

A year in clinical bioinformatics

Helena Seth-Smith, PhD

October 2018



"...the application of next generation sequencing to clinical samples in order to recover information of clinical relevance"

Ruppé Microb Infect 2018





Meeting report

Messages from the first International Conference on Clinical Metagenomics (ICCMg)

Etienne Ruppé^{a,*}, Gilbert Greub^b, Jacques Schrenzel^{a,c}



Fig. 2. Pictures from the conference.

C: Aerial view of the attendance.



ICCMg

CMI

Volume 24

AND INFECTION

Number

- Quality
- Speed
- Applica

Commu





17025 n S ovel pathogens outbreak control

April 2018

University Hospital Basel

Clinical microbiology and NGS: Quality

- ISO accreditation
 - wet and dry lab SOPs
 - quality management system
- Validation
 - improvements: maintaining validity
- Backwards compatibility
- Reference material
- External Quality Assessment
- Pipelines:
 - commercial vs open source
 - variant calling



ISO 17025

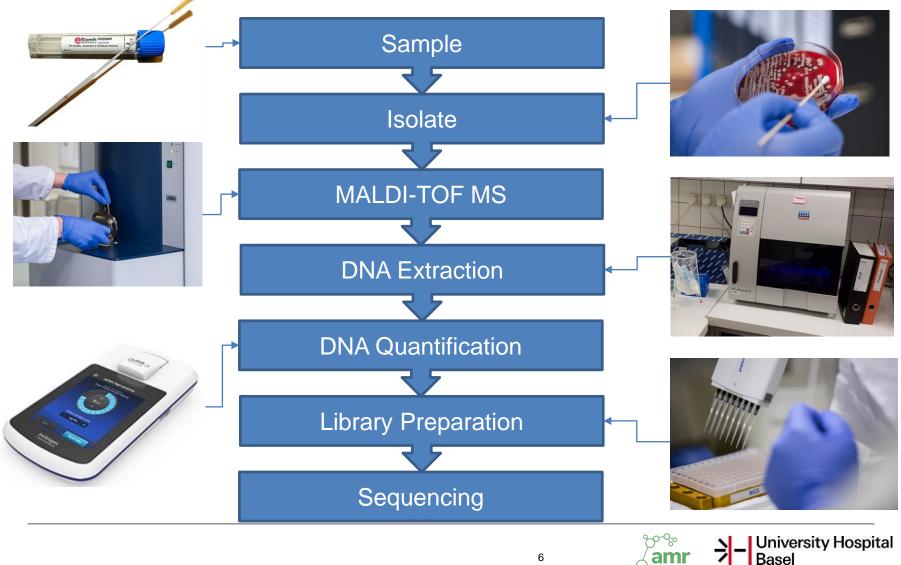
Technically competent to produce accurate and reliable data

Gargis *J Clin Microbiol* 2016 Rossen *Clin Microbiol Infect* 2018 Balloux *Trends Microbiol* 2018



