lösung muss darum immer im gegenseitigen Austausch gefunden werden. «Wir haben ein flexibles Konzept erarbeitet, mit dem wir gemeinsam mit einem Hersteller die Ziele der Partnerschaft spezifizieren und dann auch erreichen können», betont Ferro. «Am besten überzeugt sich ein Unternehmen selbst und fordert uns heraus!»

Schnelle Automatisierung der Spatial-Analysis-Revolution

Resolve Biosciences markiert die Speerspitze der anbrechenden nächsten Life Sciences-Revolution. Ihre Molecular-Cartography-Plattform macht einzelne mRNA-Moleküle innerhalb von Zellen sowohl zeitlich als auch räumlich bis in den Submikrometerbereich sichtbar. HSE·AG Engineering hat die bahnbrechende Labormethodik in wenigen Monaten automatisiert. Resolve-Biosciences-CEO Jason Gammack will nun in einem ersten Schritt in Europa, den USA und Asien Servicecenter aufbauen. Später sollen auch Proteine und Metaboliten analysiert und die Geräte zu integrierten Serienprodukten weiterentwickelt werden.

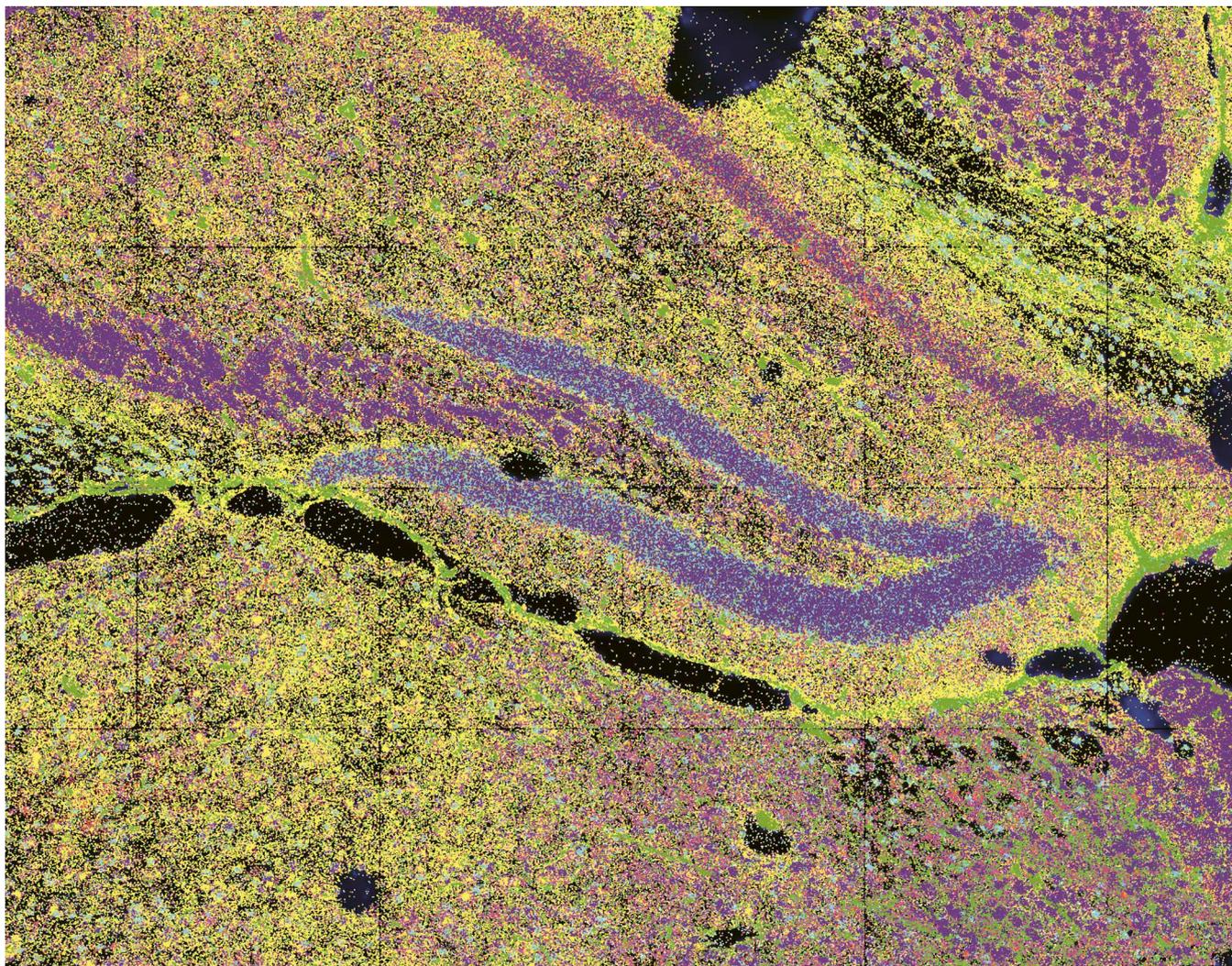
Die Life Sciences entwickeln sich nach wie vor in einem atemberaubenden Tempo. Nachdem in weniger als 20 Jahren die Werkzeuge zur Genomsequenzierung von wissenschaftlichen Mammutprojekten zu Benchtop-Massenanwendungen geschrumpft sind, steht jetzt die nächste Stufe an: das Sichtbarmachen von Biomolekülen im Zellzusammenhang. Aus einzelnen Zellen sollen nicht mehr nur zweidimensionale Gensequenzinformationen gewonnen, sondern die 3D-Verteilung von Biomolekülen und Metaboliten im Verlauf eines biologischen Prozesses sichtbar gemacht werden.

Als erstes steht die mRNA im Fokus. Im Januar hat die Fachzeitschrift Nature «spatially resolved transcriptomics» zur Methode des Jahres gewählt. Durch die räumlich und zeitlich aufgelöste Visualisierung unterschiedlicher mRNA-Transkripte im Gewebe lassen sich molekulare Prozesse innerhalb und zwischen Zellen im Detail verfolgen. Diese Technologien werden die Krebsforschung, die Neurowissenschaften oder auch das Verständnis von Infektionen auf ein vollkommen neues Niveau hieven, ist Jason Gammack, der CEO von Resolve Biosciences, überzeugt. Aber die Molecular-Cartography-Plattform seines Unternehmens ist nicht auf mRNA beschränkt: «Mit unserer Technologie lassen sich in Zukunft auch Proteine und Metaboliten im Zellkontext analysieren.»

