

# KOLLABORATIVE FORSCHUNG AM BEISPIEL DER WEB-BASIERTEN „BIOLOGY“-SCIENTIFIC STUDY IM SIOPEN-R-NET

Adl C<sup>1</sup>, Messmer J<sup>1</sup>, Ambros P<sup>2</sup>, Ladenstein R<sup>2</sup>, Schreier G<sup>1</sup>

## **Kurzfassung**

*Kollaborative Forschung wird für viele Wissenschaftszweige immer wichtiger. Dieser Artikel zeigt, wie kollaborative Forschung zwischen Biologen und Klinikern in der Praxis in der „Biology“-Scientific Study im SIOPEN-R-NET funktioniert. Durch einen Review-Prozess können mehrere Forscher gemeinsam die Zuordnung eines Patienten zu einer Studie beeinflussen. Zusätzlich wird die Bedeutung einer Plattform wie SIOPEN-R-NET bei der Einführung neuer molekularbiologischer Verfahren bzw. neuer genetischer Marker beleuchtet.*

## **1. Einleitung**

Heutzutage stehen den Biologen eines klinischen Labors eine Reihe von molekularbiologischen Verfahren zur Auswahl. Diese Methoden werden unter anderem verwendet, um über genetische Marker Veränderungen im Genom der Tumorzellen zu detektieren. Die Identifikation dieser neuen genetischer Marker, sowie die Überprüfung von darauf aufbauenden Hypothesen – insbesondere für Krankheiten mit einer geringen Inzidenz und Prävalenz – macht es notwendig, Forschungsprojekte und Studien multizentrisch und international durchzuführen. Durch den Vergleich verschiedener molekularbiologischer Verfahren – wie FISH [1], Array-CGH [2] oder MLPA [3] – können neue Marker identifiziert und gleichzeitig die Qualität der einzelnen Methoden überprüft und gegenübergestellt werden. Besonders wichtig ist eine hohe Qualität bei molekularbiologischen Verfahren, da aufgrund derartiger genetischer Merkmale wichtige therapeutische Entscheidungen getroffen werden. Beispielsweise kann beim Neuroblastom diese Entscheidung lauten, aufgrund genetischer Merkmale, keine Chemotherapie durchzuführen, da nicht selten [4] eine autonome Rückbildung des Tumors eintritt. In diesem Fall können die teils schweren Nebenwirkungen (bis zum Tod des Patienten) einer Chemotherapie vermieden werden.

Eine wichtige Voraussetzung für kollaborative Forschung im Rahmen von multizentrischen Projekten oder Studien ist eine Kommunikationsplattform. Zu diesem Zweck hat die ARC (Austrian Research Centers GmbH – ARC) die IT Plattform „web-basiertes Medizinisches Forschungsnetzwerk (MFN)“ entwickelt, die es ermöglicht mehrere klinische Studien bzw. Forschungsprojekte parallel in einem System durchzuführen. Das System wird im „International Society of Pediatric Oncology (SIOP) European Neuroblastoma Research Network“ (SIOPEN-R-NET) für die Domäne Neuroblastom europaweit eingesetzt [5].

---

1

Biomedical Engineering / eHealth systems, Austrian Research Centers GmbH - ARC, Wien

2

CCRI - St. Anna Kinderspital, Wien

## 2. Methoden

Die SIOPEN-R-NET Plattform wird derzeit zur Durchführung mehrerer Studien genutzt. Patienten können dabei von Ärzten registriert werden. Dieser Registrierungsprozess erfolgt mehrstufig (siehe Abbildung 1):