University Hospital Basel

NGS workflow at Basel



Sequencing platforms



4-24 samples per run



24-96 samples per run

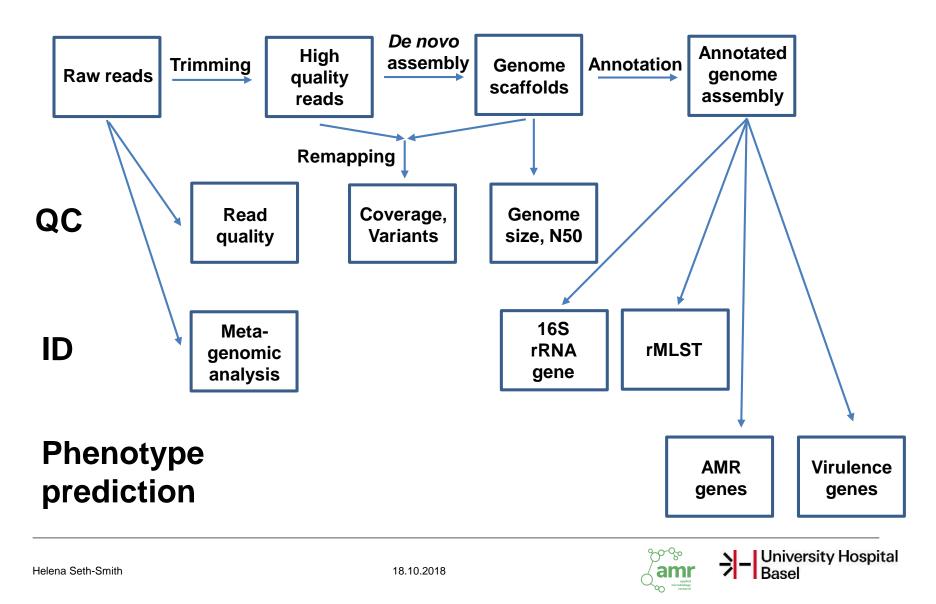


long reads





QC pipeline at Basel



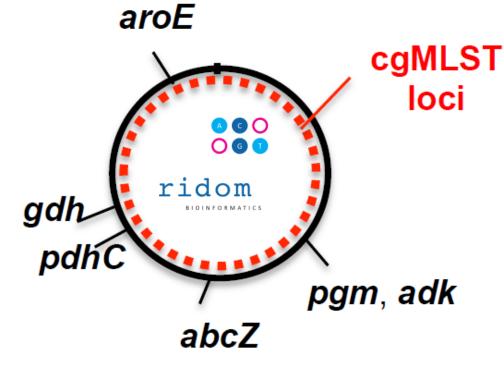
Clinical microbiology and NGS: Applications

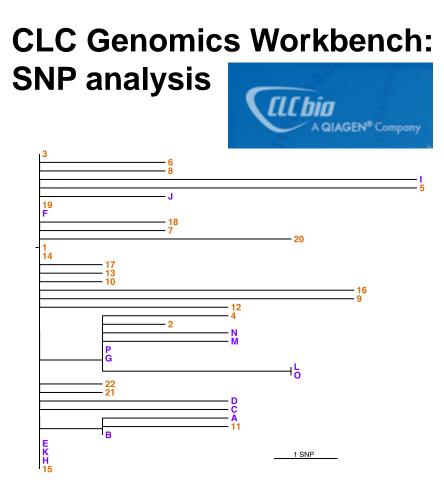
Species identification

- Factor identification
 - resistance determinants
 - virulence determinants
- Outbreak and transmission analysis
 - typing: highest discrimination
 - Infection control and epidemiology

Analysis software

Ridom SeqSphere: cgMLST typing



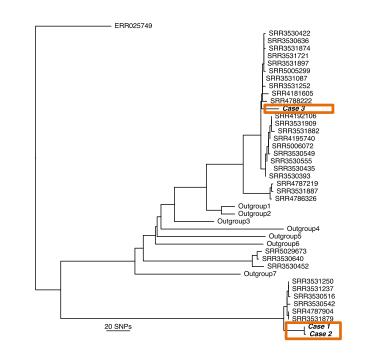


Seth-Smith EID submitted



Public health: Shigella sonnei as an STI

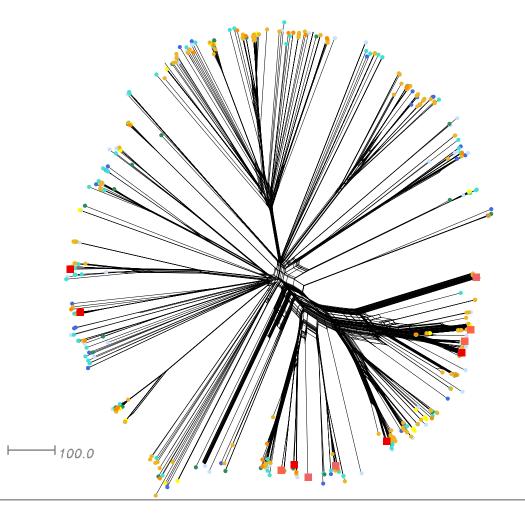
- First cases in Switzerland
- Case histories underpinned by genomic analysis
- Higher antimicrobial resistance (azithromycin, quinoline)
- Related to known MSM associated clades
- Carry pKSR100 with macrolide resistance determinants

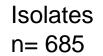


Hinic Swiss Med Weekly 2018

Public health: Campylobacter in Basel

Identifying foodborne sources by hierarchical genomic analysis





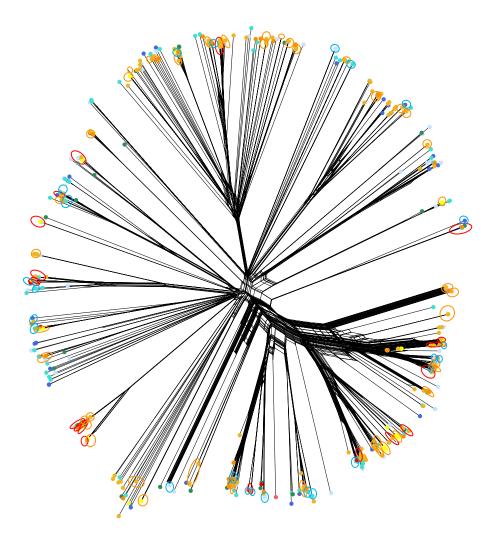
- Stool isolates 2015
- Stool isolates 2016
- Stool isolates 2017
- Stool isolates 2018
- Blood isolates 2015
- Blood isolates 2016
- Blood isolates 2017
- Blood isolates 2018
- Chicken meat isolates 2015
- Chicken meat isolates 2016
- Chicken meat isolates 2017
- Chicken meat isolates 2018

