



Universität Augsburg  
Fakultät für Angewandte  
Informatik

# Modulare Wissens- und Datengetriebene Molekulare Tumorkonferenz (MoMoTuBo)

Dr. Zaynab Hammoud

Universität Augsburg, Deutschland

[zaynab.hammoud@informatik.uni-augsburg.de](mailto:zaynab.hammoud@informatik.uni-augsburg.de)

# Agenda

---

- 1** Einleitung und Definition eines MTB
- 2** Digitalisierung des MTB
- 3** Forschungsnachwuchsgruppe MoMoTuBo
- 4** Workflow und zukünftige Pläne



# Agenda

---

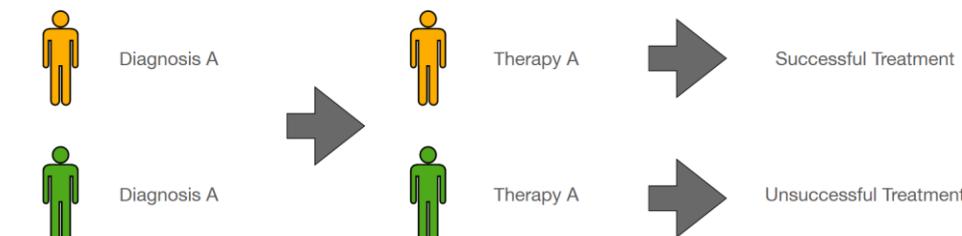
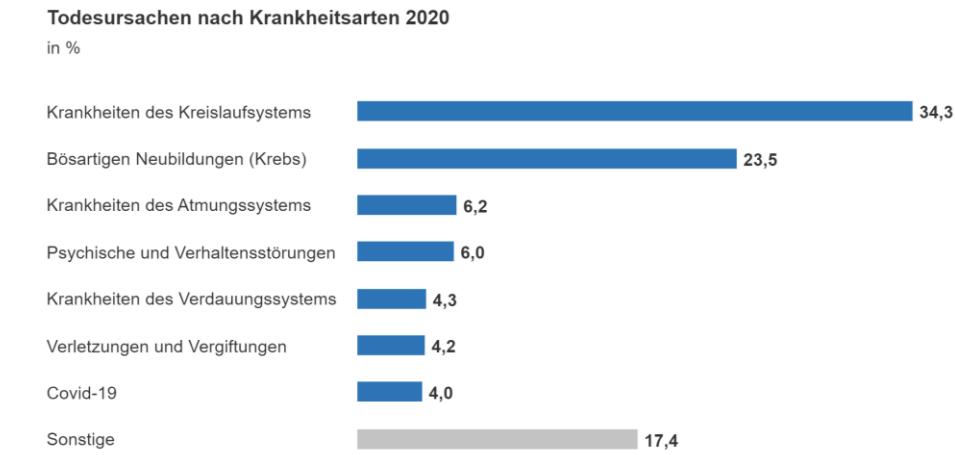
- 1 Einleitung und Definition eines MTB**
- 2 Digitalisierung des MTB**
- 3 Forschungsnachwuchsgruppe MoMoTuBo**
- 4 Workflow und zukünftige Pläne**



# Einleitung

## Motivation

- **Krebs:**
  - eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland und weltweit
  - hohe Anzahl von Krebspatienten → die Verbesserung der Behandlung von Krebs wird immer wichtiger
  - Besseres Verständnis der Tumorbiologie, der Ätiologie der Krankheit, der Risikostratifizierung und der Wege zu neuen Behandlungen
- **Problem:** Die Aufgabe, Tumorveränderungen mit zugelassenen oder experimentellen Therapien abzugleichen, hängt vom Fachwissen einzelner Zentren oder Kliniken ab
- **Lösung:** MTBs zur Erleichterung des Entscheidungsprozesses





