

Biomarkerek hálózatától a klinikai döntéstámogatásig

Antal Péter dr.¹ ■ Reiter József² ■ Mátyus Péter dr.^{3, 4}

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Méréstechnika és Információs Rendszerek Tanszék, Budapest

²Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Szerves Vegytani Intézet, Budapest

⁴Bionikai Innovációs Központ Nonprofit Kft., Budapest

A gyorsuló ütemben felhalmozódó, rendkívül sokrétű, heterogén, nagyszámú orvosi biológiai adat és bővülő tudás a személyre szabott medicina megvalósulásának és kiteljesedésének záloga, de egyben jelenleg szűk keresztmetszete is. Klasszikus klinikai célok, gyógyszerkutatást támogató döntések az adat- és tudásbázisok integrációját, rendszerszintű elemzésüket teszik szükségessé, amelyek új matematikai és informatikai megközelítéseket is igényelnek. A biomarkerek világában e feladatok egy biomarkerhármashoz kapcsolódnak, nevezetesen a végponti, a célponti és diagnosztikai biomarkerekhez, amelyek komplex hálózatokat alkotnak. Leírásukhoz a szerzők bemutatják a valószínűségi gráfos modelleket, amelyek a biomarkerek közvetlen kapcsolatainak felderítését és szemléletes megjelenítését is lehetővé teszik. Ismertetik továbbá döntési hálózattá történő kiterjesztésüket, amely a biomarkerek mind strukturális, mind kvantitatív jellegű optimalizálását is biztosítja a klinikai döntéshozatalban való alkalmazáshoz. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(51), 2077–2081.

Kulcsszavak: biomarker, klinikai döntéshozatal, adatbázis

From biomarkers to clinical decision making

The rapidly accumulating, heterogeneous, numerous biomedical data and the increasing knowledge represent both the key areas and the major bottleneck in the complete realization of personalized medicine. Traditional clinical aims as well as decision-making processes in drug research need systems-based integration of data and their analyses, which require a wide range of new mathematical approaches and application of information technologies. In the world of biomarkers, all such tasks correspond to three types of biomarkers, namely, endpoint, target and diagnostic biomarkers, which together form a complex network. To decipher the networks, probabilistic graphical models are introduced. Briefly, the authors illustrate their use for exploration and visualization of direct dependencies among biomarkers. Finally, construction of decision networks and their application to structural and quantitative optimization of biomarkers are discussed to provide a novel type of supporting tools for clinical practice.

Keywords: biomarker, clinical decision making, database

Antal, P., Reiter, J., Mátyus, P. [From biomarkers to clinical decision making]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(51), 2077–2081.

(Beérkezett: 2015. október 5.; elfogadva: 2015. október 29.)

Rövidítések

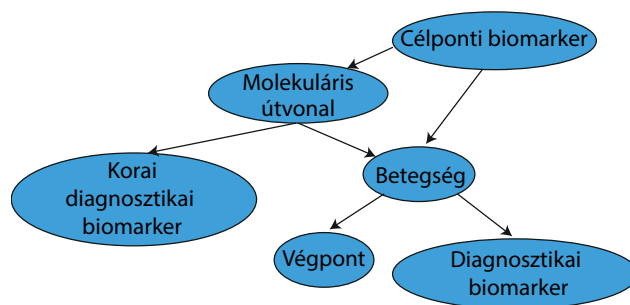
ROC = receiver operating characteristics; VGM = valószínűségi gráfos modell (probabilistic graphical model – PGM)

A biomarker (a név a ‘biológiai marker’ kifejezés rövidebb formája) objektív módon meghatározott paraméter, amely jellemzést nyújt egy fiziológiai vagy patofi-

ziológiai állapotról, vagy egy terápiás beavatkozás következményeiről, s mindezek követésére is alkalmas. Ennek révén a biomarkerek a modern biomedicina szinte valamennyi ágában, a gyógyszerkutatástól a mindennapi betegellátásig, fundamentális szerepet töltenek be, alkalmazásuk a mai diagnosztikában is nélkülözhetetlen. Az alkalmazási céltól függően általában három biomarkertípust különböztetünk meg: a *diagnosztikai bio-*

markerek egy biológiai (fiziológiai vagy patofiziológiai) állapotról, a *célponti biomarkerek* egy rendszerint terápiás konzekvenciájú biológiai célpont (például receptor vagy enzim) funkciójáról és normális vagy patológias állapotokkal való kapcsolatáról adnak felvilágosítást, míg a *végponti biomarkerek* egy terápia következményeiről (például a beavatkozás hatásosságáról) adnak visszajelzést.