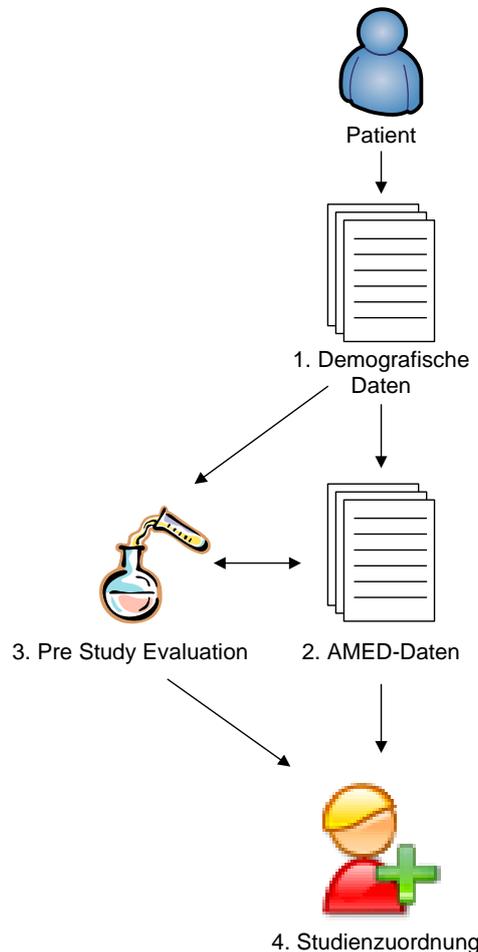


Abbildung 1: Der mehrstufige Registrierungsprozess in SIOPEN-R-NET.

### 2.1. Demografische Daten

Zuerst werden nur demographische Daten des Patienten erfasst.

### 2.2. AMED-Daten

Im Anschluss daran können Neuroblastom-spezifische Daten – die sogenannten AMED-Daten (= agreed minimum essential data) erfasst werden. Bevor ein Patient in eine Studie aufgenommen wird (Enrolment), müssen bestimmte Kriterien erfüllt sein. Hier spielt die *Scientific Study* „Biology“ eine besondere Rolle.

### 2.3. Pre Study Evaluation

Im Rahmen der sogenannten „Pre Study Evaluation“ können für Patienten bereits vor ihrer vollständigen Studienregistrierung biologische Daten erhoben werden. Dabei liefert insbesondere die Amplifikation des *MYCN*-Onkogens [4] eine wichtige Information zur Prognose des Krankheitsverlaufs und wird deshalb auch für die Studienzuordnung berücksichtigt. Die Untersuchung der

*MYCN*-Amplifikation wird in einem Referenzlabor mit Verfahren wie FISH, Q-PCR oder CGH durchgeführt. Das Material (Sample) kann von mehreren Biologen untersucht werden. Dabei können unterschiedliche Verfahren zum Einsatz kommen. Jeder Biologe, der eine Analyse durchführt, erstellt dabei ein eigenes sogenanntes „Review“ für ein biologisches Sample (siehe Abbildung 2).

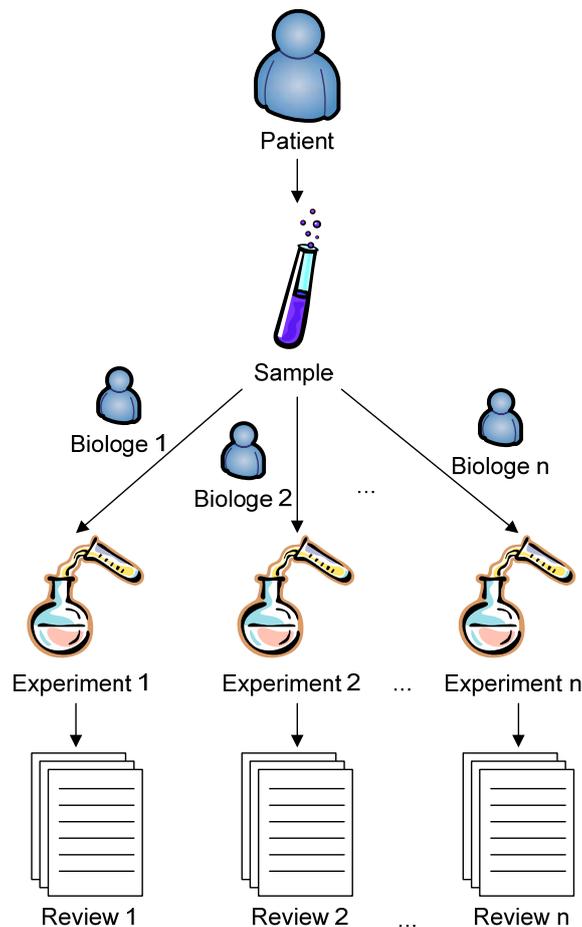
Ein Review kann neben numerischen oder textbasierten Daten auch Bilder enthalten, die die Durchführung des angewendeten Verfahrens dokumentieren (z.B. Elektrophorese-Bahnen).