# Definition eines MTB

## Was ist ein MTB?

- Zusammenführung von Experten aus verschiedenen klinischen Bereichen zur gemeinsamen Besprechung einzelner Patientenfälle
- Unterstützung bei der Bereitstellung genauer und zeitnäher klinischer Interpretationen komplexer genetischer Ergebnisse für jeden Patienten innerhalb eines Instituts- oder Krankenhausnetzwerks
- Aus multidisziplinären Gesprächen abgeleitete Empfehlungen
  - Spezifische molekulare Veränderungen
  - Merkmale des Patienten (Leistung, Status, Komorbiditäten)
  - Schriftlich verfasste Berichte einschließlich Patientenidentifikation, Berichtsstil und -inhalt sowie Interpretation der Ergebnisse

Luchini C, Lawlor RT, Milella M, Scarpa A. Molecular Tumor Boards in Clinical Practice. *Trends in Cancer*. 2020 Sep 1;6(9):738–44.

Sürün B, Schärfe CPI, Divine MR, Heinrich J, Toussaint NC, Zimmermann L, et al. ClinVAP: a reporting strategy from variants to therapeutic options. *Bioinformatics*. 2020 Apr 1;36(7):2316–7.

Lamping M, Benary M, Leyvraz S, Messerschmidt C, Blanc E, Kessler T, et al. Support of a molecular tumour board by an evidence-based decision management system for precision oncology. *European Journal of Cancer*. 2020 Mar 1;127:41–51.



# Definition eines MTB

## Ziele eines MTB

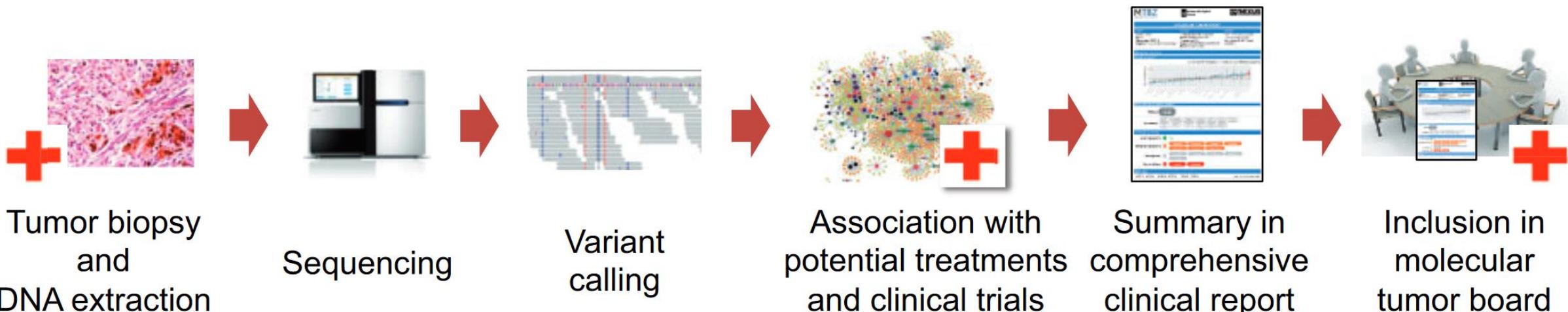
- Ermittlung aller potenziellen Therapiestrategien auf der Grundlage genetischer Analysen für Patienten, die auf systemische Standardtherapien nicht ansprechen
- Erkennung molekularer Triebkräfte der Krebsentstehung & Ermittlung umsetzbarer therapeutischer Ziele aus somatischen Varianten des jeweiligen Tumors
- Pädagogisches Instrument in Lehrkrankenhäusern/Universitätskliniken
- Klärung widersprüchlicher Interpretationen klinischer Varianten



# Definition eines MTB

## MTB Workflow

- Zahlreiche Ansätze und Technologien im Bereich der Genomik zur Ermittlung charakteristischer Veränderungen bei Krebs
  - Targeted multigene NGS
  - Whole exome und RNA sequencing
  - Array comparative genomic hybridization
  - Whole-genome sequencing
  - mRNA





