



**Silesian
University
of Technology**

SILESIAN UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

Faculty of Automatic Control, Electronics and Computer Science

**Mathematical modelling in comparative analysis of methylation profiles
of *de novo* and therapy-related AML**

Doctoral Dissertation

by

Agnieszka Cecotka

Supervisors

Professor Joanna Polańska, PhD, DSc

Christophe Badie, PhD

2022

Gliwice, POLAND

Mathematical modelling in comparative analysis of methylation profiles of *de novo* and therapy-related AML

Autor pracy doktorskiej: **Agnieszka Cecotka**

Promotorzy: **Professor Joanna Polańska, PhD, DSc, Christophe Badie, PhD**

Streszczenie

Rozwój wysokoprzepustowych technik eksperymentalnych prowadzi do wytwarzania ogromnej ilości danych. Charakteryzuje je duża liczba mierzonych cech oraz nietypowy rozkład statystyczny otrzymywanego sygnału. Stąd potrzeba opracowania nowych algorytmów i sekwencji metod do ich przetwarzania. Jednym ze zjawisk mierzonych za pomocą technik wysokoprzepustowych jest metylacja DNA - modyfikacja epigenetyczna, kluczowa dla kontroli ekspresji genów i rozwoju raka. Zmiany metylacji DNA w ostrej białaczce szpikowej (AML) mogą być przyczyną różnic w odpowiedzi na leczenie i czasie przeżycia między pacjentami z samoistną białaczką i z białaczką będącą skutkiem ubocznym terapii innego nowotworu. Dlatego celem niniejszej pracy jest opracowanie schematów do przetwarzania danych dotyczących metylacji DNA i zbadanie profilu metylacji DNA u pacjentów z AML. Opracowano, wybrano i opisano najlepsze podejścia od wstępnego przetwarzania danych, poprzez analizę statystyczną, modelowanie matematyczne, do analizy funkcjonalnej wykrytych cech i walidacji wyników uzyskanych z wykorzystaniem różnych platform eksperymentalnych.

Na początku pracy przedstawiono i zaimplementowano oryginalny algorytm poszukiwania profilu metylacji DNA w AML, dla danych uzyskanych za pomocą mikromacierzy metylacyjnych. To połączenie modelowania matematycznego i metod statystycznych, pozwala na wnioskowanie o niskiej, średniej, wysokiej i bardzo wysokiej hiper- lub hipometylacji miejsc i regionów genomu. Następnie badano wykrywanie różnic między płciami w poziomach metylacji DNA i czynnikach przeżycia u pacjentów z ostrą białaczką szpikową. W tym podejściu wykorzystano integrację wyników uzyskanych w analizie porównawczej i analizie przeżycia. Ponadto opisano metodę wykrywania aberracji metylacji DNA u pacjentów z białaczką samoistną lub związaną z chemio- lub radioterapią. Wykorzystuje ona nadzorowaną i nienadzorowaną selekcję cech w przestrzeni epigenetycznej i analizy funkcjonalnej. Wykryto kilka biomarkerów ostrej białaczki szpikowej związanej z terapią, potwierdzonych w niezależnym eksperymencie, za pomocą pirosekwencjonowania.