Bahnbrechende und bereits ausgereifte Methodik

Dass die im deutschen Monheim am Rhein ansässige Resolve Biosciences die technologische Spitze dieser bahnbrechenden Methode markiert, kommt nicht von ungefähr. Das Kernteam hat bereits im Jahr 2016 die Arbeit aufgenommen. Zu den Mitgründern gehörten der damalige QIAGEN-CEO Peer Schatz und Jason Gammack, der damals das Life Sciences-Geschäft von QIAGEN verantwortete.

Die Technologie beruht auf drei Säulen. Im Zentrum steht die Chemie. Sie ermöglicht es, mit extrem hoher Spezifität und Sensitivität einzelne Moleküle in einer nur durch die Leistungsfähigkeit der Lichtmikroskopie begrenzten Auflösung von gerade einmal 0,27 Mikrometern sichtbar zu machen. Mittels Fluoreszenzfarbstoffen lassen sich dabei in mehreren Farbe-Bilderfassungsrunden Hunderte von mRNA-Transkripten unterscheiden (Beispiel siehe Abbildung S. 16). Die zweite Säule ist die Mikroskopie. Sie dringt in Sachen Auflösung in den Grenzbereich des physikalisch Möglichen vor und bildet die Proben so ab, dass eine dreidimensionale Karte der Transkripte mit subzellulärer Auflösung erstellt werden kann. Die dritte entscheidende Komponente sind schliesslich die Informatikwerkzeuge, mit denen sich aus den riesigen Datenmengen von mehreren Terabyte pro Probe aussagekräftige wissenschaftliche Informationen extrahieren lassen.



Nach fünf Jahren ist die Methodik heute robust und als eine der ersten weltweit überhaupt für den kommerziellen Einsatz bereit. Dank der Entwicklungspartnerschaft mit HSE·AG Engineering steht die Technologie zudem bereits voll automatisiert und per Knopfdruck zur Verfügung. Das senkt nicht nur den Zeitaufwand der einzelnen Analyse und erhöht den Probendurchsatz, sondern optimiert auch die Zuverlässigkeit und die Reproduzierbarkeit. Erste Pilotkunden konnten mit der Plattform denn auch schon spektakuläre Ergebnisse erzielen. Einer Forschungsgruppe aus Österreich ist es beispielsweise gelungen, sichtbarzumachen, wie sich SARS-CoV-2 in befallenen Geweben ausbreitet.

In Rekordzeit zu produktiven Geräten

Zentral ist die Automatisierung für die erfolgreiche Kommerzialisierung der Molecular-Cartography-Plattform, wie Jason Gammack unterstreicht. Und sie

musste schnell gelingen, denn die Geschwindigkeit der Markteinführung ist im derzeit wahrscheinlich heissesten neuen Life Sciences-Bereich ein entscheidender Wettbewerbsfaktor. Durch die Zusammenarbeit mit HSE·AG gelang sie in rekordverdächtigter Zeit. Das Projekt wurde im März 2020 gestartet, und bereits im September war ein funktionsfähiger Prototyp im Betrieb. Inzwischen sind die ersten Geräte im Rahmen eines Early-Access-Programms produktiv.

Um effizient zum Ziel zu kommen, hat HSE·AG den Laborprozess in einzelne Module für das Liquid-Handling, die biochemischen Prozesse und das Mikroskopieren aufgeteilt. Diese wurden durch Robotik verbunden. Als Grundlage der einzelnen Module wurden möglichst Standardkomponenten verwendet. «Diese mussten allerdings stark angepasst werden, denn nichts an unserer Methode ist Standard», wie Gammack betont.

Domänenwissen ermöglicht effiziente Neuentwicklungen

Eine vollständige Neuentwicklung ist der Slide-Handler. In diesem Kernstück der Methode werden die Zell- und Gewebeprobe in mehreren Färbeschritten mit den fluoreszenzmarkierten Molekülen hybridisiert. Um die dafür nötigen vielen Einzelschritte möglichst zeitsparend ausführen zu können, wird mit schnellen Kipp- und Pipettierverfahren gearbeitet. Neu entwickelt werden mussten zudem das Tablett, mit dem die Proben-Objektträger durch die Prozessschritte transportiert werden, und die Steuerungssoftware.

«HSE·AG verfügt über äusserst kompetente und erfahrene Ingenieure», betont Gammack, «sie beherrschen nicht nur ihre Fachdisziplinen, sondern verstehen auch die Molekularbiologie, die im Gerät abläuft, und sie kennen die Laborrealität.» Dieses Domänenwissen ist entscheidend, um schnell Lösungen zu finden, die nicht nur für sich funktionieren, sondern auch im Zusammenspiel – und selbst dann noch, wenn später zusätzliche Funktionalitäten eingebaut werden müssen. Dazu kommt, dass HSE·AG wie selbstverständlich auch die Extra-Meile geht, wenn es nötig ist.

Grosse Nachfrage aus Industrie und Hochschulen

Momentan stehen die ersten Markteinführungsschritte an. Resolve Biosciences baut dafür mit den von HSE·AG entwickelten Geräten in Europa, im kalifornischen San José und in Singapur Servicecenters auf. Über diese wird die Technologie in einem ersten Schritt als Dienstleistung zugänglich gemacht. Hauptzielgruppen sind Pharmafirmen und Hochschulen. «Die Nachfrage ist nicht unser Problem», wie der CEO berichtet, «der Auftragsbestand reicht bereits vor dem offiziellen Start für mehr als ein Jahr.»

Die Industrie sucht mit dem Verfahren beispielsweise Biomarker, die zeigen, wer auf ein bestimmtes Medikament anspricht und wer nicht. Diese Erkenntnisse könnten unter anderem mithilfe, Krebstherapien zu personalisieren. Demgegenüber nutzen die Akademiker die Plattform eher, um Hypothesen für molekulare Mechanismen auf dem Zellniveau zu testen.

So oder so können die Anwender von einem einzigartigen Vorteil der Resolve-Biosciences-Technologie profitieren. Die Methode lässt die untersuchten Gewebe intakt. Das heisst, es können mit der gleichen Probe sowohl mehrere Fragestellungen untersucht als auch zeitliche Abläufe von intra- und interzellulären Vorgängen beobachtet werden.

