

FP6 - Analyse von Genomdaten

Forschungsfrage

Personalisierte Darstellung der Zuverlässigkeit von Genomvarianten

Diagnose und Therapieentscheidungen in der Onkologie stützen sich auf Genvarianten oder Mutationslast [1,2].

Technologie: Aktuell Genpanels (wenige Gene, tiefe Sequenzierung); bald Genomsequenzierung (WGS)

Vorteil WGS: Mehr Optionen für Therapieentscheidungen

Nachteil WGS: geringe und heterogene Sequenziertiefe; beobachtete Varianten unterschiedlich zuverlässig

Frage: Wie kann man unterscheiden zwischen

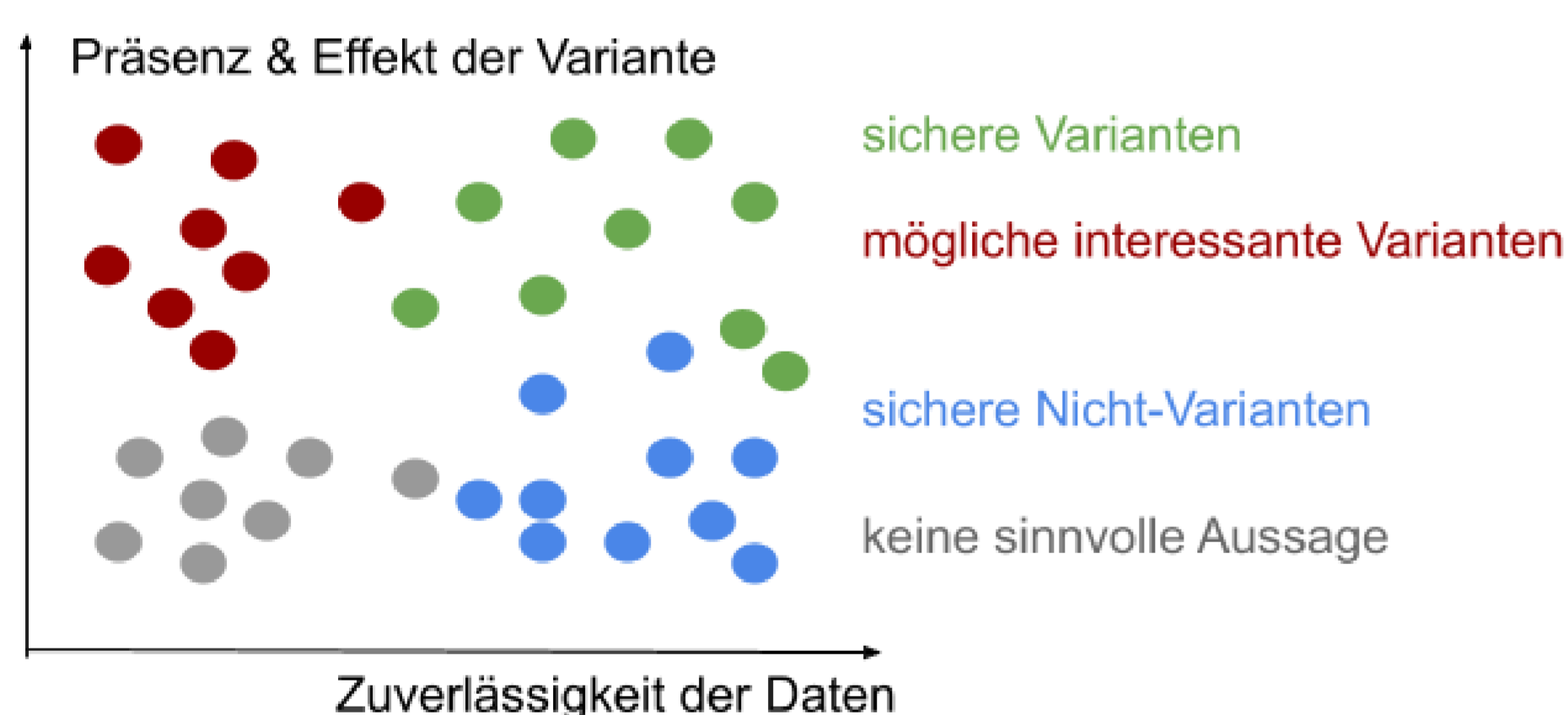
- „sicheren Nicht-Varianten“ und
- „nicht sicheren Varianten“ ?

Ziel: Ärztin am Point-of-Care kann relevante zuverlässige Varianten priorisieren und wahrscheinlich unwirksame Therapieoptionen ausschließen.

Lösungsansatz

Eindimensionale Darstellung (p-Wert oder a-posteriori-Wahrscheinlichkeit) wird dem Problem nicht gerecht, ebenso nicht hochdimensionale Darstellung aus vielen Qualitätsindikatoren (Informationsüberflutung).

→ Erarbeitung einer 2D- bis 3D-Darstellung



Programm: Erarbeitung intuitiv verständlicher visualisierbarer quantitativer Maße für beide Dimensionen; Erarbeitung der Kommunikation und Darstellung am PoC; Begleitung zu Fragen der Akzeptanz durch FP 11

Stand der Technik

Zahlreiche Methoden und Werkzeuge zur Variantenerkennung aus Genomdaten existieren [3,4,5,6].

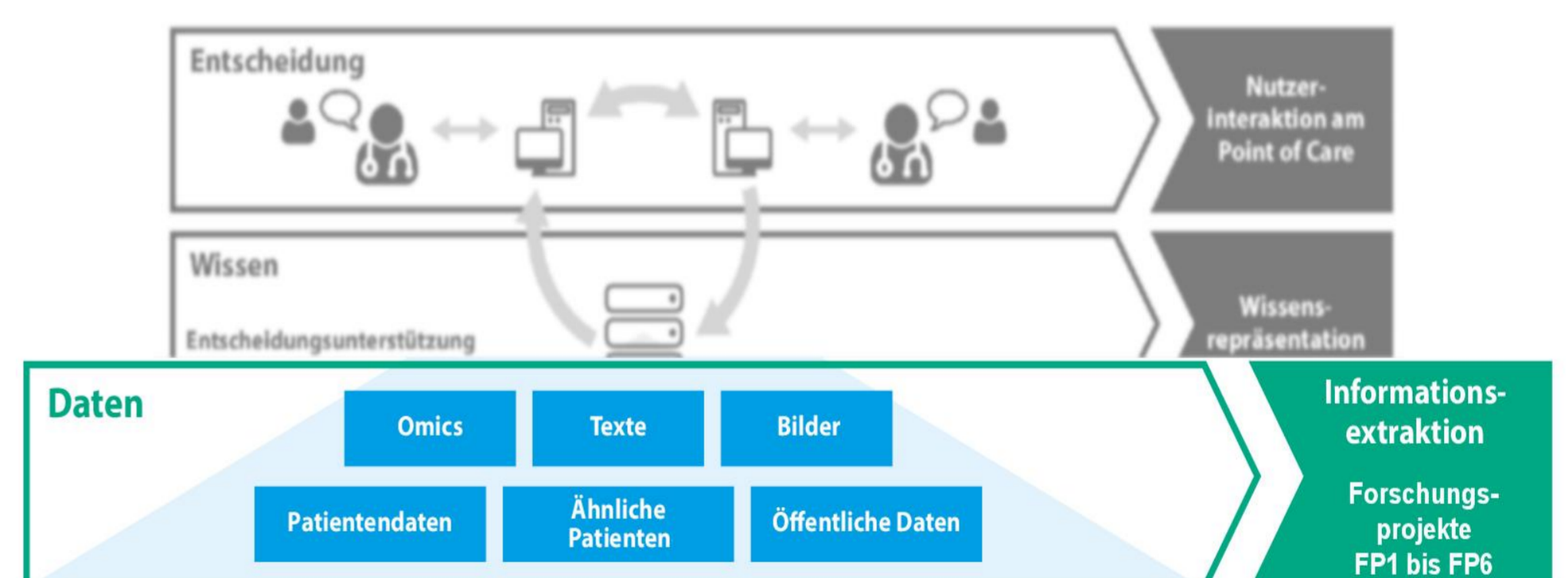
Jedoch: Keine Methode berichtet „sichere Nicht-Varianten“. Keine Methode unterscheidet „sichere Nichtvarianten“ von „nicht sicheren Varianten“:

- GATK (Broad Institute): viele verschiedene Qualitätsindikatoren, mehrere Schwellenwerte wie für *coverage*, *strand bias* führen zu Informationsüberladung [6].
- Bayes-Verfahren (z.B. FreeBayes [4], Varlociraptor [5]): a-posteriori-Wahrscheinlichkeit für Präsenz der Variante; bei wenig Daten niedrig und nicht von einer Nicht-Variante zu unterscheiden.

Wir haben umfangreiche Erfahrung in der Darstellung und Interpretation von Varianten [1,2,5].

Integration in das GRK

- Primärer Bereich: Informationsextraktion aus Omics-Daten
- Kommunikation der Information über die *Smart Hospital Information Platform* (SHIP) am Point-of-Care.
- Perspektivisch Erprobung der Informationsnutzung im Molecular Tumor Board bei Melanom-patient*innen mit vorliegenden Exom- oder WGS-Daten
- Integration der Darstellung in OpenEHR-Modell für die Patientenakte



Prof. Dr. rer. nat.
Sven Rahmann

Universitätsklinikum Essen
Universität Duisburg-Essen



Prof. Dr. med.
Dirk Schadendorf

Universitätsklinikum Essen

Literatur

1. Schramm A., Köster J., Assenov Y., Althoff K., Peifer M., Mahlow E., Odersky A., Beisser D., Ernst C., Henssen A. G., Stephan H., Schroder C., Heukamp L., Engesser A., Kahlert Y., Theissen J., Hero B., Roels F., Altmüller J., Nürnberg P., Astrahantseff K., Gloeckner C., De Preter K., Plass C., Lee S., Lode H. N., Henrich K. O., Gartlgruber M., Speleman F., Schmezer P., Westermann F., **Rahmann S.**, Fischer M., Eggert A., und Schulte J.H.* (*: gemeinsame Letztautorenschaft). "Mutational dynamics between primary and relapse neuroblastomas". *Nature Genetics* Aug 2015, 47(8):872-877.
2. Van Allen EM, Miao D, Schilling B, Shukla SA, Blank C, Zimmer L, Sucker A, Hillen U, Poppen MHG, Goldinger SM, Utkal J, Hassel JC, Weide B, Kaehler KC, Loquai C, Mohr P, Gutzmer R, Dummer R, Gabriel S, Wu CJ, **Schadendorf D**, Garraway LA. "Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma". *Science* 2015 Oct 9;350(6257):207-211.
3. Danecek P, Auton A, Abecasis G, Albers CA, Banks E, DePristo MA, et al. "The variant call format and VCFtools." *Bioinformatics* 2011;27:2156-8.
4. Garrison E, Marth G. "Haplotype-based variant detection from short-read sequencing". *arXiv:1207.3907* (2012)
5. Köster J*, Diskstra L J, Marschall T**, Schönhuth A. "Enhancing sensitivity and controlling false discovery rate in somatic indel discovery". Preprint. *bioRxiv* 741256 (doi: <https://doi.org/10.1101/741256>; **: ehemalige Doktoranden von S. Rahmann)
6. DePristo M, Banks E, Poplin R, Garimella K, Maguire J, Hartl C, Philippakis A, del Angel G, Rivas MA, Hanna M, McKenna A, Fennell T, Kernysky A, Sivachenko A, Cibulskis K, Gabriel S, Altshuler D, Daly M. "A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data". *Nature Genetics* 2011, 43:491-498