



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

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

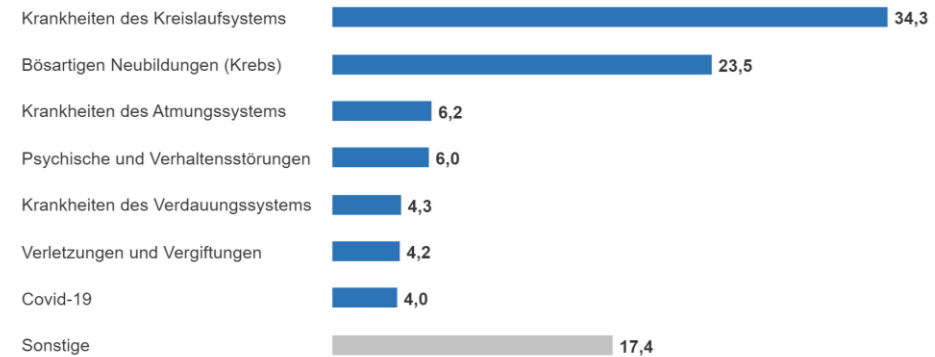
Einleitung

Motivation

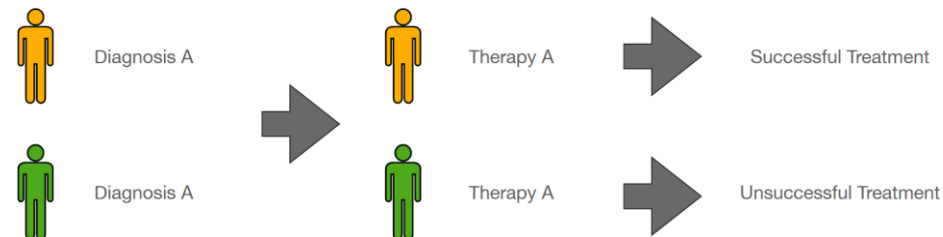
- Krebs:
 - eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland und weltweit
 - hohe Anzahl von Krebspatienten → die Verbesserung der Behandlung von Krebs wird immer wichtiger
 - Besseres Verständnis der Tumorbilogie, der Ätiologie der Krankheit, der Risikostratifizierung und der Wege zu neuen Behandlungen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

Todesursachen nach Krankheitsarten 2020

in %



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2022





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 zeitnaher klinischer Interpretationen komplexer genomischer 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



Definition eines MTB

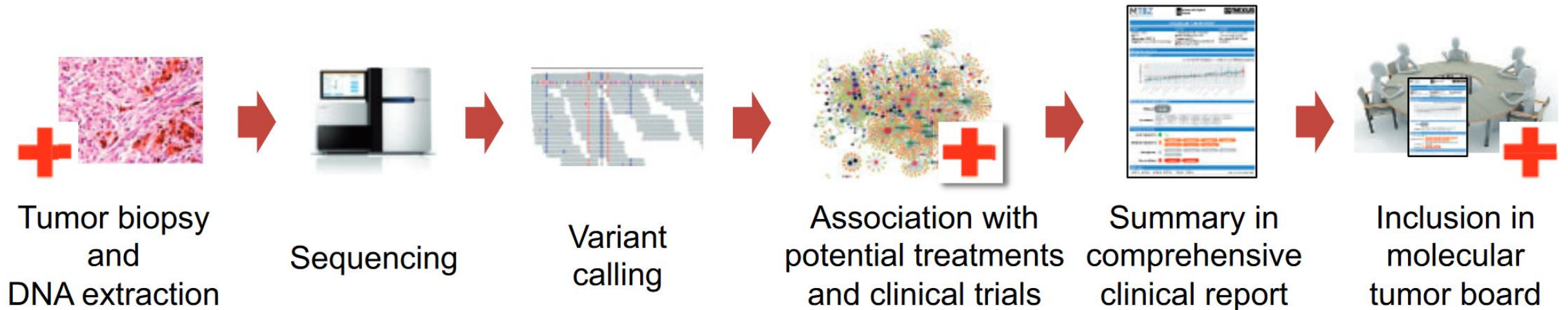
Ziele eines MTB

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

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.

^aVICC members are collaborating knowledgebases in the design and analysis of standards for representing interpretation knowledge.