Zur Verarbeitung der Bilder wurde ein Modul entwickelt, welches den Upload, den Download und die Betrachtung von Bilddaten unterstützt. Die Bilder können entweder über ein HTML-basiertes Interface, oder über ein ActiveX Plugin transferiert und betrachtet werden. Das ActiveX Plugin bietet dabei eine umfangreiche Bildbetrachtungskomponente mit der Funktionalität eines PACS-Browsers [6].

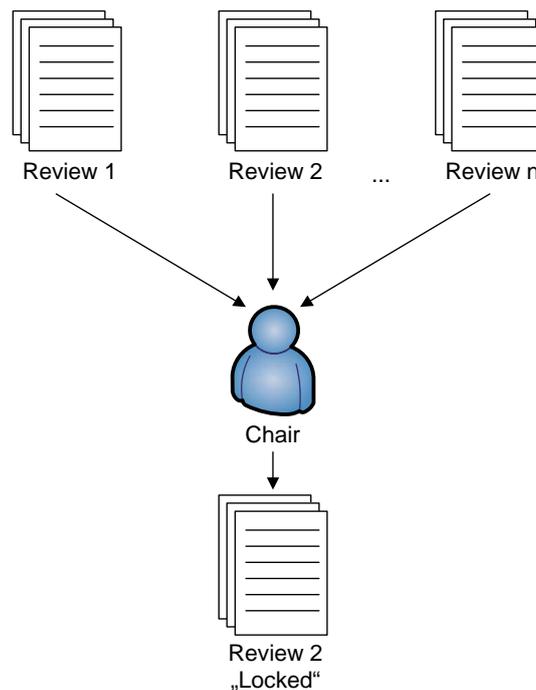
Ein speziell berechtigter Biologe (Chair) kann nun alle Reviews einsehen und eines der Reviews als „Locked“ kennzeichnen. Dieses gewählte Review ist dann jenes, das diagnostische Relevanz erlangt (siehe Abbildung 3).

## 2.4. Studienzuordnung

Aufgrund des als „Locked“ markierten Reviews der *MYCN*-Amplifikation (und anderer Daten wie Alter, ...) wird der Patient einer der drei in SIOPEN-R-NET derzeit verfügbaren Studien zugeordnet.



**Abbildung 2: Parallele Analyse eines Samples des Patienten durch verschiedene Biologen während der „Pre Study Evaluation“.**



**Abbildung 3: Entscheidung des Chairs für eines der Reviews und Markierung als „Locked“.**

Neben Standardverfahren, wie der Detektion des *MYCN*-Onkogens, kommen in der Scientific Study „Biology“ auch neuere molekularbiologische Verfahren, wie MLPA [2], zum Einsatz. Diese Verfahren können parallel (auch retrospektiv) zu den bereits bestehenden durchgeführt werden, um ihre diagnostische Relevanz zu überprüfen. Da für einige dieser neuen Verfahren die Robustheit gegenüber intra- und interindividueller Variabilität noch nicht genau bekannt ist, bietet die SIOPEN-R-NET Plattform ein optimales Evaluierungsinstrument. Einerseits können neue Verfahren untereinander verglichen werden, andererseits können die neuen Verfahren den etablierten gegenübergestellt werden.

Um die Kollaboration zwischen Klinikern und Biologen zu ermöglichen, sind alle registrierten Patienten auch in der „Biology“-Domäne sichtbar.