Seth-Smith et al in preparation



- University Hospital Basel

Public health: Campylobacter in Basel



Transmission cluster n= 20 Patient only cluster n= 26

Chicken only cluster n= 47

- Stool isolates 2015
- Stool isolates 2016
- Stool isolates 2017
- Stool isolates 2018
- Blood isolates 2015
- Blood isolates 2016
- Blood isolates 2017
- Blood isolates 2018
- Chicken meat isolates 2015
- Chicken meat isolates 2016
- Chicken meat isolates 2017
- Chicken meat isolates 2018

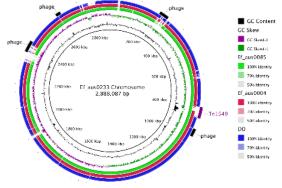
Seth-Smith et al in preparation



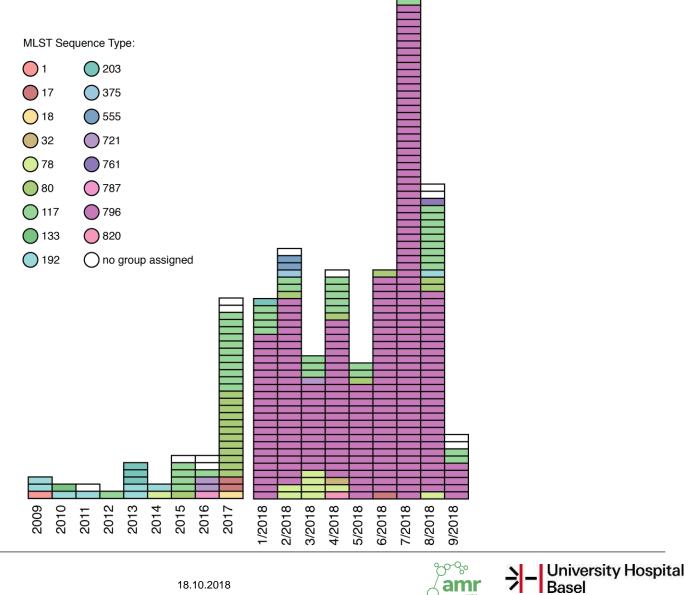
- University Hospital Basel

Outbreaks: Vancomycin Resistant Enterococci (VRE)

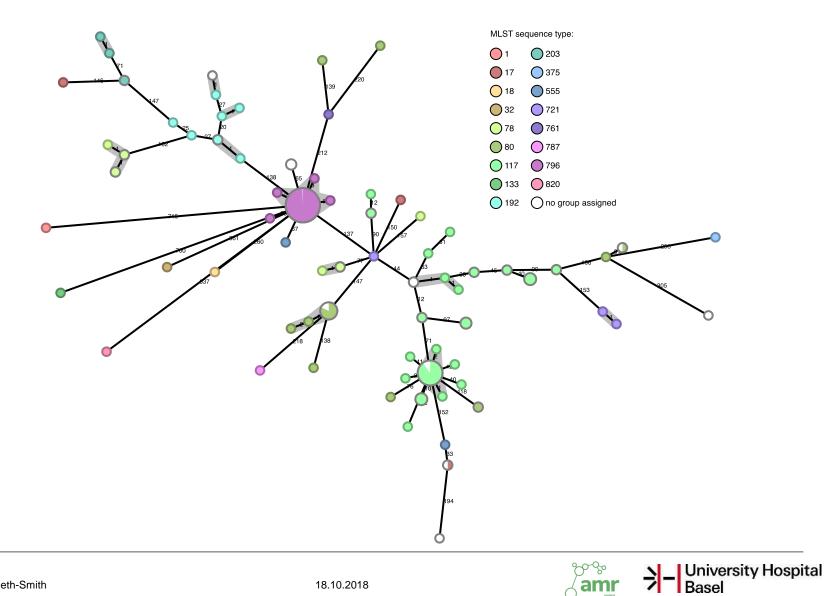
- Leading multidrug resistant hospital pathogen
- >400 VREs sequenced
- Ridom SeqSphere: MLST (n=7) and cgMLST (n=1423) loci
- Within clusters, CLC Genomics Workbench: SNP trees
- Highly virulent ST796, Australia (2011)
- Bern outbreak Dec-Apr (n=76)
 - Wassilew, *Eurosurveillance,* 2018
- Dec-Oct, n=241 patients