Ständige Weiterentwicklung und neue Märkte

Erst angelaufen ist mit den ersten Geräten die Zusammenarbeit zwischen Resolve Biosciences und HSE·AG. Aktuell ist man dabei, die Abläufe weiter zu verfeinern. Die Molekularbiologie, die Bilderfassung und auch die Bioinformatik-Tools werden laufend optimiert. Entsprechend müssen auch die Geräte ständig angepasst werden. In Zukunft will Resolve Biosciences zudem weitere Biomoleküle in den Zellen sichtbar machen. Im Fokus stehen insbesondere Proteine und Metaboliten, die sich beide durch spezifische Antikörper markieren lassen.

Aber nicht nur die Technologie wird sich in den kommenden Jahren weiterentwickeln, auch der Marktzugang wird sich verändern. «In den Life Sciences kommt der Appetit mit dem Essen», wie Gammack aus seiner langjährigen Erfahrung weiss. «Mit der wachsenden Zahl von spektakulären Forschungsergebnissen wird automatisch eine Nachfrage von Unternehmen und Forschungszentren nach eigenen Geräten entstehen.» Dafür muss das Gerätedesign angepasst werden. Die aktuelle Plattform und auch die Datenauswertung sind für eine selbständige Nutzung durch externe Anwender noch zu komplex.

Mit Original Design Manufacturing bis zum Serienprodukt

Bis die Resolve-Biosciences-Methode dann die letzte Stufe im Lebenszyklus einer Life Sciences-Technologie erreicht und – wie heute die Sequenzierungstechnologien – zur Benchtop-Massenanwendung wird, dürfte es zwar noch dauern. HSE·AG wird das dynamische Unternehmen aber auch auf diesem Weg begleiten können. Als erfahrener ODM-Partner (Original Design Manufacturing) übernimmt das Engineering-Unternehmen auch die Gesamtverantwortung für die Herstellung von Geräten. Life Sciences-Innovatoren wie Resolve Biosciences können sich so ganz auf die Weiterentwicklung ihrer zukunftsweisenden Verfahren konzentrieren.



Mit algorithmischer Methodik zur besseren Lösung

Wenn jede Komponente einzeln optimiert wird, führt dies in der Praxis von komplexen Laborautomationsgeräten in den wenigsten Fällen zum bestmöglichen System. Die wirkungsvollsten Lösungen liegen häufig an den Schnittstellen oder in einem Randbereich der Funktionalitäten. Thomas Hanselmann leitet die «Algorithm & Data Analytics»-Gruppe von HSE•AG, die mit ihrem algorithmischen und modellbasierten Ansatz auch Lösungen findet, die ausserhalb des Tellerands der herkömmlichen Analytik-Technologien liegen.

Herr Hanselmann, Sie verfolgen mit ihrer Gruppe einen algorithmischen Lösungsfindungsansatz, der über herkömmliche Engineering-Methoden hinausgeht. Was müssen wir uns darunter vorstellen?

Wir denken out-of-the-box. Algorithmen verstehen wir dabei im ursprünglichen Sinn. Also nicht nur als Computerprogramm, sondern generell als Abfolge von durchführbaren schrittweisen Handlungen, mit denen ein Problem gelöst werden kann. Wir nähern uns dabei der Problemstellung an, indem wir zuerst iterativ die wichtigsten Ansprüche und Randbedingungen ausleuchten. Darauf aufbauend definieren wir dann alle Anforderungen und Schnittstellen und erstellen ein Modell des ganzen Systems, an dem wir unsere Lösungsansätze austesten. Dabei teilen wir das Problem in einzelne, abgrenzbare Teilaufgaben auf, und die Lösungsansätze werden so dimensioniert, dass sie auch noch etwas schwierigere Situationen meistern können. Mit diesem modellbasierten Ansatz erhalten wir robuste Gesamtlösungen.

Machen das nicht die meisten Ingenieure so?

Der Unterschied bei unserem Vorgehen liegt tatsächlich weniger im Grundprinzip als in der Art und Weise, wie wir dieses anwenden. Ingenieure sind in der Regel auf bestimmte Fachgebiete spezialisiert. Entsprechend gehen sie eine Aufgabe auch immer aus ihrem spezifischen Blickwinkel an. Wir verlassen dagegen bewusst die fachlichen «Boxen»

und versuchen, zuerst aus einer höheren Warte zu definieren, was der Sinn einer Aufgabe aus Sicht des Gesamtsystems ist. Das eröffnet uns viele zusätzliche Lösungswege, die auf den ersten Blick manchmal auch ausserhalb der Grenzen des Systems zu liegen scheinen.

Wie muss ich mir das konkret vorstellen. Können Sie ein Beispiel geben?

In einem Analyseroboter müssen wir unter anderem zuverlässig sicherstellen, dass sämtliche Plätze in den Pipettenspitzen-Racks gefüllt sind. Dafür werden bisher Lasersysteme verwendet, die alle Racks Reihe für Reihe abtasten. Das ist zwar genau, dauert aber mehr als eine halbe Stunde. Viel schneller wäre eine Überprüfung mit einem Verfahren, das alle notwendigen Informationen aus einem einzigen hochaufgelösten Foto der ganzen Befüllungseinheit des Geräts herauslesen kann. Was theoretisch gut klingt, stösst aber schnell an praktische Grenzen. Zu diesen gehören die räumlichen Platzverhältnisse, ungewohnte Perspektiven, Fremdlicht, Spiegelungen oder technische Limitierungen wie begrenzte Bandbreiten, die verfügbare und bezahlbare Hardware oder der Unterhaltsbedarf. Die bisher zur Verfügung stehenden Software-Algorithmen waren zudem teilweise sehr sensitiv auf gewisse Bildstörungen wie Schatten, Spiegelungen, Randverzerrungen oder Störungen durch die lichtleitenden Plastikmaterialien, aus denen die Probenbehälter bestehen. Die Folge sind Fehlinterpretationen, die sich auch mit Artificial Intelligence und

«WIR SIND NACH EINER GENAUEN ANALYSE ALLER RANDBEDINGUNGEN ZUM SCHLUSS GEKOMMEN, DASS WIR DAS PROBLEM NICHT EINFACH ALS BARCODE-ERKENNUNGSTHEMA ANGEHEN SOLLTEN, SONDERN ALS TRACKING-HERAUSFORDERUNG.»