# Definition eines MTB

## Beispiele von MTBs in Deutschland

- Interd. TC weekly
  - DKTK / TREAT-20+ / CCC Charité
- 
- 14 interd. TC weekly
  - Advanced and rare Tumors
  - UMG / MHH / AOK
- 
- 16 interd. TC weekly
  - Complex findings, rare tumors or unusual clinical courses
  - Panel or exome sequencing
  - UCT Precision Oncology Program
  - OncoNeT Rhein Main
- 
- Interd. TC weekly
  - State-of-the-art molecular pathology methods
  - Off-label application procedure
- 
- 22 interd. TC weekly
  - Guideline therapy not effective
  - Off-label recommendations
  - 53% patients with recommendations
- 
- Interd. TC weekly
  - Next-generation sequencing
  - UKA / CCCA, 29 Clinics and Institutes





# Agenda

---

- 1** Einleitung und Definition eines MTB
- 2** **Digitalisierung des MTB**
- 3** Forschungsnachwuchsgruppe MoMoTuBo
- 4** Workflow und zukünftige Pläne



# Digitalisierung des MTB

## Digitale MTB Plattform

- Online-Forum für kooperative Governance, Provenienz und Informationsaustausch zwischen Experten außerhalb eines Krankenhauses bzw. Krankenhausnetzwerks
- Ergebnisse molekularer Analysen auf potenzielle Biomarker und Einstufung der Biomarker anhand vordefinierter Evidenzstufen
- Integration öffentlich zugänglicher Datenbanken und Einrichtung einer internen Datenbank



# Digitalisierung des MTB

## MTB Wissensdatenbanken

Resource Name	Primary Institute	VICC Member <sup>a</sup>	Cancer Focused <sup>b</sup>	Therapeutic Evidence	Predisposing Evidence	Diagnostic Evidence	Prognostic Evidence	Variant Emphasis	Data Access	Web Address
BRCA Exchange	GA4GH		X	X		X		Germline	Free	<a href="http://brcaexchange.org/">http://brcaexchange.org/</a>
CanDL	Ohio State University/ James Cancer Hospital	X	X	X				Somatic	Free	<a href="https://cndl.osu.edu/">https://cndl.osu.edu/</a>
CGI	Institute for Research in Biomedicine, Barcelona, Spain	X	X	X				Somatic	Free for noncommercial/research use	<a href="https://www.cancergenomeinterpreter.org/home">https://www.cancergenomeinterpreter.org/home</a>
ClinGen Knowledge Base	ClinGen				X			Germline	Free	<a href="https://www.clinicalgenome.org/resources-tools/">https://www.clinicalgenome.org/resources-tools/</a>
CIViC	Washington University School of Medicine	X	X	X	X	X	X	Majority somatic	Free	<a href="https://civicdb.org">https://civicdb.org</a>
ClinVar	National Center for Biotechnology Information			X	X			All variants	Free	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/</a>
COSMIC Drug Resistance Curator	Wellcome Trust Sanger Institute		X	X				Somatic	Free for noncommercial/research use	<a href="http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/drug_resistance">http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/drug_resistance</a>
Gene Drug Knowledge Database	Synapse	X	X	X		X	X	Somatic	Free	<a href="https://www.synapse.org/#/Synapse:syn2370773/wiki/62707">https://www.synapse.org/#/Synapse:syn2370773/wiki/62707</a>
JAX CKB	The Jackson Laboratory	X	X	X	X	X	X	Somatic	Partial content free for noncommercial/research use	<a href="https://ckb.jax.org/">https://ckb.jax.org/</a>
My Cancer Genome	Vanderbilt University		X	X		X	X	Somatic	Free for noncommercial/research use	<a href="https://www.mycancergenome.org/">https://www.mycancergenome.org/</a>
OncoKB	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	X	X	X				Somatic	Free for noncommercial/research use	<a href="http://oncokb.org/#/">http://oncokb.org/#/</a>
Personalized Cancer Therapy Database	The University of Texas MD Anderson Cancer Center		X	X	X	X	X	Somatic	Free for noncommercial/research use	<a href="https://pct.mdanderson.org/#/home">https://pct.mdanderson.org/#/home</a>
PharmGKB	Stanford University			X				Germline	Free	<a href="https://www.pharmgkb.org/">https://www.pharmgkb.org/</a>
PMKB	Weill Cornell Medical College	X	X	X	X	X	X	Somatic	Free	<a href="https://pmkb.weill.cornell.edu/">https://pmkb.weill.cornell.edu/</a>
HGMD	Institute of Medical Genetics in Cardiff				X			Germline	Partial content free for noncommercial/research use	<a href="http://www.hgmd.cf.ac.uk">http://www.hgmd.cf.ac.uk</a>