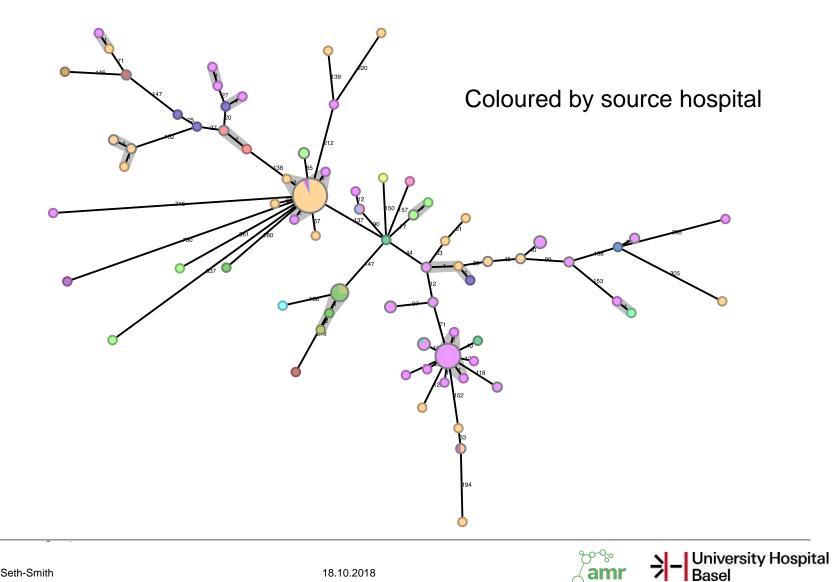


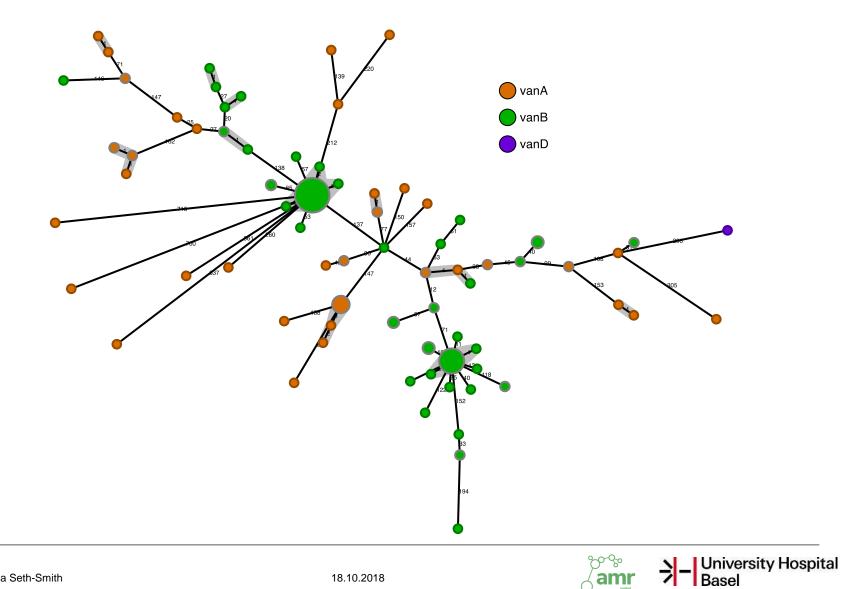
Buultjens PeerJ 2017



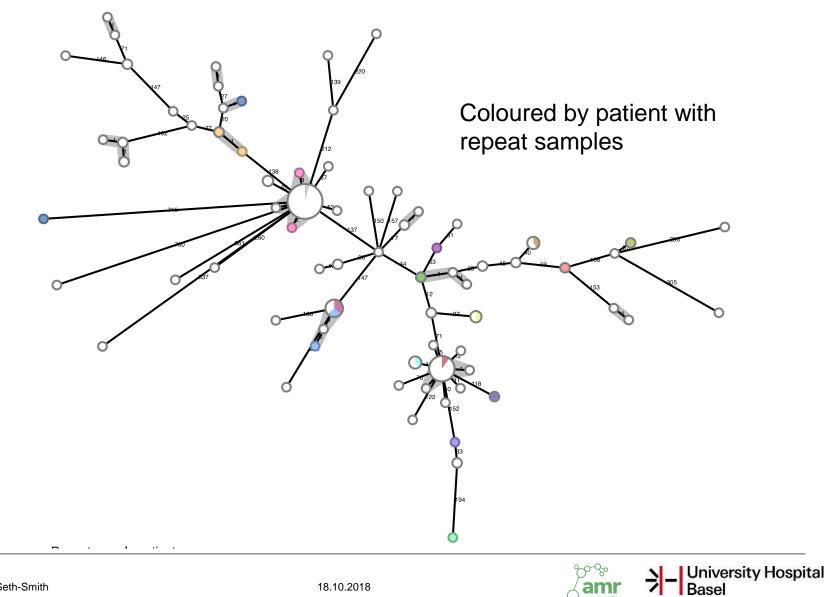
20% amr

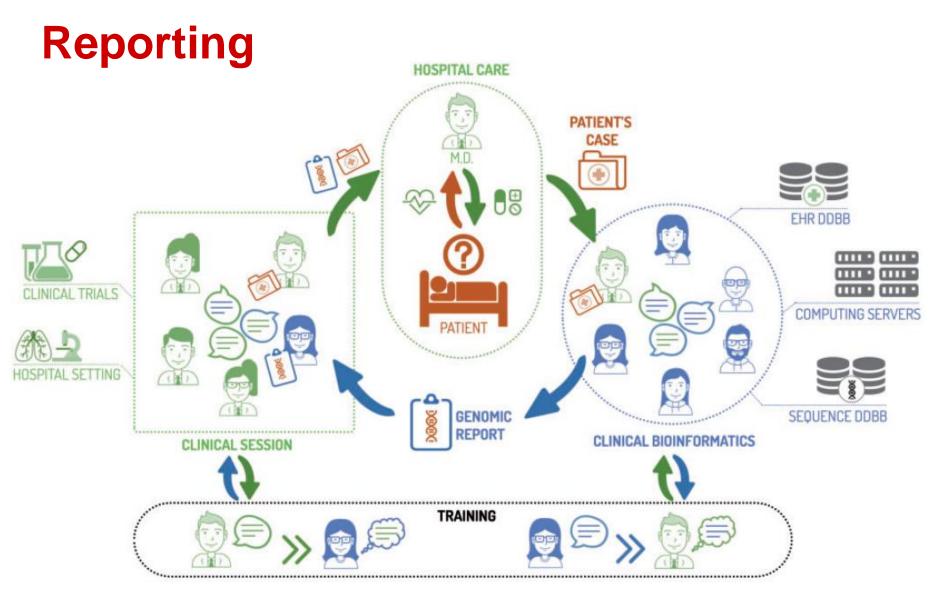






a





Gómez-López Brief Bioinf 2017

University Hospital Basel

Reporting

Molekulare Typisierung mittels Genom-Sequenzierung (WGS)

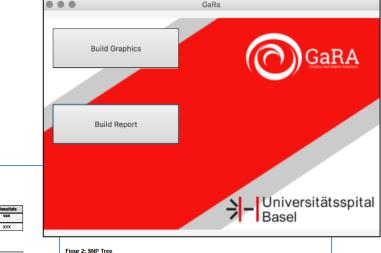
Das Isolat von XXX ist ein STXXX. Es ist steht in Zusammenhang mit bisherig typisierten

Die core genome MLST (cgMLST) Grafik zeigt die Verwandtschaftsverhältnisse der Isolate

Seite 1 von 3

- Universitätsspital Basel Labormedizin Klinische Mikrobiologie





Bereits typisierte Isolate

Neu typisierte Isolate

Labor-Num

XXXXXXX-18

Isolat Informatio

Patient

XXX

Geburtsdatum

Isolat Informationen					Bioinformatische Resultate	
Labor-Nummer	Patient	Geburtsdatum	Externe Nummer	lsolat Datum	ST	van
XXXXXXX-18	XXX	XX.XX.XXXX	XXX	XX.XX.XXXX	XXX	XXX
XXXXXXX-18	XXX	XX.XX.XXXX	XXX	XXXXXXXXXXXXXX	XXX	XXX
XXXXXXXX-18	XXX	XX.XX.XXXXX	XXX	XXXXXXXXXXXXX	XXX	XXX
XXXXXXXX-18	XXX	XX.XX.XXXXX	XXX	XXXXXXXXXXXX	XXX	XXX
XXXXXXX-18	XXX	XX.XX.XXXX	XXX	XX.XX.XXXX	XXX	XXX