### 3. Ergebnisse

Derzeit sind im SIOPEN-R-NET drei klinische Studien implementiert. Bis dato (28.02.2007) wurden 927 Patienten in 163 Kliniken aus 17 Ländern im System registriert. In der „Biology“-Domäne wurden von 32 registrierten Benutzern 1232 Bilddatensätze hochgeladen und 56 Reviews online durchgeführt.

### 4. Diskussion

Kollaborative Forschung ist, insbesondere im Feld der relativ seltenen Erkrankungen, ein Muss um genügend Daten für statistisch relevante Aussagen zu bekommen. Insbesondere wenn es darum geht neue Verfahren oder genetische Marker zu etablieren, müssen folgende Probleme überwunden werden:

- Biomarker Detektion: Der Prozess der Hypothesengenerierung für neue Biomarker (biomarker discovery) benötigt große Datenmengen hoher Komplexität. Dazu braucht man effektive interdisziplinäre Kollaboration und Kommunikation zwischen Klinikern, Biologen und Informatikern.

- Biomarker Validierung: Die intra- und interindividuelle Variabilität von Biomarkern oder ihrer Kombination erfordert ihre Erforschung in einer großen Population. Bei seltenen Krankheiten (z.B. Neuroblastom) müssen deshalb große internationale Netzwerke geschaffen und genutzt werden, um genügend Fälle für eine solche Population in einer vernünftigen Zeitspanne beobachten zu können.
- Regulatorische Anforderungen wie Good Clinical/Laboratory Practice (GCP/GLP), Datenschutz und Datensicherheit müssen ebenfalls berücksichtigt werden.

Die SIOPEN-R-NET Plattform ermöglicht, dass Forscher gemeinsam an den oben genannten Problemen arbeiten. Dadurch können in Zukunft möglichst schnell Ergebnisse aus der (biologischen) Forschung in den klinischen (Labor-)Alltag übernommen und die Überlebenschancen der pädiatrischen Patienten – wie im Falle des Neuroblastoms – erhöht werden.

## 5. Ausblick

Die derzeit im SIOPEN-R-NET vorhandenen biologischen Samples können in Zukunft verwendet werden, um neue molekularbiologische Verfahren und Marker retrospektiv für die Indikation Neuroblastom zu validieren. Durch die breite Dokumentation der Fälle – klinische, radiologische und biologische Daten – kann eine gute Abschätzung für die Qualität eines neuen Verfahrens oder Markers im Einsatz unter Realbedingungen gegeben werden.

## 6. Danksagung

Das Projekt SIOPEN-R-NET wurde von der EU gefördert (5. Rahmenprogramm, QLRI-CT-2002-01768). Das Projekt „web-basiertes Medizinisches Forschungsnetzwerk (MFN)“ wurde vom Kompetenzzentrum HITT (health information technologies tirol) gefördert.

## 7. Referenzen

- [1] Cheung SW, Tishler PV, Atkins L, Sengupta SK, Modest EJ, Forget BG. Gene mapping by fluorescent in situ hybridization. *Cell Biol Int Rep* 1977;1(3):255--262.
- [2] Pinkel D, Segraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, Collins C, et al. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet* 1998;20(2):207--211.
- [3] Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002;30(12):e57.
- [4] Weinstein JL, Katzenstein HM, Cohn SL. Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. *Oncologist* 2003;8(3):278--292.
- [5] Schreier G, Meßmer J, Marko W, et al. SIOPEN-R-NET – ein web-basiertes medizinisches Forschungsnetzwerk für die Neuroblastom-Forschung, Online-Proceedings der GMDS 2004 (<http://www.egms.de/en/meetings/gmds2004/04gmds332.shtml>, zuletzt aufgerufen am 28.02.2007).
- [6] Messmer J, Gossy C, et al. Entwicklung einer Telemedizin-Plattform für ein europaweites medizinisches Forschungsnetzwerk. In: Tagungsband der 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft

eHealth2007 – Medical Informatics meets eHealth. Tagungsband der eHealth2007 am 1.Juni 2007 in Wien

für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (gmds), September 12.-14, 2005, Freiburg. 2005.