Abbreviation: CanDL, Cancer Driver Log; CGI, Cancer Genome Interpreter; CIViC, Clinical Interpretation of Variants in Cancer; CKB, JAX Clinical Knowledgebase; COSMIC, Catalogue of Somatic Mutations in Cancer; GA4GH, Global Alliance for Genomics and Health; HGMD, The Human Gene Mutation Database; PharmGKB, Pharmacogenomics Knowledgebase; PMKB, Precision Medicine Knowledgebase; VICC, Variant Interpretation for Cancer Consortium.

<sup>a</sup>VICC members are collaborating knowledgebases in the design and analysis of standards for representing interpretation knowledge.

<sup>b</sup>Cancer focused indicates that the knowledgebase primarily or exclusively describes interpretations of cancers.



Shruti Rao, Beth Pitel, Alex H. Wagner, Simina M. Boca, Matthew McCoy, Ian King, Samir Gupta, Ben Ho Park, Jeremy L. Warner, James Chen, Peter K. Rogan, Debyani Chakravarty, Malachi Griffith, Obi L. Griffith, and Subha Madhavan  
JCO Clinical Cancer Informatics 2020 :4, 602-613



# Digitalisierung des MTB

## Existierende Software Lösungen



Verfügbar als Open-Source-Software

- Bietet Funktionen wie Datenintegration, Datenanalyse und Datenvisualisierung.
- Integriert Daten aus verschiedenen Bereichen, einschließlich Genomik, Transkriptomik und Proteomik
- Bietet eine intuitive Benutzeroberfläche, die eine schnelle und effiziente Analyse der Daten ermöglicht.



Verbindet Daten aus verschiedenen Quellen in einer zentralen Datenplattform.

- Integriert Daten aus verschiedenen Bereichen, einschließlich Genomik, Transkriptomik, Proteomik und klinische Daten.
- Bietet Funktionen wie Datenerkennung, Datenintegration, Datenanalyse und Datenverwaltung.
- Ermöglicht die schnelle und effiziente Analyse großer Datensätze.



# Digitalisierung des MTB

## Existierende Software Lösungen



### MTB Report

Werkzeug zur Unterstützung der Entscheidungsfindung in einem molekularen Tumorboard (MTB)

- Vergleich Biomarker und anderer Omics-Daten des Patienten mit einer Vielzahl verfügbarer Datenbanken
- Genomische Eingabedaten werden mit Datenbanken abgeglichen, die auf Biomarker zur Krebsvorhersage spezialisiert sind.
- MTB relevanteste Ergebnisse in Form eines Kurzberichts
- Verschiedene tabellarische Datenformaten unterstützt (TXT, CSV, XLSX)



#### Öffentliche MTBP-Analysepipeline

- Nutzung einer Kombination aus internen und öffentlich verfügbaren Ressourcen zur Annotation von Varianten
- Funktionelle Analyse: Beweisquellen (Varianten mit gut berichteten Auswirkungen, biologische Annahmen, und rechnerische Metriken)
- Prädiktive Analyse: spezifische Wissensdatenbanken zur Kuratierung von Krebs-Biomarkern (Diagnose, Prognose und Ansprechen auf Medikamente)



# Digitalisierung des MTB

## Existierende Software Lösungen



Kostenlose, quelloffene Lösung

- Integration von Daten aus verschiedenen Quellen, einschließlich Referenzgenomen und Genomdatenbanken
- Möglichkeit einer vollständigeren Analyse
- Anpassungsfähigkeit durch die Forscher an individuelle Bedürfnisse