Deep Learning-Algorithmen nur mit grossem Aufwand zuverlässig verhindern lassen. Hier konnten wir gemeinsam mit unserem spezialisierten Medizinalrobotik-Kamerahersteller Lösungswege aufzeigen, die die Objekterkennungs-Performance auf ein neues Level stellen. Dabei verwenden wir einfache und auch wartbare Parametrisierungen der zu erkennenden Objekte.

Wenn selbst Artificial Intelligence nicht weiterhilft, was war dann der Schlüssel zum Erfolg?

Um das Problem zu lösen, mussten wir zuerst einen Schritt zurück machen. Die entscheidende Frage lautet: Was braucht es eigentlich für ein gutes Bild? Wir haben darum unter anderem angefangen, mit der Beleuchtung der Einheit zu experimentieren, und dabei schnell gemerkt, dass in der Ausleuchtung ein grosses Optimierungspotenzial steckt. Aber auch dieser Ansatz führte nicht geradewegs zum Ziel. Zum einen musste das ideale Ausleuchten sämtlicher Winkel der Spitzen-Racks mit mehreren diffus leuchtenden Panels experimentell erarbeitet werden. Zum anderen waren für die Bildanalyse viele kleine Prüfskripts notwendig, die verschiedene Eigenschaften wie Farbe, Helligkeit oder Sättigung modular für jede Spitzen-Position prüfen, um dann analog einer Prüfsumme zu einem robusten Gesamtentscheid zu kommen. Um zu verhindern, dass die zu übermittelnden Datenmengen explodieren, musste die modulare Überprüfung der verschiedenen Kriterien zudem auf der Kamera selbst erfolgen.

Was bringt diese Lösung dem Anwender des Geräts?

Die Laborautomationsgeräte werden immer komplexer, weil laufend neue Funktionalitäten integriert werden. Damit steigt auch der Aufwand, der betrieben werden muss, um sicherzustellen, dass alle Proben, Reagenzien und Verbrauchsmaterialien richtig

eingefüllt wurden. Fehler können hier praktisch keine toleriert werden, weil sie zu falschen Analyseergebnissen führen. In der Praxis nehmen darum die Prüfmethode immer mehr Zeit in Anspruch und werden so zu einem wichtigen Kostentreiber für die Gerätebetreiber. Unsere Lösung senkt die Zeit, die für das vollständige Überprüfen einer Befüllungseinheit benötigt wird, von rund 30 Minuten auf nur noch knapp eine Minute.

Was ist Ihrer Ansicht nach der entscheidende Faktor, um eine derart hocheffiziente Lösung zu finden und dann auch zur Produktreife entwickeln zu können?

Neben einem möglichst vielseitigen und tiefgehenden Technologie-Know-how ist vor allem das Verständnis der Laborprozesse entscheidend. Je genauer ein Ingenieur nicht nur den Ablauf von der Probenentnahme bis zur Resultatauswertung, sondern auch die chemischen und biologischen Reaktionen sowie die Messtechnik versteht, umso gezielter können die wichtigen Fragen gestellt werden. Dies veranschaulicht auch ein anderes Beispiel sehr gut. Damit das Beladen eines Analyseroboters mit den Probenröhrchen per Kamera zuverlässig überprüft werden konnte, musste nämlich zuerst die richtige Perspektive auf die Fragestellung gefunden werden.

War denn an Ihrer Perspektive etwas ungewöhnlich?

Wir sind nach einer genauen Analyse aller Randbedingungen zum Schluss gekommen, dass wir das Problem nicht einfach als Barcode-Erkennungstema angehen sollten, sondern als Tracking-Herausforderung. So konnten wir trotz der begrenzten Speicherkapazität der Kamera und den grossen Geschwindigkeitsunterschieden, mit denen die Proben in das System eingeschoben werden, die

2D-Codes sicher identifizieren und interpretieren. Unser System macht dabei anhand eines physikalischen Modells, das wir vom ganzen Vorgang erstellt haben, eine Vorhersage, wo ein Barcode im nächsten Bild auftauchen sollte. So merkt das System sofort, wenn sich die Geschwindigkeit ändert, und weil in jedem Bild mehrere Barcodes sichtbar sind, können verpasste Codes in einem Postprocessing-Verfahren zuverlässig in umliegenden Frames gefunden und interpretiert werden.

Wurde dieses Tracking-System von Grund auf neu entwickelt?

Vom Grundkonzept her gesehen nicht, aber wir haben eine anspruchsvolle spezifische Implementation gemacht. Mit derartigen Tracking-Technologien werden unter anderem die Flugzeugpositionen auf einem Flughafen mittels Radar verfolgt, um Kollisionen zu verhindern. In unserem konkreten Fall sind

dann aber zusätzliche Beschränkungen aufgetaucht. So nahm die Rechenbelastung der Kamera punktuell zu. Dadurch wurde jeweils die Modellannahme verletzt, dass die Bildrate konstant sei, und das Tracking funktionierte nicht mehr fehlerfrei. Dank unserem modellbasierten Designansatz reichte eine kleine Erweiterung des Vorhersagemodells, um dieses Problem schneller zu lösen, als der Kamerahersteller nur schon für die Ursachenfindung benötigt hätte. In vielen Projekten wäre ein derartiges Problem sogar zu einem kompletten Showstopper geworden. Wir ziehen bei unserer Herangehensweise aber immer in Betracht, dass Modellannahmen nicht zutreffen können, und machen uns Gedanken über Alternativen. Zusammen mit unserem tiefen Verständnis der Laborprozesse und einem vielfältigen Technologie-Know-how ermöglicht uns dieses systematische, modellbasierte Vorgehen, herausragende Engineering-Lösungen für die Herausforderungen unserer Kunden zu finden.