Externe lsolat Datum

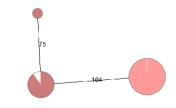
ST

XXX

Berner



Figur 1: Minimal Spanning Tree von der Core Genome Multi Locus Sequencing Typing Analyse (cgMLST)



Figur: Die core genome MLST (cgMLST) Methodik vergleicht alle gemeinsamen Gene (Kerngenom) der sequenzierten Isolate. Dabei wird untersucht, wie viele unterschiedliche Allele die einzelnen Isolate im Kerngenom im Vergleich haben. Je kleiner diese Anzahl ist, desto näher sind die Isolate miteinander verwandt. Insgesamt werden mehr als 1400 Gene in den Vergleich eingeschlossen. Dadurch entsteht eine sehr hohe Auflösung für die Typisierung einzelner Bakterien. Die cgMLST wird als Minimal Spanning Tree dargestellt. Die Nummem zwischen den Isolaten geben an, wie viele unterschiedliche Allele die Isolate voneinander haben. Die Farbe der Punkte entspricht dem «Sequence Type» des Isolats.



Empfänger Dr XXX XXXstrasse XX

CH-XXXX

XX. XXX 2018

Interpretation

auf.

Zusammenfassung

Ein XXX Isolate wurden mittels WGS typisiert.

Isolaten aus unserer Datenbank - es ist Teil eines Ausbruches.

Die Isolate von XXX ist ein STXXX und trägt ein XXX Gen.

Signature

PD Dr. med. Dr. phil. XXX, FAMH Abteilungsleiter Klinische Mikrobio Universitätsspital Basel Petersgraben 4 4031 Basel Phone: +41 61 XXX XX XX Secretary: +41 61 XXX XX XX

Typisierungsbericht WGS



Typisierungsbericht WGS	Seite 2 von 3	XX. XXX 2018	

Crisan Peer J 2017

Helena Seth-Smith

akkreditiert. Die Sequenzierungen und Analyse aller Samples haben die internen uuglitätsstandards erreicht. Weitere technische Details zur Qualitätssicherung können bei Bedarf im Labor nachgefragt werden.

XXXXXX,XXX, XX.XX.XXXX

XXXXXX XXX, XX, XX, XX, XXXX

xxxxxx xxx xxxx xxxx

- XXXXXX_USB

Für weitere Hintergrundinformationen ist folgende Publikation zu empfehlen:

250 SN =s

einer Serie von Single Nucleotide Polymorphismus (SNP) Phylogenien Die Analyse wurde mit der CLC genomics workbench (v10.1.1) durchgeführt. Ein zusätzliches, nicht assoziiertes Isolat wurde hinzugefügt und im gleichen Kontext analysiert.

Das in der Analyse verwendete Referenzgenom ist fett markiert

Qualitätssicherung und Durchführung

Die Analyse vergleicht alle Basenpaar Unterschiede zwischen den Isolaten, und resultiert in

Die Genom-Sequenzierung (WGS) wurde mit Hilfe eines MiSeq oder NextSeq 500 Illumina Sequenziergerätes durchgeführt. Die Resultate wurden mit Ridom SeqSphere (v4.1.9)

Sowohl die Sequenzierung als auch die Datenanalyse sind nach der ISO/IEC 17025 Norm

A Cross-Sectional Study of Colonization Rates with Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) and Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae in Four Swiss Refugee Centres. Piso RJ, Käch R, Pop R, Zillig D, Schibli U, Bassetti S, Meinel D, Egli A. PLoS One. 2017 Jan 13;12(1):e0170251. doi: 10.1371 /journal.pone.0170251. eCollection 2017

Technische Auskunft

analysiert.

	Dr. phil. Helena Seth-Smith Bioinformatikerin, Klinische Mikrobiologie Universitätsspital Basel +41 61 325 54 66 helena.seth-smith@usb.ch	Dr. phil. Daniel Wüthrich Bioinformatiker, Klinische Mikrobiologie Universitätsspital Basel +41 61 328 56 30 daniel.wuethrich@usb.ch
--	---	--

Seite 3 von 3

Typisierungsbericht WGS

- XX. XXX 2018



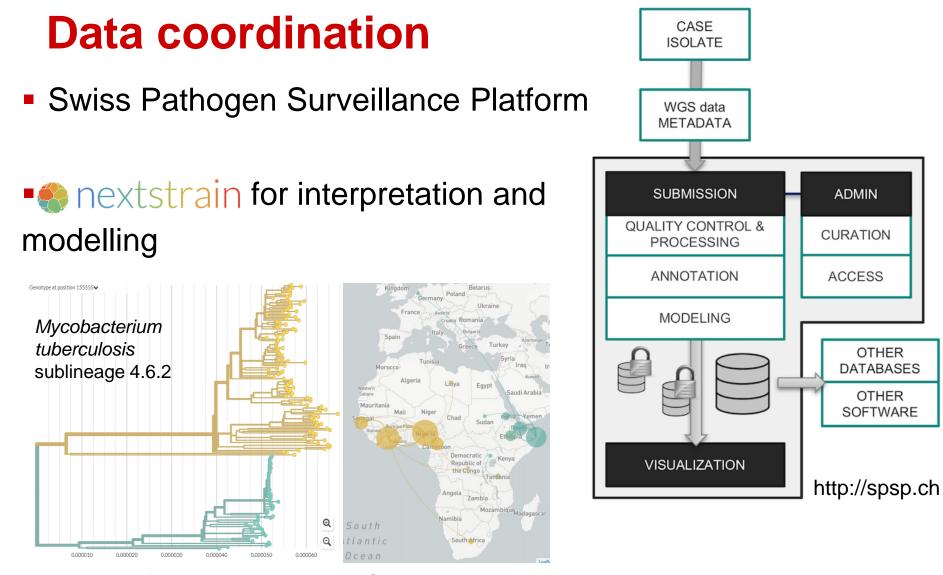


Data sharing



Fig. 1 Number of genome assemblies available in the National Center for Biotechnology Information (NCBI) database per year

Tagini Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017



Emma Hodcroft, Walker Lancet ID 2018, Gagneux

University Hospital

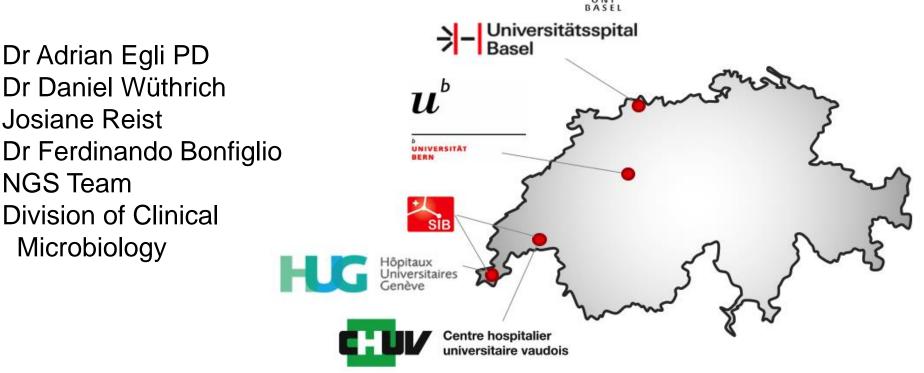
Base

Conclusions

- Continuous improvement necessary
 - speed
 - resistance, mobile elements, plasmids, recombination...
 - data mining
 - machine learning
- Coordination of sequence and metadata
 - surveillance platforms
 - online tools
- Standardised workflows as goal
 - pathogens are plastic: can one size fit all?



Acknowledgements



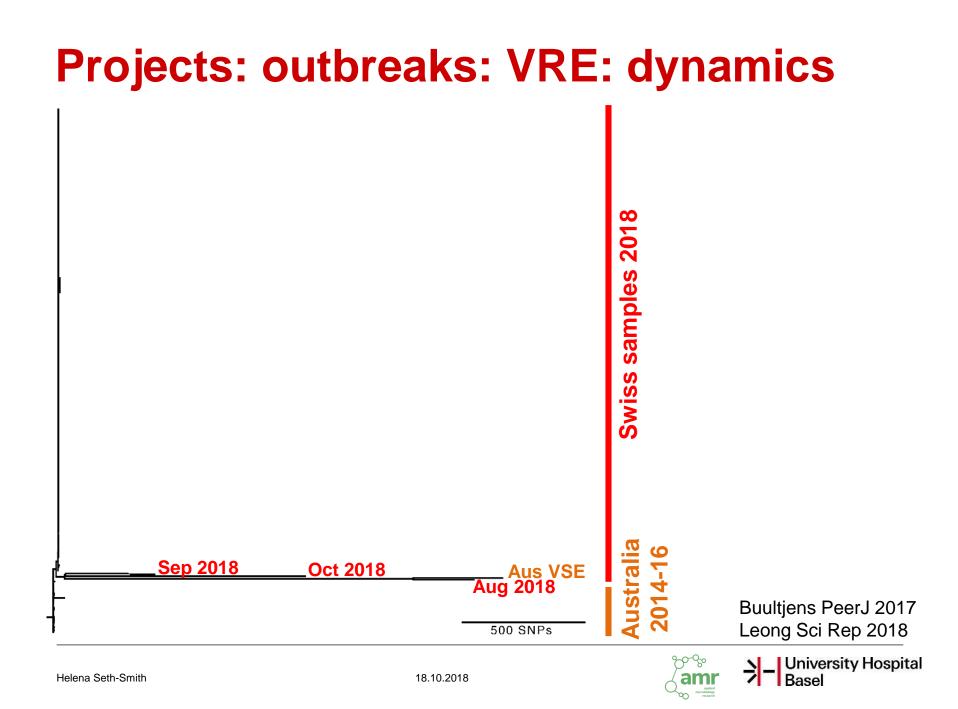
helena.seth-smith@usb.ch

https://appliedmicrobiologyresearch.net/ https://www.unispital-basel.ch/

25







FOKUS: Der Kampf gegen einen gefährlichen Keim

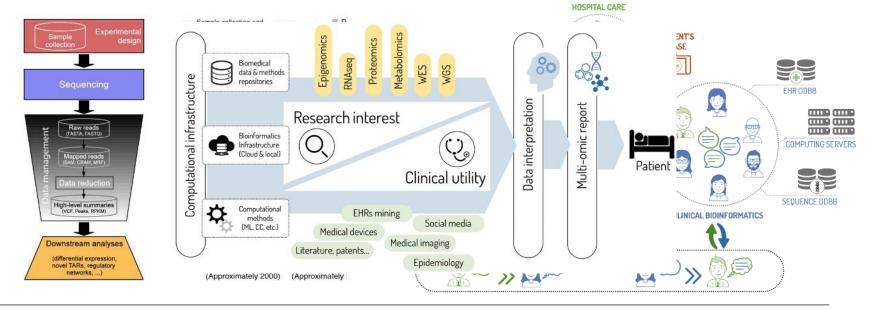
Aus 10vor10 vom 07.09.2018, 21:50 Uhr







- Also, if you want to highlight the importance of "bioinformaticians" or "clinical bioinformaticians", I really like the figure 1 of this paper: <u>https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/gb-2011-12-</u> <u>8-125</u>; Sboner Genome Biol 2011
- and also this paper: <u>https://academic.oup.com/bib/advance-article/doi/10.1093/bib/bbx144/4565521;</u> Gómez-López Briefings in Bioinformatics 2017

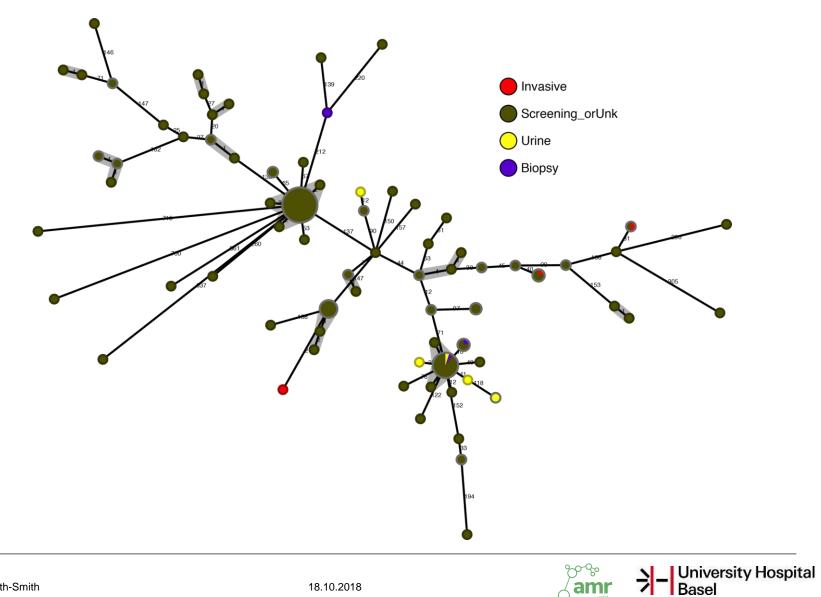




Projects: novel

- Candida albicans:
- typing and Echinocandin resistance detection
- Aspergillus fumigatus
- typing and Azole resistance detection
- Description of species / cases:
 - Blastobotrys
 - Auritidibacter
 - Lawsonella
 - Mycobacterium basiliense





⇒

a