CANCER GENOME  
INTERPRETER

Annotation und die Veränderungen in einem Tumor nach verschiedenen Evidenzgraden

- Frei verfügbar über eine API oder ein Web-Interface
- Identifikation der Veränderungen, die für tumoreigene Merkmale verantwortlich sind
- Inventar mit 5314 validierten Mutationen, einschließlich krebsprädisponierender Varianten, aus speziellen Ressourcen
- Interpretation von Krebsgenomen zur Ermittlung von Tumorveränderungen



# Digitalisierung des MTB

## Existierende Software Lösungen



### Personal Cancer Genome Reporter

Eigenständiges, quelloffenes Softwarepaket für die Annotation somatischer Varianten

- Integration eines umfassenden Satzes von Wissensressourcen zur Tumorbiologie und zu therapeutischen Biomarkern, sowohl auf Gen- als auch auf Variantenebene
- Erweiterung der grundlegenden Variantenannotationen aus dem Variant Effect Predictor (VEP) um onkologisch relevante Annotationen
- Erstellung eines mehrstufigen Bericht zur Unterstützung der Interpretation individueller Krebsgenome in einem klinischen Umfeld
- Erstellung interaktiver, für die klinische Umsetzung bestimmter HTML-Berichte



### Präzise Analyse von Krebsvarianten

- Identifikation und Klassifikation von genetischen Veränderungen in Krebszellen durch fortschrittliche statistische Methoden und maschinelles Lernen
- Bessere Diagnose, Behandlung und personalisierte Therapieansätze für Krebspatienten
- Lieferung aller Details zu den Varianten durch den Webserver (alle automatisch generierten Kriterien, die meisten unterstützenden Belege und prädiktive Scores für die klinische Bedeutung)
- Möglichkeit zur manuellen Anpassung der Kriterien und zu der Vornahme einer Neuinterpretation auf Grundlage von Vorwissen oder Erfahrung



# Agenda

---

- 1** Einleitung und Definition eines MTB
- 2** Digitalisierung des MTB
- 3** **Forschungsnachwuchsgruppe MoMoTuBo**
- 4** Workflow und zukünftige Pläne

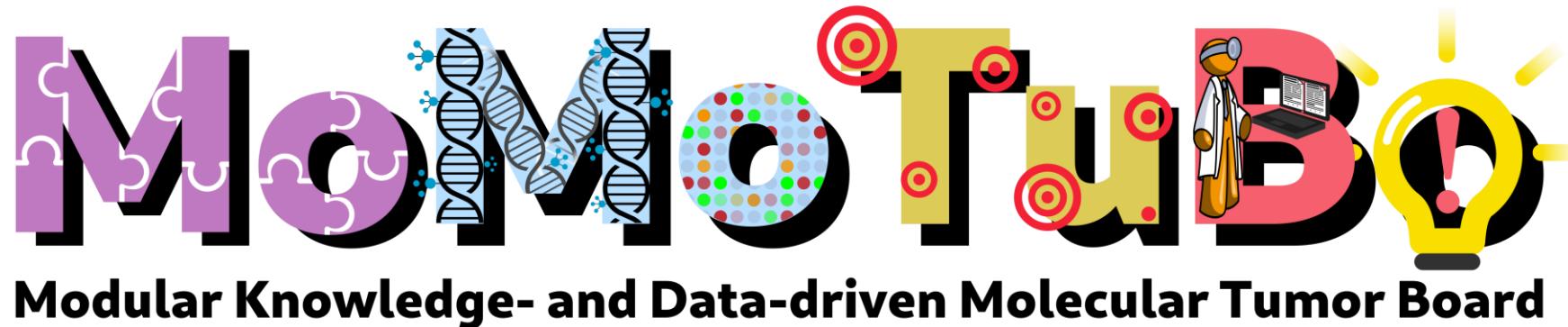


# MoMoTuBo



## Einleitung

- Modular Knowledge- and Data-driven Molecular Tumor Board (MoMoTuBo)
- Nachwuchsgruppe DIFUTURE Konsortium im Rahmen der MII (2021-2025)
- Gruppenleitung seit dem 01.03.2022 besetzt
- Bereiche: Bioinformatik und Medizininformatik