E dolgozatunkban a biomarkerek kutatásának egy viszonylag új és várhatóan a jövőben is kitüntetett figyelmet vonzó területével, a biomarkerek általános összefüggésrendszerével foglalkozunk, különösen a diagnosztikai alkalmazásokra fókuszálva. Röviden bemutatjuk a kapcsolatrendszer hálózati modellezésének egyik hatékony lehetőségét, a Bayes-hálózatokkal való megközelítést [1]. A biomarker-együttes Bayes-hálózati leírásának fő diagnosztikai célja, hogy vizuális és mégis formális valószínűségi keretek között lehetővé tegye annak – strukturális és paraméterektől független – eldöntését, hogy egy adott helyzetben mely biomarkerek megmérése szükséges és elégséges. Természetesen annak eldöntése után, hogy egy adott szituációban bizonyos diagnosztikai biomarkerek információt hordoznak, a kvantitatív vonatkozások kerülnek előtérbe. Így az egyedi biomarkerek vagy kombinációjukból számított pontszámok információs értéke, bizonytalansága és a rájuk alapozható döntések pontossága, esetleges tévedések konzekvenciája lesz a kulcskérdés. A biomarkerek jellemzésére az érzékenység (szenzitivitás), specificitás, pozitív és negatív prediktív értékek terjedtek el, illetve egy átfogóbb és döntésméleti szempontból mégis a költségekre neutrális jellemzés, az úgynevezett ‘receiver operating characteristics’ (a hazai szakirodalomban is ROC) görbe, amely egy alapvetően kétértékű döntési helyzetre alkalmazható. Rámutatunk arra, hogy a Bayes-hálózatok kiterjesztéseiként



1. ábra | Biomarkertípusok összefüggésrendszere

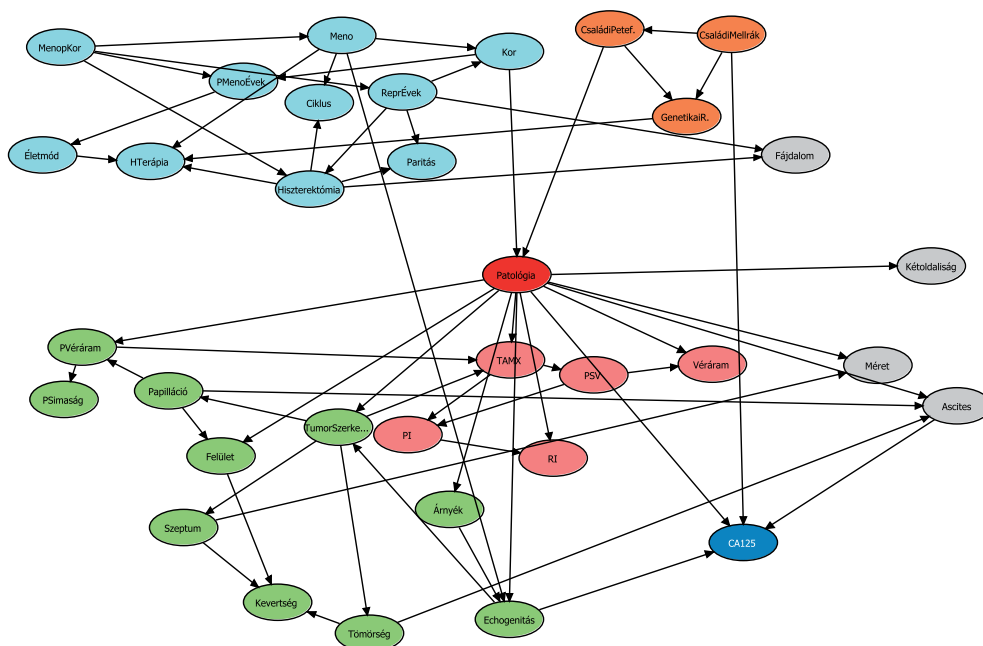
adódó döntési hálózatokkal az egyre hangsúlyosabbá váló költséghatékonysági szempont figyelembevétele is lehetséges.

Végezetül utalunk a biomarker-kutatás új információforrásaira és azokból eredő elméleti-gyakorlati korlátokra, valamint kitérünk a várható fejlődési irányokra.

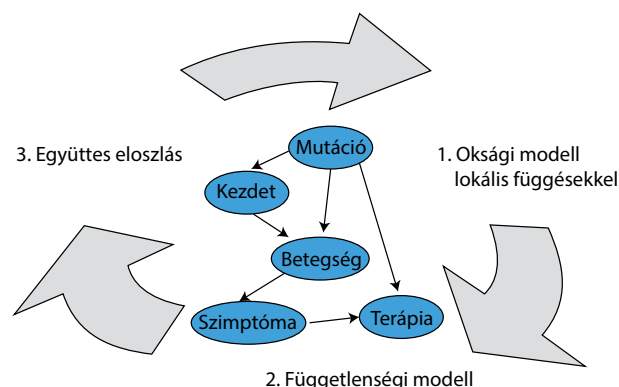
Mindennek során – hely- és tartalmi korlátok miatt – a kapcsolódó döntésméleti háttér és a modellek matematikai és valószínűségi számításaira csupán utalunk, a részletek leírását mellőzzük, remélve, hogy ezáltal dolgozatunk egyrészt a területen jártas olvasóban nem okoz koncepcionális szempontból hiányérzetet, másrészt a biomedicinális olvasótábor szélesebb köre számára is olvasható lesz és érdeklődésére tarthat számot.

Biomarkerek hálójában

A biomarkerek sokrétű és nagy fontosságú funkciói vonatkozásában és alkalmazhatóságuk szempontjából különös figyelmet kap annak vizsgálata és tisztázása, hogy



2. ábra | Biomarkerek összefüggésrendszerének illusztrációja petefészekrák preoperatív diagnosztikájában [5]



3. ábra | Bayes-hálók reprezentációjának három aspektusa

egy adott biomarker a fent ismertetett három kategória melyikébe sorolható. A célponti, végponti és diagnosztikai biomarkerek természetesen egymással is kapcsolatba hozhatók, ezt illusztráljuk az 1. ábrán.

A klinikai gyakorlat főként a diagnosztikai markerekkel kerül kapcsolatba, amelyek száma napjainkban rohamosan növekszik, új kihívásokat is képezve [2, 3, 4]. Emellett a gyógyszerkutatás kulcskérdései közé tartozik, különösen komplex patomechanizmusú betegségek esetében, oki terápiás célpontok azonosítása és a terápia hatékonyságának monitorizálása, amelyekhez releváns biomarkerek szükségesek [5]. A biomarkerek sokaságának átfedése, redundanciája miatt válhatott központi kérdéssé, hogy a már megmért biomarkerek adott értékei ismeretében vajon egyáltalán érdemes-e még további markereket is megmérni. A biostatistika utóbbi negyedszázadban elért eredményeinek felhasználása adhat választ e kérdésekre. Nevezetesen, az intuitív gondolkodást segítő oksági diagramok mellett gráfok alkalmazásával is lehetséges a biomarkerek és egyéb klinikai, demográfiai leírók átfogó modellezése. Ez az úgynevezett valószínűségi gráfok modell (VGM, illetve angolul: probabilistic graphical model – PGM) az oksági diagram oksági relációkra vonatkozó következtetéseihez hasonlóan információk relevanciaviszonyokat jelenít meg, reprezentál. A dolgozat későbbi részében kitérünk arra is, hogy a modellstruktúrát leíró gráfból közvetlenül ki lehet olvasni a modellezett jelenség majdnem összes függetlenségi viszonyát (2. ábra).

A VGM-ek e területen történő alkalmazása lehetővé teszi a biomarkerek és klinikai leírók közötti kapcsolatok formalizálását. E kapcsolatok lehetnek akár determinisztikus, függvényyszerű kapcsolatok, de a gyakorlatban általában csak sztochasztikus függések, amelyek matematikai formalizálásához a valószínűségszámítás elmélete nyújt egy általános keretet.

A Bayes-hálók (BN) a valószínűségi gráfok modellek egy alosztálya. Orvosbiológiai területen is gyakran használt egyszerű Bayes-hálókra példa a „naiv” Bayes-háló, a Markov-lánc és a rejtett Markov-modellek [6]. A Bayes-hálók sokoldalúsága abból a tényből következik, hogy

három autonóm modellezési szintet kapcsol egybe: az oksági modellt, a valószínűségi modell függetlenségi struktúráját és a kvantitatív eloszlást (3. ábra).

A valószínűségi gráfok modellek segítséget adnak az úgynevezett Markov-határmeghatározáshoz is, amely egy szükséges és elégséges halmazát adja a lehetséges biomarkereknek abban az értelemben, hogy ha ismerjük a Markov-határba eső változók értékét, akkor az adott célváltozók halmaza a többi változótól már feltételesen független, azaz azok semmilyen további információt nem hordoznak róla, sem megváltoztatásuknak nincs semmilyen erősségű hatása a célváltozókra [1]. Tömör megfogalmazásban a Markov-határ egy minimális „szigetelője” a célváltozó(k)nak.

Egy adott klinikai diagnosztikai feladat esetében, ha elkészítjük a terület úgynevezett Bayes-hálós modelljét, akkor csupán a gráf alapján, paraméterek és általában minden kvantitatív aspektus megfontolása nélkül meghatározható ez a minimális változók halmaza, amely egy kérdéses változók halmazáról minden információt hordoz vagy azt befolyásolhatja [7, 8]. A 4. ábra egy valós orvosi diagnosztikai modellbeli Markov-határt mutatja. Ez a Bayes-hálós modellezés azon felhasználását is demonstrálja, amelynek segítségével a diagnosztikai kérdések és mérések minimalizálhatóak, akár általános protokoll tervezése során vagy egy konkrét beteg esetében.

Biomarkerek költséghatékonysága

A Markov-határ logikai szinten optimális megoldást ad egy adott célváltozó(halmaz)ról információt hordozó és/vagy azokat befolyásoló változók tekintetében. A diagnosztikai teljesítmény általános definiálásához egy másik, *T. Bayes* után elnevezett elméleti kerethez kell fordulnunk, a bayesi döntésmélethez. A valószínűségi modellezés kapcsán bevezetett Bayes-hálózatok természetes módon terjeszthetők ki a döntésmélet és döntéstámogatás területeire is, így kapva a döntési hálózatokat [1]. A döntési hálózatok az ellipszissel jelölt véletlen csomópontok mellett beavatkozás- és hasznosságcsomópontokat is tartalmaznak, ahol alapesetben a beavatkozási, téglalappal jelölt csomópontoknak nincsenek „szülei”, azaz nem függenek más változóktól, a rombuszal jelölt hasznosságcsomópontok lokális modelljei (paraméterei) pedig a szülei között szereplő beavatkozási és véletlen csomópontoknak megfelelően definiáltak. Egy ilyen döntési hálózatot az 5. ábrán mutatunk be. A döntési hálózatokban olyan következtetések automatizáltak, amelyek adott információk helyzetben a lehetséges beavatkozások várható hasznosságát/veszteségét számítják ki, így támogatva az optimális terápia konkrét esetben történő megválasztását.

Biomarkerek egymásra épülő megválasztása

A klinikai döntéstámogatás szempontjából az egyetlen döntési lépéshez tartozó ‘optimális’ (döntésméleti szó-

csupán az egyre bővülő információk hatását képes figyelembe venni és kiszámítani az adott információk helyzetben lévő kérdéses valószínűséget, hanem maguknak a vizsgálati szcenárióknak a valószínűségeit is, illetve az azokhoz tartozó optimális döntéseket és azok várható hasznosságát/veszteségét is értékelni képes.

Trendek, kihívások

A biomarkerek sokoldalú szerepe és jelentősége a biomedicinális kutatásokban, terápiamonitorizálásban és klinikai döntéshozatalban, az állandóan gyarapodó adathalmaz, ismeret, különösen a rendszerszintű ismeretek ('Systems Biology') és tudás új lehetőségeket kínálnak és egyúttal új módszereket is igényelnek a biomarkerek területén és alkalmazásában. Dolgozatunkban bemutattuk, hogy a rendszerszemléletű és döntési elméleten alapuló megközelítések a biomarkereknek egy egységes, mégis rugalmas keretet jelölhetnek ki, amely alkalmas a rohamosan növekvő biomedicinális adatok, ismeretek és tudás teljes vertikumával való integrációra. Utaltunk arra is, hogy a valószínűségi gráfos modellek és a bayesi döntésmélet kulcsszereplők lehetnek az adatok gazdagságának a kiaknázásában, és a tudományos kutatás mind teljesebb, mégis az emberi megértést is segítő automatizálásában [9].

A Bionikai Innovációs Központban saját bioinformatikai munkáink is ezekre a területekre fókuszálnak, különösen figyelmet szentelve biomarker-együttesek optimális körének, továbbá biomarkerek dinamikus hálózatának az egészséges–betegség előtti–beteg állapotok átmenetének. Mindezzel szolgálni kívánva a 'predict-prevent-personalize' elv modern adatokon alapuló megvalósulását.

Anyagi támogatás: Köszönetet mondunk az MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíjért (Antal Péter).

A cikk végleges változatát mindhárom szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők ezúton is kifejezik őszinte nagyrabecsülésüket *Roska Tamás* hatalmas alkotói tevékenysége iránt, nem felejtve az érdekes, gondolatébresztő diszkussziók baráti, támogató hangulatát.

Irodalom

- [1] Russell, S., Norvig, P.: Artificial intelligence. [Mesterséges intelligencia.] Panem Könyvkiadó, Budapest, 2005. [Hungarian translation]
- [2] Baker, M.: In biomarkers we trust? Nat. Biotechnol., 2005, 23(3), 297–304.
- [3] Buchen, L.: Missing the mark. Nature, 2011, 471(7339), 428–432.
- [4] Gewin, V.: Missing the mark. Nature, 2007, 449(7164), 770–771.
- [5] Dunkel, P., Chai, C. L., Sperlagh, B., et al.: Clinical utility of neuroprotective agents in neurodegenerative diseases: current status of drug development for Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases, and amyotrophic lateral sclerosis. Expert Opin. Investig. Drugs, 2012, 21(9), 1267–1308.
- [6] Antal, P., Fannes, G., Timmerman, D., et al.: Using literature and data to learn Bayesian networks as clinical models of ovarian tumors. Artif. Intell. Med., 2004, 30(3), 257–281.
- [7] Moreau, Y., Antal, P., Fannes, G., et al.: Probabilistic graphical models for computational biomedicine. Methods Inf. Med., 2003, 42(2), 161–168.
- [8] Antal, P., Fannes, G., Timmerman, D., et al.: Bayesian applications of belief networks and multilayer perceptrons for ovarian tumor classification with rejection. Artif. Intell. Med., 2003, 29(1–2), 39–60.
- [9] King, R. D., Rowland, J., Oliver, S. G., et al.: The automation of science. Science, 2009, 324(5923), 85–89.

(Antal Péter dr.,
Budapest, Pf. 91, 1521
e-mail: antal@mit.bme.hu)

(Mátyus Péter dr.,
Budapest, Högyes E. u. 7., 1092
e-mail: matyus.peter@pharma.semmelweis-univ.hu)