^bCancer 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



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 krebssprädigender Varianten, aus speziellen Ressourcen
- Interpretation von Krebsgenomen zur Ermittlung von Tumorveränderungen

Digitalisierung des MTB

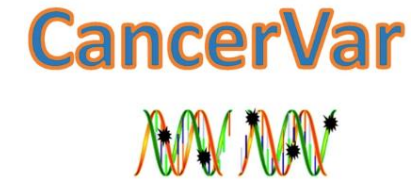
Existierende Software Lösungen



Personal Cancer Genome Reporter

Eigenständiges, quelloffenes Softwarepaket für die Annotation somatischer Varianten

- Integration eines umfassenden Satzes von Wissensressourcen zur Tumorbilogie 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

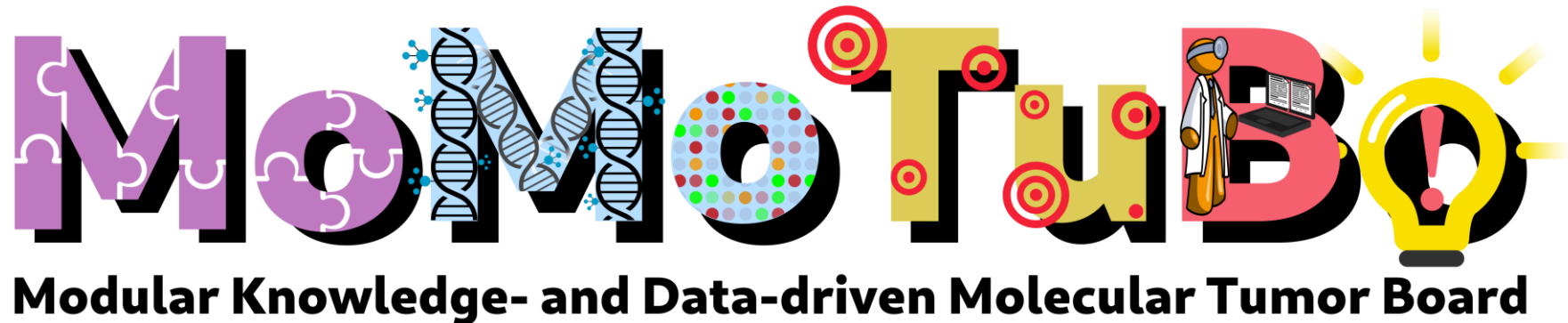


MoMoTuBo



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