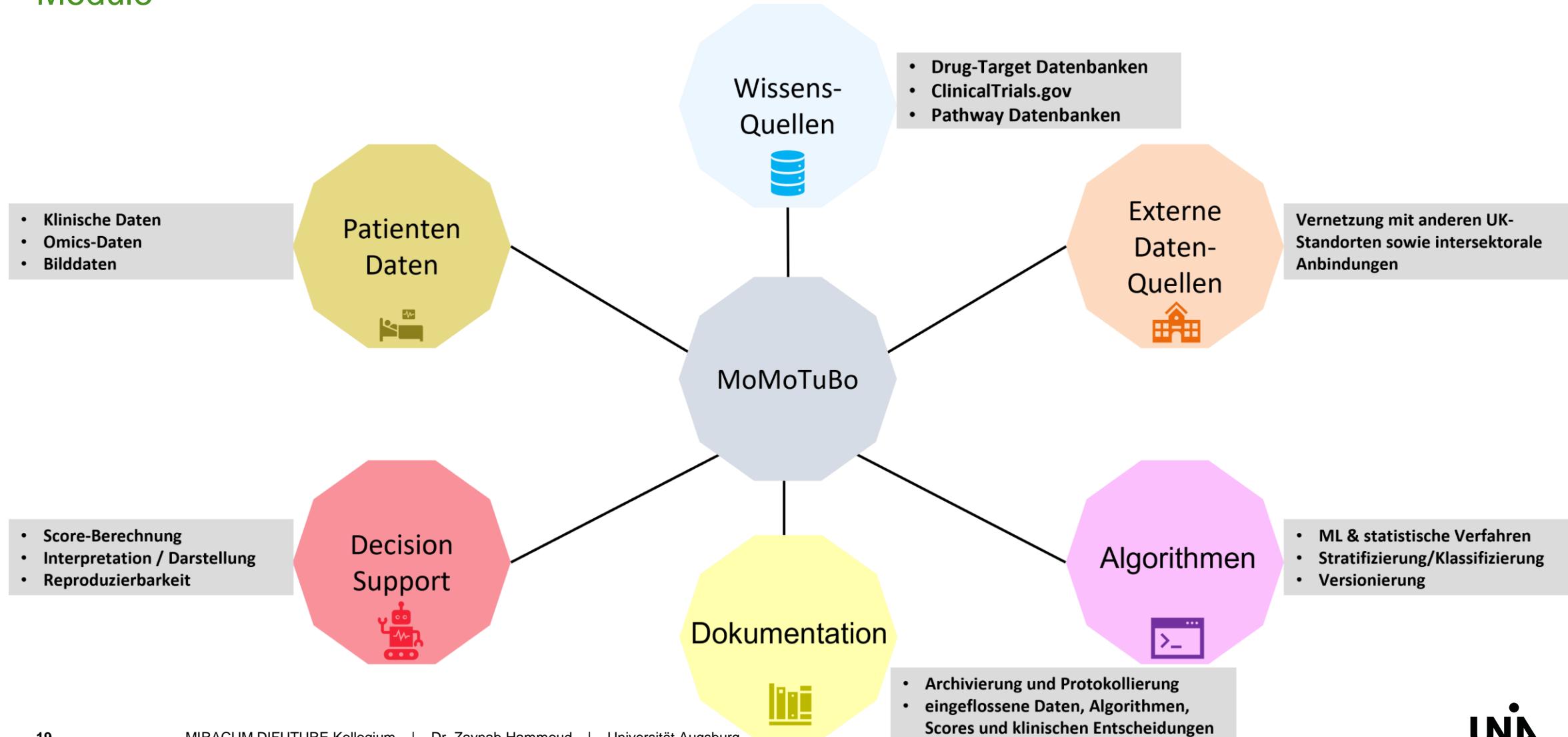
## Ziele

- Die Konzeptionierung eines modular aufgebauten MTB
  - Reproduzierbarkeit, Dokumentation und Update-Mechanismen entlang des Prozesses
- Ein Konzept zur Anbindung an die Systeme der klinischen Routine und der Forschungsdaten
- Eine Verbesserung und (Teil)automatisierung der Datenintegration und der umfassenden Aufarbeitung unter Einbeziehung externen Wissens
- Die Entwicklung von Machine Learning Verfahren für das Lernen aus ähnlichen Fällen (patients like me)
  - die Nutzung von unstrukturiertem Wissen (Arztbriefe, Fachpublikationen)
  - komplexe Signaturen, ggf. über mehrere Datenebenen, die Therapieansprechen bzw. Therapieresistenz vorhersagen können.
  - die Umsetzung von \*continuous learning\* in der klinischen Anwendung
- Die Entwicklung eines Prototyps und quelloffener Software für eine modulare Plattform für die Unterstützung eines molekularen Tumorboards