Den optimalen Übergang zur Mikrofluidik finden

Mikrofluidik ist der Schlüssel zu hohen Durchsatzraten und tiefen Verbrauchsmaterialkosten. Die grösste Hürde besteht häufig am Übergang zwischen den zwangsläufig im Makromassstab dimensionierten Reagenzien-Zuleitungen und den feinen Strukturen in den Flusszellen und Cartridges. Das Finden der optimalen Lösung erfordert nicht nur viel Erfahrung in unterschiedlichsten Anwendungen, sondern auch ein tiefes Verständnis der Molekularbiologie und der Laborprozesse, wie der Head of Engineering Technologies von HSE·AG, Hans-Jürgen Tiedtke, erklärt.

Herr Tiedtke, Sie entwickeln seit vielen Jahren Fluidiksysteme. Was ist die grösste Herausforderung bei heutigen Flusszellen im Mikroformat?

Die grösste Hürde stellt häufig nicht – wie man meinen könnte – die Konstruktion der kleinen Reaktionszellen dar. Die schwierigsten Probleme entstehen am Übergang zwischen den im grossen Massstab zur Verfügung gestellten Reagenzien und den extrem kleinvolumigen Reaktionszellen. Die Flüssigkeiten müssen im Extremfall aus einem Millilitergefäss entnommen und in Volumen von wenigen Mikrolitern überführt werden. Durch die Verengung der Durchmesser der Flüssigkeitskanäle steigt beispielsweise entweder der Druck stark an, oder die Flussrate wird massiv verlangsamt.

Was sind denn die wirtschaftlich wichtigsten Randbedingungen, die die Lösungsfindung beeinflussen?

Die wichtigsten Faktoren für die Anwender von Automationslösungen sind die Zeit und der Reagenzien-Verbrauch. So kann auf der einen Seite das Spülen durch sehr kleine Kanäle viel Zeit in Anspruch nehmen und damit den Probendurchsatz des Geräts senken. Auf der anderen Seite steht der Preis der Reagenzien, der teilweise sehr hoch ist. Häufig ist es deshalb zentral, die Zuleitungen möglichst kurz und die Spülvolumen möglichst klein zu halten.

Sie haben dafür sehr unterschiedliche Lösungen gefunden oder analysiert, von der Nutzung der Geometrie und von Kapillarkräften über Miniventile bis hin zu fein gebohrten und gefrästen Kunststoff-Manifolds (siehe «Anwendungen und Lösungsbeispiele aus der Mikrofluidik»). Welche Kriterien entscheiden, welche Lösung im Einzelfall die beste ist?

Der Ursprung ist immer die Anwendung. Je besser die Lösung auf die spezifische Anwendung zugeschnitten ist, umso effizienter wird die Automatisierung. Als Ingenieur müssen Sie dafür möglichst genau verstehen, was der Zweck der Flusszelle sowie des ganzen Geräts im Laborkontext ist. Dafür reicht es nicht, nur den Engineering-Part zu beherrschen. Es braucht auch ein tiefes Verständnis der Molekularbiologie, die in den Reaktionszellen abläuft, sowie der ganzen Laborprozesse.

Wie und wo haben Sie sich als ausgebildeter Elektrotechnik-Ingenieur diese Kenntnisse angeeignet?

Ich hatte bereits in meiner Diplomarbeit an einem hydrodynamischen Testsystem für künstliche Herzklappen gearbeitet, und seit ich 2011 zu QIAGEN und damit zum Ursprungsteam der heutigen HSE·AG gestossen bin, gehören fluidische Systeme quasi zu meinem Alltag. In der Zwischenzeit habe ich unzählige unterschiedliche Anwendungen entwickelt. Das Know-how wächst mit jedem neuen Projekt. Das gilt speziell auch für das Verständnis der Molekularbiologie, die in den Geräten abläuft.

Kann sich jeder Ingenieur dieses Life Sciences-Domänenwissen aneignen?

Mit der Zeit kann man sicher selbst viele biologischen und chemischen Kenntnisse erwerben. Bei HSE-AG kommt aber noch eine Besonderheit dazu, die über das persönliche Erfahrungslernen hinausgeht. Wir sind nicht nur Ingenieure, sondern arbeiten in multidisziplinären Teams zusammen. So kann ich auch ganz direkt vom Wissen und vom Erfahrungsschatz meiner Biologie- und Biochemie-Kolleginnen und -Kollegen profitieren – und sie umgekehrt von meinem Engineering-Know-how.

Was für einen Einfluss hat denn diese multidisziplinäre Zusammensetzung der Entwicklungsteams auf die Projektergebnisse?

Die Rechnung ist einfach: Je mehr Erfahrung aus unterschiedlichen Disziplinen und mit unterschiedlichen Systemen vorhanden ist, desto mehr konzeptionelle Möglichkeiten stehen bei der Lösungsfindung zur Verfügung. Und auch viele Fallstricke auf dem Weg zum produktiven Gerät sind dann schon bekannt. Unter dem Strich finden wir gemeinsam aber nicht nur effizientere Lösungen, die die Marktbedürfnisse besser treffen. Dank unserer vielfältigen Erfahrung wissen wir auch, worauf es bei der Entwicklung ankommt, damit ein Gerät möglichst kostengünstig hergestellt und betrieben werden kann.



Anwendungen und Lösungsbeispiele aus der Mikrofluidik

VENTIL SO NAHE WIE MÖGLICH AN DEN ZELLEN-ANSCHLÜSSEN

Eine Flusszelle, die zum Wirkstoff-Screening eingesetzt wird, muss für die Befüll- und Spülvorgänge mit insgesamt 16 fluidischen Anschlüssen verbunden werden. Die Zuleitungen bestehen aus herkömmlichen Schläuchen mit kleinen Durchmessern, die die Reagenzien aus Vorratsgefäßen mit Volumen von bis zu einem Liter entnehmen. Die Flusszelle wurde so konstruiert, dass die Anschlüsse während dem Analyseprozess permanent verbunden bleiben. Um die Reagenzien in der Flusszelle möglichst schnell auszutauschen, musste ein Weg gefunden werden, die 16 Schläuche auf engstem Raum mit der Flusszelle zu verbinden und möglichst nahe an der Zelle Ventile zu platzieren, die die verschiedenen Reagenzien-Leitungen öffnen und schliessen. Dafür wurde ein spezieller Adapterkopf konstruiert, der sich präzise auf die Zelle setzen lässt und alle Schläuche integriert.