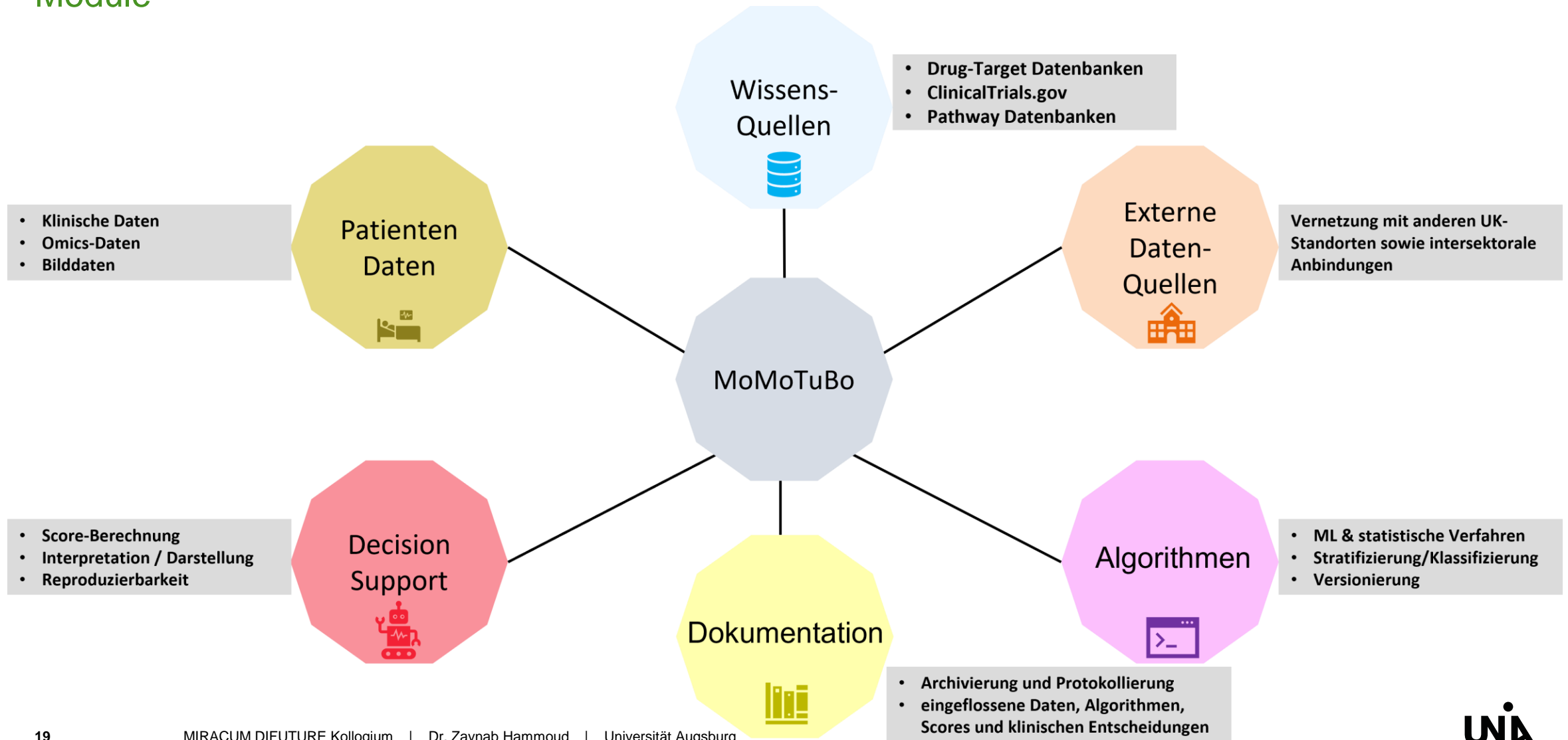
Ziele

- 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





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

Anreicherung 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 ...)

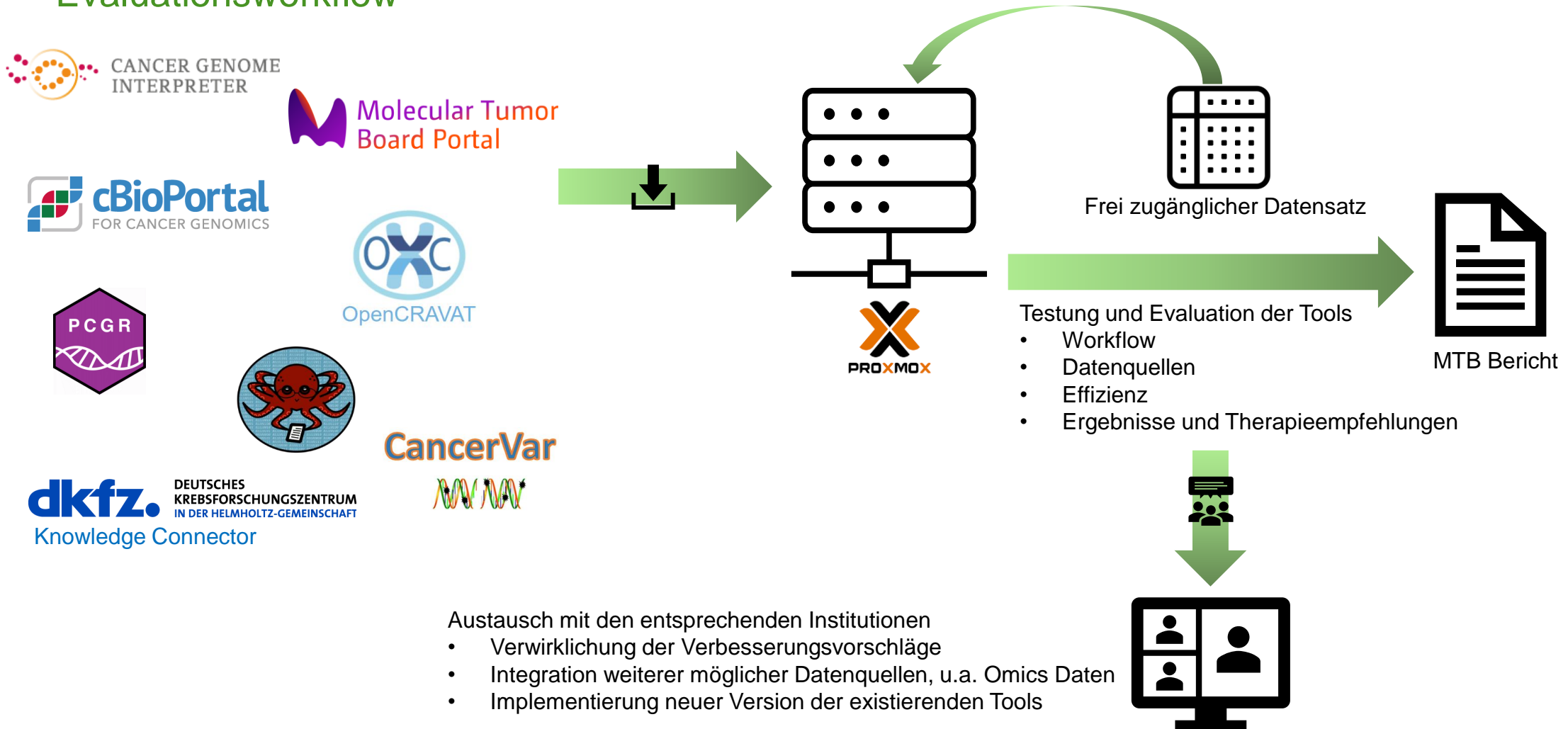


Agenda

- 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 man Reproduzierbarkeit und Change Management berücksichtigen?

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !!



UNIA Universität Augsburg
Fakultät für Angewandte
Informatik

Dr. Zaynab Hammoud

IT-Infrastrukturen für die Translationale Medizinische Forschung

Universität Augsburg

zaynab.hammoud@informatik.uni-augsburg.de



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung