

[logo]

TURKU

BIOSCIENCE

Uniwersytet Turku i Uniwersytet Abo Akademi – Finlandia

Dr Asta Laiho
Dyrektor ds. Rozwoju
Turku Bioscience Centre
Uniwersytet Turku
Turku (Finlandia) dn. 28 lutego 2023 r.

Do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Sprawozdanie przed obroną rozprawy doktorskiej Bence'a Galika

Dużą przyjemność sprawił mi fakt, że mogę napisać przedegzaminacyjne sprawozdanie z oceny rozprawy doktorskiej pt. "Opracowanie i wdrożenie autorskich bioinformatycznych potoków danych do analizy danych NGS w badaniach nad rakiem i wspomaganym rozrodem" autorstwa Bence'a Galika. Praca ta stanowi aktualne i ważne przedsięwzięcie. Obecnie generowanie wielkoskalowych i złożonych zbiorów danych biologicznych omiki jest szybkie i opłacalne, co sprawia, że dostępność wydajnej i solidnej analizy danych jest krytycznym czynnikiem ograniczającym nowoczesne projekty badawcze oparte na danych. Praca doktorska Bence'a Galika bardzo dobrze odpowiada na to istniejące ograniczenie, tworząc potoki analizy danych umożliwiające solidną i wydajną analizę danych w projektach związanych z badaniami nad rakiem i wspomaganym rozrodem.

Cztery studia przypadków zawarte w tej pracy przeszły proces recenzji i zostały opublikowane w czasopismach naukowych, podczas gdy jedno z badań jest niezależnie włączone do pracy. Bence Galik jest pierwszym autorem w dwóch, drugim autorem w jednym i czwartym autorem w jednym z opublikowanych opracowań. Jego wkład w te cztery publikacje i niezależne badanie jest oczywiście nieoceniony, dzięki czemu jego wkład w rozprawę jest wystarczający dla celów rozprawy doktorskiej.

Pierwsze studium przypadku koncentruje się na przewlekłej białaczce limfocytowej (CLL), która charakteryzuje się znaczną heterogenicznością kliniczną i genetyczną. Tutaj ukierunkowana analiza 30 powtarzających się mutacji genów u 20 pacjentów, przed i podczas leczenia za pomocą ibruknib. Charakterystyka mechanizmów oporności na ibruknib może potencjalnie prowadzić do nowatorskich postępów klinicznych. Analiza danych wygenerowanych niestandardowych danych sekwencjonowania ampliconu została przeprowadzona przez Bence'a Galika przy użyciu utworzonego wewnątrz procesu przepływu pracy nad analizą danych, składającego się z powszechnie używanych narzędzi do różnych etapów analizy.

Drugie badanie miało na celu poprawę klasyfikacji molekularnej pacjentów z pierwotnym chłoniakiem ośrodkowego układu nerwowego, którego wyniki mogą potencjalnie doprowadzić do dokładniejszego rozwarstwienia pacjentów w zastosowaniach diagnostycznych. Test NanoString oparty na ekspresji genów został tutaj porównany ze standardowym algorytmem immunohistochemicznym. Wykorzystano ten sam bioinformatyczny przepływ pracy opracowany dla badania oraz użyty do analizy danych, w uzupełnieniu do których przeprowadzono dalszą analizę statystyczną.

W ramach trzeciego studium przypadku zbadano próbki glejaka wielopostaciowego w celu lepszego zrozumienia mechanizmów molekularnych związanych z rozwojem choroby. Dokonano tego, analizując wzorce DNA CpG metylaKon w próbkach przy użyciu metody sekwencjonowania wodorosiarczynów o zmniejszonej reprezentacji. Analizę danych sekwencjonowania przeprowadzono przy użyciu bioinformatycznego przepływu pracy opracowanego przez Bence'a Galika. Przepływ pracy składa


Robert Filipowicz

się z narzędzi, które są powszechnie używane do podobnych celów. Ponadto przeprowadzono dalsze statystyczne badania danych.

Czwarte badanie koncentruje się na niedrobnokomórkowym raku płuca, który reprezentuje heterogenną grupę nowotworów złośliwych składającą się głównie z gruczolakoraków i raków płaskonabłonkowych. W tym przypadku wygenerowano dane sekwencjonowania miRNA w celu zbadania, w jaki sposób miRNA mogą pomóc w poprawie charakterystyki podtypów chorób i potencjalnie wykorzystać je jako biomarkery w terapiach celowanych. Dane sekwencjonowania przeanalizowano za pomocą bioinformatycznego przepływu pracy opracowanego przez Bence'a Galika, a ponadto przeprowadzono obszerną analizę statystyczną i modelowanie predykcyjne.

Ostatnie badanie dotyczy badań rozrodczych, gdzie celem było opracowanie podejścia do nieinwazyjnej oceny zawartości DNA zarodka, które mogłoby być wykorzystane przed implantacją w zapłodnieniu in vitro, jako uzupełnienie istniejących metod. Przeprowadzono sekwencjonowanie DNA, a uzyskane dane przeanalizowano w celu wykrycia zmian w liczbie kopii przy użyciu bioinformatycznego przepływu pracy opracowanego przez Bence'a Galika. Etapy analizy danych opierały się na szeroko stosowanych narzędziach bioinformatycznych.

Rozprawa kompleksowo przedstawia tło każdego badania, a także powiązane materiały i metody z laboratorium mokrego i suchego. Szczegółowo i wyczerpująco opisano również wyniki analizy każdego badania. Ogólne zastosowania bioinformatyki i NGS zostały opisane, nieco zwięźle, we wstępnej części pracy. Biorąc pod uwagę, że tytuł pracy podkreśla zorientowany na bioinformatykę wkład doktoranta w prowadzone badania, interesujące byłoby też szersze przedstawienie ogólnej analizy danych bioinformatycznych oraz powiązanych narzędzi i praktyk do generowania przepływów pracy w analizie danych. Ponadto techniczne aspekty opracowanych przepływów pracy można było opisać bardziej szczegółowo, w tym sposób wyboru parametrów procesu dla różnych narzędzi w przypadku odchylenia od wartości domyślnych.

Kliniczne aspekty różnych studiów przypadków zawartych w pracy zostały kompleksowo omówione na jej końcu, co ilustrując solidne zrozumienie prowadzonych przez doktoranta badań. Niemniej jednak, byłoby to zdecydowanie korzystne gdyby część dotycząca omówienia wyników zawierała podkreślenie znaczenia generowania bioinformatycznych przepływów pracy w ramach szeroko pojętych projektów badawczych, a także potencjalnej przyszłej perspektywy ponownego wykorzystania takich przepływów pracy w późniejszych badaniach. Dla jakości rozprawy korzystne byłoby również dalsze dopracowanie struktury językowej w celu poprawy stylu i pisowni.

Praca Bence'a Galika wygenerowała bez cienia wątpliwości nową wiedzę w dziedzinie badań nad rakiem i reprodukcją, umożliwiając analizę danych z kilku rzeczywistych projektów z wykorzystaniem ustalonych bioinformatycznych przepływów pracy i podejść do analizy danych zastosowanych podczas pracy związanych z rozprawą. Złożona praca spełnia wymagania regulaminu studiów doktoranckich Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku do uzyskania stopnia naukowego doktora. **Tym samym rekomenduję skierowanie niniejszej rozprawy do dalszych etapów przewodu doktorskiego i poddanie jej publicznej obronie.**

Z poważaniem,
Dr. Asta Laiho [podpis nieczytelny]

Ja, Robert Filipowicz, tłumacz przysięgły języka angielskiego wpisany na listę tłumaczy przysięgłych Ministra Sprawiedliwości pod numerem TP/1166/05, stwierdzam zgodność powyższego tłumaczenia z oryginałem dokumentu.

Warszawa, dn. 27.04.2023

Rep. 847 / 2023