GEOMETRIE FÜR DEN FLÜSSIGKEITSTRANSPORT NUTZEN

Zur Bestimmung der DNA-Konzentration in einem Spektrometer wurde eine Flusszelle so konstruiert, dass sich die Flüssigkeiten mithilfe des Kapillareffekts von einem Einfülltrichter aus automatisch durch die Kanäle in die Messzelle bewegen. Sobald die Messzelle gefüllt ist, wird der Kanal breiter und der Kapillareffekt bricht ab. In diesem Moment ist dann auch der Trichter vollständig geleert, sodass nur noch am dünnen Kapillarquerschnitt eine minimale Verdampfung möglich ist. Mit dieser intelligenten Zellengeometrie gelang es nicht nur, die genaue Dosierung der Proben elegant zu lösen. Gleichzeitig konnte auch der Probenverbrauch minimiert werden.

ÖL-WASSER-OBERFLÄCHEN-EFFEKTE SORGEN FÜR TAUSEND PCR-REAKTIONEN

Um automatisch eine möglichst grosse Zahl von wässrigen Tröpfchen zu erzeugen, in denen parallel PCR-Reaktionen ablaufen können, wurden Oberflächeneffekte zwischen Öl und Wasser genutzt. Die wässrige Lösung mit allen Reagenzien für die PCR-Reaktion wird dabei mit Druck in den Hohlraum zwischen einem Ölfilm und einer Membran gepresst. Es entstehen rund tausend gleich grosse Tröpfchen, in denen danach parallel die PCR-Reaktion durchgeführt wird. Positive Resultate werden durch Fluoreszenzmarker sichtbar. Wird die Anfangskonzentration geschickt gewählt, lässt sich anhand der positiv aufleuchtenden Tröpfchen beispielsweise die genaue Virenkonzentration in einer Probe bestimmen.

DIE FLUSSZELLE ZWISCHEN ANSCHLUSS-NESTERN BEWEGEN

Eine Möglichkeit, um einen Reagenzienwechsel möglichst effizient zu gestalten, sind verschiedene Anschluss-Nester, zwischen denen die Mikroflusszelle hin- und herbewegt wird. Diese Methode wurde in einem Next-Generation-Sequencing-Gerät gewählt. Der grosse Vorteil: Es gehen praktisch keine teuren Reagenzien verloren. Der Nachteil: Es entsteht bei jedem Wechsel ein kleines Luftbläschen, das herausgespült werden muss.

EINZELNE ZELLEN DURCH ELEKTROMAGNETISCHES KLOPFEN PLATZIEREN

Die Schwerkraft und einen elektromagnetischen Klopfmechanismus nutzt ein Fluidik-System, mit dem sich einzelne Zellen separieren und in Mikrotiterplatten platzieren lassen. Der Kanal, durch den die Zellsuspensionen eingefüllt werden, verjüngt sich in einen engen, unten offenen Siliziumkanal. Durch ein elektromagnetisch ausgelöstes Klopfen auf eine Siliziummembran lassen sich am Ausgang immer gleich grosse Tropfen erzeugen. Über eine Kamera können dann Tropfen, die eine, mehrere oder keine Zellen enthalten, automatisch unterschieden und entsprechend platziert werden.

MIT EINEM VENTIL ZUR KOMPLEXEN SAMPLE-TO-RESULT-CARTRIDGE

Um vollständige Sample-to-Result-PCR-Reaktionen inklusive DNA-Aufreinigung und -Konzentration in einer Cartridge durchführen zu können, sollte ein Ventil entwickelt werden, das einen gezielten Flüssigkeitswechsel möglich macht. Die Lösung bestand in einem kleinen Gummiteil, das sich durch gezielte Kraft über einen Miniaturstößel schliessen und öffnen lässt. Die zweite Herausforderung bestand in den grossen Probenvolumen, die für die Analyse aufkonzentriert werden mussten. Um sie direkt über einen Pipettier-Roboter einfüllen zu können, wurde ein Trichter so konstruiert, dass er sich mittels Druck durch die Pipettenspitze luftdicht verschliessen lässt. Die Probe kann so einfach eingespritzt werden.

MANIFOLD MACHT WEGE UND SPÜLZEITEN KURZ

Die Anzahl Bakterien in einer Flüssigkeit lässt sich über die Veränderung der elektrischen Impedanz in einem Messkanal genau bestimmen. Dafür muss aber die Probenflüssigkeit durch einen nur 15 Mikrometer dünnen Messkanal gepresst werden. Selbst bei hohen Drücken erreicht man hier nur Flussraten von 30 ul/min. Um die Zeit für eine Reinigung des Systems vor der nächsten Messung zu minimieren, müssen die Zuleitungen zur Flowcell unbedingt so kurz wie möglich gehalten werden und einen kleinen Innendurchmesser haben. Dank einem sogenannten Manifold konnten die in den Zuleitungen zusätzlich nötigen Flüssigkeitsmengen auf wenige Mikroliter beschränkt werden. Die selbst nur 500 Mikrometer dicken Kanäle wurden dafür in zwei Kunststoffplatten gefräst und gebohrt, die dann zum funktionsfähigen Manifold-Kanalsystem über einen Bonding-Prozess verbunden wurden.

Facts & Figures zum Geschäftsjahr 2020

HSE-AG konnte im Jahr 2020 die Kundenbasis ein weiteres Mal erheblich erweitern und den Umsatz mit Neukunden um 63 Prozent steigern. Das Geschäftsergebnis wurde jedoch durch die Corona-Pandemie belastet. Insbesondere der Absatz von OEM-Produkten brach stark ein und erholte sich erst gegen Ende Jahr wieder langsam. Zudem verzögerte sich der Start mehrerer Entwicklungsprojekte, und auch die Akquisition war erschwert.

Die wichtigsten Kennzahlen

Im Jahr 2020 erreichte HSE-AG einen Umsatz von **MCHF 10,873**, was einer Reduktion von 12 Prozent gegenüber dem Vorjahr entspricht. Es resultierte ein EBIT von **CHF 368'732** (2019: 658'532).

Dieses Geschäftsergebnis führte zu den folgenden Kennzahlen:

35,55

Vorjahr: 13,59
**Bewertung der
Partizipationsscheine**

113

Vorjahr: 47
Liquiditätsfaktor 1

32 %

Vorjahr: 28 %
Eigenfinanzierungsgrad

Gewinnverwendung

		2020	2019
Bilanzgewinn, anfangs Geschäftsperiode	CHF	1'221'749.57	715'831.56
Jahresgewinn	CHF	287'768.87	505'918.01
Verfügbarer Bilanzgewinn	CHF	1'509'518.44	1'221'749.57

Der Verwaltungsrat beantragt der Generalversammlung, den Gewinn folgendermassen zu verwenden:

		2020	2019
Ausrichtung einer Dividende von	CHF	0	0
Zuweisung an die gesetzlichen Reserven	CHF	0	0
Zuweisung an die freien Reserven	CHF	0	0
Vortrag auf neue Rechnung	CHF	1'509'518.44	1'221'749.57
Verfügbarer Bilanzgewinn	CHF	1'509'518.44	1'221'749.57

Revision der Jahresrechnung

Die Jahresrechnung der Hombrechtikon Systems Engineering AG für das den Zeitraum vom 1. Januar 2020 bis 31. Dezember 2020 umfassende Geschäftsjahr 2020 wurde per 19.4.2021 von der Treucontrol AG als externe Revisionsstelle nach dem Schweizer Standard zur Eingeschränkten Revision geprüft.

Risikobewertung

HSE-AG hat bereits im ersten Jahr des Bestehens ein Qualitätsmanagementsystem nach ISO 13485:2016 zur Entwicklung von IVD-Systemen (In-vitro-Diagnostik) aufgebaut. Dieses wurde im November 2020 ein weiteres Mal erfolgreich rezertifiziert. Integraler Bestandteil des Systems ist ein Risikomanagement. Um



sowohl Risiken als auch Chancen frühzeitig erkennen zu können, überprüft HSE-AG regelmässig interne und externe Faktoren im gesamten Unternehmensumfeld. Basis dieser Überprüfung sind die für den Abschluss nach Schweizer Obligationenrecht ermittelten Finanzdaten sowie die Risikofinanzzahlen gemäss den regulatorischen Anforderungen.

Mitarbeitenden-Kompetenzen

HSE-AG verfügt über eine aussergewöhnliche Know-how-Breite und -Tiefe. Die Mitarbeitenden stammen aus **10 verschiedenen Ländern**. Ihre Kompetenzen decken das gesamte Spektrum der Technologie- und Projektumsetzungsanforderungen im Bereich der Entwicklung von Molekularbiologie-basierten Life Sciences- und Diagnostiklösungen ab. Sie sind in Kombination mit der langjährigen Erfahrung die Basis, auf der sich HSE-AG entscheidende Wettbewerbsvorteile erarbeiten kann.

Mitarbeitenden-Entwicklung

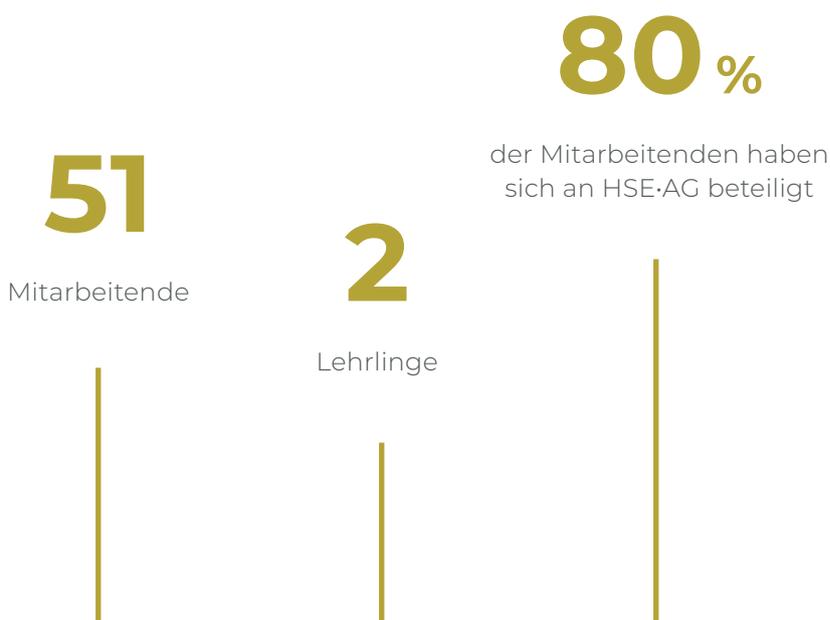
Der Personalbestand wurde im Jahr 2020 von 56 auf **51 Mitarbeitende** reduziert. Zusätzlich zu den 51 Mitarbeitenden bilden wir zwei Lehrlinge (ein KV-Lehrling und ein IMS-Praktikant) aus, was eine Lehrstellenquote von rund **3,9 Prozent** ergibt.

Die Fluktuationsrate blieb auch im Jahr 2020 unter 10 Prozent. Sie liegt damit in einem branchenüblichen Rahmen. Die Tatsache, dass im Berichtsjahr alle offenen Stellen besetzt werden konnten, zeigt, dass HSE-AG im hart umkämpften internationalen Arbeitsmarkt für hochqualifizierte Fachkräfte gut positioniert ist.

Mitarbeitenden-Beteiligungsprogramm

Ein wichtiger Grundpfeiler für den langfristigen Geschäftserfolg von HSE-AG ist das mit dem Abschluss des ersten Geschäftsjahres gestartete Mitarbeitenden-Beteiligungsprogramm. Über dieses können ausgewählte Mitarbeitende Partizipationsscheine erwerben. Deren Wert ist stark an den Unternehmenserfolg gekoppelt. Der Zweck, die detaillierten Teilnahmebedingungen und die Wertberechnung der Mitarbeitenden-Beteiligung sind in einem Reglement festgehalten.

Per Ende des Geschäftsjahrs entspricht der Wert der Partizipationsscheine dem Faktor 35,55 (2019: Faktor 13,59) des ursprünglich festgesetzten Nominalwerts von CHF 0.01. Im Jahr 2021 werden die Mitarbeitenden weitere Partizipationsscheine erwerben können. Bisher haben sich rund 80 Prozent der bei HSE-AG Beschäftigten am Unternehmen beteiligt. Dieser hohe Anteil zeigt, dass auch die Mitarbeitenden ein grosses Vertrauen in die Nachhaltigkeit des Geschäftsmodells von HSE-AG haben.





«Wir haben mit HSE-AG einen Partner, der autonom komplexe und interdisziplinäre Ingenieursfragestellungen für uns löst. Bedarfsabhängig sind Konzepte, Funktionsmuster oder serienreife Konstruktionen im Angebotsspektrum.»

Jens Höhndorf,
R&D Manager Bruker Daltonics

LUDWIG MARTINA TOBIAS NICHOLAS ANTONIO JEAN
SEAMUS JAMES JÖRG CATHARINA MIHA DIRK JAKOB
INGO MATTHIAS JAN ROB REMI TRISTAN ISAAC PAOLO
MARIJA RON FRAUKE HIAM ALEXIS HANS CHRISTIAN
SEAMUS KARL GERALD MEI MOHAMMAD MARIO JOHN
INGRID MARC-ANDRÉ THOMAS JOHN BEAT CHRISTIAN
ANTOINE CLEMENT MICHAEL AXEL CLAUDIA ANDREA
UTE ASTRID FRANCESCO ANDRES RÉMY ALEXANDER
SAMUEL WILLEM RENÉ JÖRG RAINER CLAUDIO MARCO
WINFRIED BRUNO DANIEL FABIENNE ADAM MYRIAM
VASYL RETO CLÉMENCE MARCO SEBASTIAN MICHAEL
MEINHARD ANGELA HELGE WENDY OSKAR ALASTAIR
STEVE CHRISTINA JEFF WOLFGANG GERHARD BORIS
METEHAN HARALD LINE MAGDALENA HANS THORSTEN
NICOLE FREDEKE CARLOS KATARZYNA ALESSANDRO
MEVLAN PETER MARIUSZ BARBARA MARCEL JOACHIM
MARTIN HEIKO LAWRENCE JENNY MORITZ JAN-PETER
BERND JANINA HENRY PAUL KENNETH SAMUEL FELIX
DIVYA SUBHO RAIMUND CARLOS CLAUDIO KARSTEN
SANDRA MARTA ONDREJ RAMA NICOLAS HELEN BRAD
PETER BIRGIT DIANA MATTHEW MICHAEL ANNA UWE
ALLISON IVO CHRIS WOLFGANG IRIS RICARD DANIEL
EVA RICCARDO MARK TONI IZABELA DEREK BENEDIKT
ELMAR SACHIN WOJCIECH STEPHAN FABIAN SABINE
GIAN-ANDREA THIERRY ROGER NICOLE MATTHIAS QUI
CAROLA KLAUS JONATHAN AARON JENNIFER DAVID
DEBORA MARKUS ANDREA FREDEKE GINTAS FABIAN
JULIA RAFAEL TOMMY CAROLINE KEN DONNA SIMONE
DENIS GARY MASAE JAN IULIA ANDI BARTHOLD HANS
ROLAND HADY ACHIM NARENDRA VAHÉ HANS-ANTON
ANDREAS CHRISTOPHER ANDRÉ LARS ALBAN OLIVER

PASCAL MIKE STEVE FRANK MANUEL MANUELA ANN
ALMA URS LENA UDO ANGELA REINER JONAS MEIKE
MARTIN KONSTANTIN SUBHO BETTINA MARTA AXEL
ALEXANDER ERNST MANUEL RAHEL FABIAN HENNA
JANE MARGARET LINUS GIULIANO STEPHANIE BRIAN
ROBERT ROGER KAI FINOLA ANDREAS SIMON PATRICK
MARKUS CHRISTOPH KATJA SANDRO DIETRICH MICHA
JEKYLL MOHAMED KASPAR PRAHLAD TAMAR ANTON
MATTEO PIT MARC ROLAND SIMONA MARIANA METIN
ULF HILKE TZU-HSIANG NILS NIKLAS ATTILO JOACHIM
NEIL RUSSELL FRANZ GEORG WULFF ANDREAS KATRIN
MAGNUS ULRICH PEDRO FREDRIK ADRIAN MIRJANA
STEPHEN RUEDI SUSANNE MANFREDO DANKE GERARD
HARALD DENNIS TOBIAS MARTINA RALPH FABIEN
JANET GARWIN FABIO KLAUS RENÉ JENS GARY NIK
DIK SARAH JANINA HANS-JÜRGEN DIRK PETRA DORIS
NICOLAS LUKAS ARMIN STEPHAN SEBASTIAN ROHAN
JOO SIANG TIM AI BEN KERSTIN ALEXANDRA MARION
DANIEL JACKIE URS PHILIPP KEITH ÉTIENNE ERGÜN
PATRICK JODIE KIM TANJA JAKUB CLÉMENT BARRY
PEER REGINA LAURENT JERZY CHEUK FAN YOLANDA
NACHIKET REMZO SERGE RICHARD MATHIAS RAFAEL
BASTIAN FABIO JÜRGEN SELMA MARIO HANS PETER
PHILIPP IGOR JEFF RUTH SASCHA SEAN ANNEMARIE
RÓISÍN BOON CHIM WILLIAM KAROLINA MARIUS SUZY
HANSUELI ANJA CAROLINE PATRIZIA MARKO THOMAS
STEFAN SVEN BRUNO LAURA PATRICIA JULIE DAVID
JASON THOMAS DIMITRI BRIGITTE JAN-MARC STEFAN
MADSEN ACHIM WEN ANDRES TZU-LUN RALPH KAI
JOSE SANDRA ANDREW LAURA BENJAMIN SERGIO
MIHAI ALESSANDRO SASA JING ALEX FLORIAN FRANK

Kontakt



Hombrechtikon Systems Engineering AG

Garstligweg 6
8634 Hombrechtikon
Schweiz
www.hseag.com
info@hseag.com

Geschäftsstelle Nordamerika

Boston, MA
USA

Impressum

Herausgeber

Hombrechtikon Systems Engineering AG,
Hombrechtikon, Schweiz

Konzept / Design / Fotografie

Detail AG, Zürich

Redaktion / Text

inhalte.ch GmbH, Zürich

Druck

DAZ Druckerei Albisrieden AG, Zürich

Sprachen

Deutsch, Englisch

Der Geschäftsbericht der Hombrechtikon Systems Engineering AG 2020 umfasst das Geschäftsjahr vom 1.1.2020 bis 31.12.2020.

In allen Beiträgen sind sinngemäss immer Personen jeden Geschlechts gemeint.

