



**Silesian University
of Technology**

Silesian University of Technology
Faculty of Automatic Control, Electronics and Computer Science

Models of cancer genome evolution used to evaluate the role of selection and occurrence of new mutations

Doctoral thesis

Paweł Kuś

Supervisor:

Prof. dr hab. inż. Marek Kimmel

Co-supervisor:

Dr inż. Roman Jaksik

Gliwice 2023

Abstrakt rozprawy doktorskiej

Modele ewolucji genomu nowotworów w ocenie roli selekcji i występowania nowych mutacji

mgr inż. Paweł Kuś

Nowotwory są jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Wiele czynników ryzyka chorób nowotworowych jest związanych ze zmianami stylu życia ludzi w krajach wysoko rozwiniętych, co sprawia, że rak jest istotnym przedmiotem badań. Pojawienie się sekwencjonowania nowej generacji (NGS) sprawiło, że dane molekularne dotyczące nowotworów stały się bardziej dostępne niż kiedykolwiek wcześniej i umożliwiło naukowcom odkrycie wielu mechanizmów molekularnych charakteryzujących komórki nowotworowe. Pomimo tych postępów, skuteczna terapia przeciwnowotworowa zapobiegająca ewolucji lekooporności i nawrotom choroby pozostaje wyzwaniem. Zrozumienie mechanizmów napędzających ewolucję nowotworów: mutagenezy i selekcji, może nas przybliżyć do opracowania skutecznych terapii.

Sekwencjonowanie DNA typu *bulk* pozwala na identyfikację wariantów w genomach nowotworów i pomiar ich częstotliwości allelicznych (VAF). Wykazano, że procesy mutagenezy i selekcji wpływają na kształt rozkładu VAF w próbce. Zaproponowane zostały modele, przybliżające spektra VAF za pomocą mieszanin rozkładów o kształcie potęgowym i dwumianowym. Potęgowa komponenta tych modeli jest nazywana neutralnym ogonem i odpowiada pojawiającym się we wszystkich komórkach neutralnym mutacjom, składowe dwumianowe odpowiadają natomiast wariantom związanym z klonami i subklonami. Parametry tych komponent odzwierciedlają dynamikę ewolucyjną guza.

Zaimplementowaliśmy w ramach rozprawy języku R pakiet *cevomod*, zdolny do dopasowania mieszaniny komponent potęgowych i dwumianowych do danych z sekwencjonowania całoeksomowego, które wcześniej nie mogły być analizowane za pomocą innych znanych algorytmów ze względu na ścisłe wymagania dotyczące jakości danych. *cevomod* pozwala wybrać pomiędzy dwoma typami modeli: modelem *neutralnym* o wykładniku komponenty potęgowej równym 2, oraz modelem w którym wykładnik jest optymalizowany do danych. Podczas gdy pierwszy model pozwala wyznaczyć parametry dynamiki ewolucyjnej takie jak tempo mutacji, czas pojawienia się klonów, czy współczynniki selekcji klonów przy założeniu eksponencjalnego wzrostu guza i stałego tempa mutacji, drugi pozwala na walidację tych założeń.

Używając naszego nowego pakietu i danych z 4 typów nowotworów, pokazaliśmy, że sekwencjonowanie DNA typu *bulk* może być wykorzystane do ilościowego określenia zmian

w dynamice ewolucyjnej nowotworów podczas ich progresji, nawrotów i powstawania przerzutów. Aby to udowodnić, przeanalizowaliśmy dane z eksperymentów sekwencjonowania DNA od pacjentów z ostrą białaczką szpikową, zawierające dane z punktów czasowych diagnozy i nawrotu, pacjentów z nowotworami piersi i krtani, zawierające dane z guzów pierwotnych i przerzutów do węzłów chłonnych, oraz dwie mapy całych narządów raka pęcherza moczowego, zawierające dane z guza urotelialnego wraz z próbkami przednowotworowymi o różnym stopniu zaawansowania choroby.

Stwierdziliśmy istotne różnice w parametrach dynamiki ewolucyjnej pomiędzy próbkami pochodzącymi z tego samego nowotworu, takie jak częsty wzrost tempa mutacji w przerzutach do węzłów chłonnych w nowotworach krtani, w porównaniu z ich guzami pierwotnymi, czy powszechne zmiany tempa mutacji w nawracających białaczkach.

Pokazaliśmy również, że założenia leżące u podstaw najczęściej stosowanych modeli wykorzystywanych w analizie parametrów ewolucji nowotworów, mogą nie być zachowane w wielu guzach. Zaobserwowaliśmy i opisaliśmy częste odchylenia wykładnika opisującego neutralny ogon rozkładu od oczekiwanej wartości 2, które mogą wskazywać na nieeksponencjalny wzrost guza, zmienne tempo mutacji lub obecność mikro-klonów podlegających pozytywnej selekcji. Zaproponowaliśmy matematyczne wyjaśnienie zaobserwowanych odchyleń, wiążąc je ze zmianami w tempie mutacji podczas wzrostu nowotworu.

Wierzymy, że nasze wyniki mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia procesów odpowiedzialnych za ewolucję nowotworów.