# MoMoTuBo

## Module





# MoMoTuBo

## Arbeitspakete



**WP1**

**Koordination, Grundlagen, Anbindung und Aufbau der Infrastruktur**

Koordination

Konzeptentwicklung eines MTB

Vernetzungsarbeit mit Forschungspartnern

Aufbau Infrastruktur



**WP2**

**Analyse von Omics**

Auswahl von Tools für Klasse 1 Analysen

Etablierung der Workflows für Klasse 1 Analysen

Evaluation von Methoden für Klasse 2 Analysen

Integrative Datenanalyse



**WP3**

**Anreichung mit Vorwissen**

Identifizierung relevanter Quellen von Vorwissen

Theoretische und Praktische Verknüpfung von Vorwissen und Patientendaten

Konzept für die Integration in die klinischen Informationssysteme



**WP4**

**Einbindung in die klinische Praxis**

Analyse der vorhandenen Infrastrukturen und Schnittstellen

Prototypische Adapter für die Anbindung in klinische Informationssysteme

Dokumentation

Evaluation der Adapter und Module



## Stellen

### Informatik

- Planung und Implementierung der benötigten APIs und Infrastrukturen
- Verknüpfung an die bereits existierenden Infrastrukturen (KC, cBioPortal)
- Modellierung der Daten als multi-lägige, reproduzierbare Modelle
- Verwenden von Graphdatenbanken um integrierte, reproduzierbare Modelle zu archivieren

### Bioinformatik

- Datenintegration (Hochdurchsatz- und Omics-Daten)
- Drug Repurposing in Verbindung mit den klinischen Daten
- Ergänzung bzw. Erweiterung der beiden Workflows
- Einbeziehung externer Datenquellen und Wissensdatenbanken

### Medizin-/Wirtschaftsinformatik (ausgeschrieben)

- Konzeptionierung und Zusammenführung der unterschiedlichen Arbeitsbereiche
- Auswertung aktueller und ggf. Einsatz neuer Lösungen (OpenCravat, CancerVar, MTB Portal,...)
- Automatisierung Datenerfassung und Austausch durch die Nutzung von Tools, Formaten und Standards (FHIR, NiFi ...)



# Agenda

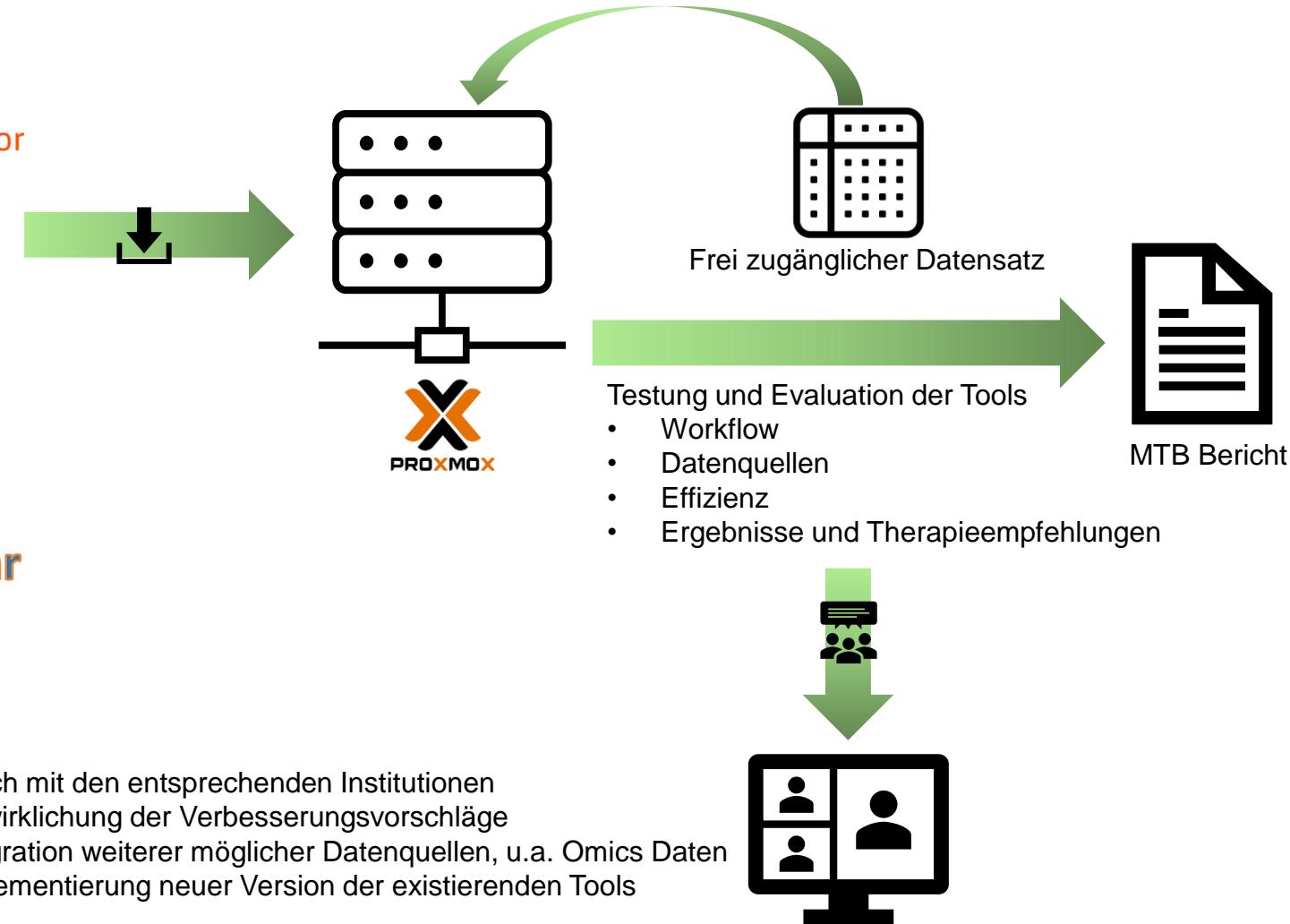
---

- 1** Einleitung und Definition eines MTB
- 2** Digitalisierung des MTB
- 3** Forschungsnachwuchsgruppe MoMoTuBo
- 4** Workflow und zukünftige Pläne



# Workflow und zukünftige Pläne

## Evaluationsworkflow





# Workflow und zukünftige Pläne

## Zusammenfassung

- MTB: Ermittlung potenzieller therapeutischer Strategien auf der Grundlage genetischer Analysen für Patienten, die auf die systematischen Standardtherapien nicht ansprechen
- Ziele der Digitalisierung:
  - besseres Wissensmanagement
  - bessere Analyseinfrastruktur
  - bessere Kommunikation
- Existierende Softwarelösungen:
  - Unterschiedlicher Aufbau
  - Unterschiedlicher Workflow
  - Bisher eher Forschungssoftware und nicht Produktiv-Lösungen
- MoMoTuBo: Zentral ist die Konzepterstellung:
  - Wie sind MTBs aufgebaut?
  - Welche Softwareanforderungen gibt es?
  - Wie kann Reproduzierbarkeit und Change Management berücksichtigen?

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !!



Universität Augsburg  
Fakultät für Angewandte  
Informatik

Dr. Zaynab Hammoud  
IT-Infrastrukturen für die Translationale Medizinische Forschung  
Universität Augsburg  
[zaynab.hammoud@informatik.uni-augsburg.de](mailto:zaynab.hammoud@informatik.uni-augsburg.de)



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung