



Vilnius
universitetas

Ligų prognozavimo algoritmai panaudojant naujos kartos sekoskaitos duomenis

2020 – 2025

Ramunė Vaišnorė, Informatikos inžinerijos III kurso doktorantė

Vadovė – prof. dr. Audronė Jakaitienė

Visų studijų plano santrauka

Studijų metai	Egzaminai	
	Planas	Įvykdyta
I (2020/2021)	1	2
II (2021/2022)	1	0
III (2022/2023)	1	1
IV (2023/2024)	1	
Iš viso:	4	3

Studijų metai	Dalyvavimas konferencijose				Publikacijos					
	Tarptautinėse		Nacionalinėse		Su citav. rodikliu			Be citav. rodiklio		
	Planas	Įvykdyta	Planas	Įvykdyta	Planas	Įvykdyta	Būklė	Planas	Įvykdyta	Būklė
I (2020/2021)	0	0	0	1				0	1	Publikuotas LMD darbai
II (2021/2022)	1	1						0	1	Publikuotas BJMC
III (2022/2023)	1	1			1	1	Publikuota			
IV (2023/2024)	1				1					
Iš viso:	3	2	0	1	2	1		0	2	

Ataskaitinių studijų metų darbo planas

Egzaminai 2022/2023 (II pusmetis)		
Planas	Įvykdyta	Būklė
–	–	–

Dalyvavimas konferencijose 2022/2023 (II pusmetis)		
Planas	Įvykdyta	Konferencijos tipas
Dalyvavimas mokslinėje vasaros stovykloje (TU Berlyno Vasaros Universitetas ar panašioje) arba stažuotė užsienio mokslo ir studijų institucijoje, 2023 m. rugpjūčio mėn.	CCAIM AI and Machine Learning Summer School, organizuota Cambridge Centre for AI in Medicine, 2023 m. rugsėjo 11-15 d.	Mokslinė vasaros stovykla
Pranešimas tarptautinėje mokslinėje konferencijoje (ICBBE 2023 Bioinformatikos Inžinerijos Konferencijoje ar panašioje), 2023 m. birželio mėn.	Stendinis pranešimas – Ramunė Vaišnorė, Karolis Šablauskas – „Optimization of oncohaematological germline variant calling and annotation“, Clinical Genomics and NGS, 2023 m. gegužės 6-12, Bertinoro, Italija	Tarptautinė mokslinė konferencija

Ataskaitinių studijų metų darbo planas

Publikacijos 2022/2023 (II pusmetis)			
Planas	Ivykdyta	Būklė	Publikacijos tipas
	Jelena Rascon, Ramune Vaisnore, Ramune Pasauliene, Zanna Kovalova, Audrone Jakaitiene, Goda Vaitkeviciene, Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Challenges in Small European Countries, Transplantation and Cellular Therapy, 2023, ISSN 2666-6367, https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.01.006	Publikuota 2023-01-12	WoS, Impact Factor 5.609 (2021), 7.8 CiteScore

Doktorantūros studijų pasiekimai

Dalyvavimas tarptautinėse konferencijose	
	Aprašas
1.	Ramunė Vaišnorė, Audronė Jakaitienė, Violeta Mikštienė, Gabija Mozur, „Functional pathways analysis for COVID-19 modeling: exploring Lithuanian data“, 8th Nordic-Baltic Biometrics Virtual Conference, 2021 m. birželio 7-10, Helsinkis
2.	Ramunė Vaišnorė, Audronė Jakaitienė, Violeta Mikštienė, Gabija Mazur – „Initial analysis of COVID-19 Lithuanian case-control genomic study data“, Tarptautinė Biometrijos Konferencija – IBC2022, 2022 m. liepos 10-15, Ryga
3.	Ramunė Vaišnorė, Karolis Šablauskas – „Optimization of oncohaematological germline variant calling and annotation“, Clinical Genomics and NGS, 2023 m. gegužės 6-12, Bertinoro, Italija

Publikacijos (tik su citavimo rodikliu)		
	Bibliografinis aprašas	Būklė
1.	Jelena Rascon, Ramune Vaisnore, Ramune Pasauliene, Zanna Kovalova, Audrone Jakaitiene, Goda Vaitkeviciene, Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Challenges in Small European Countries, Transplantation and Cellular Therapy, 2023, ISSN 2666-6367, https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.01.006 .	Publikuota

Bendrujų gebėjimų ugdymas

- Praktiniai mokymai apie projektų rengimą – 0,25 ECTS (2020-10-16);
- Mokslinių rezultatų publikavimas pagal formalaus vertinimo reikalavimus – 0,1 ECTS (2020-11-10);
- Atvirosios prieigos kompetencijų tobulinimas – 0,2 ECTS (2020-11-10);
- Mokslinių tyrimų duomenų valdymo dirbtuvės – 0,25 ECTS (2020-12-03);
- Mokslo komunikacija (angl. *science communication*) – 0,3 ECTS (2021-06-30);
- Verslumo įrankių kūrybinės dirbtuvės – 1 ECTS (2022-05-27 ir 2022-06-03).
- **Duomenų vizualizavimas su R – 1,25 ECTS (2023-03-29 – 2023-04-26).**
- **Viso: 3,35 ECTS.**

Mokslinių tyrimų ir disertacijos rengimo etapai

	Darbo pavadinimas	Atlikimo terminai	Pastabos
2	<p>2.3. <u>Empirinis tyrimas:</u></p> <p>1. Siūlomų algoritmų pritaikymas naujos kartos sekoskaitos duomenims.</p> <p>2. Siūlomų algoritmų tobulinimas, atsižvelgiant į gautus rezultatus.</p> <p>2.4. <u>Gautų duomenų analizė, apibendrinimas, išvadų parengimas:</u></p> <p>1. Algoritmų tikslumo įvertinimas, palyginimas su kitų autorių metodais, atrinktais remiantis išanalizuota mokslinė literatūra.</p>	<p>2022 m. spalio mėn. – 2022 m. gruodžio mėn.</p> <p>2023 m. sausio mėn. – 2023 m. gegužės mėn.</p> <p>2023 m. birželio mėn. – 2024 m. sausio mėn.</p>	<p>Pradėta kurti sistema onkohematologinėmis ligomis sergančių pacientų genetinių variantų identifikavimui bei anotavimui.</p> <p>Papildyta literatūros analizė apie somatinių bei germinacinių variantų identifikavimo ir anotavimo sistemas, jų palyginimą.</p> <p>Pristatytos onkohematologinėmis ligomis sergančių pacientų germinacinių bei somatinių mutacijų identifikavimo veiksmų eigos, įvertintas jų tikslumas naudojant auksinio standarto kontroles germinaciniams (GIAB, NA12878 mėginiai) ir somatiniams variantams (OncoSpan, gDNA) bei jautrumo ir F1 įverčius.</p>

Tyrimo objektai:

- ❖ Naujos kartos sekoskaitos genominiai duomenys;
- ❖ Svarbių germinacinių ir somatinių genetinių pokyčių identifikavimo sistema, leidžianti prognozuoti/patvirtinti onkohematologines ligas.

Tyrimo tikslas:

- Sukurti onkohematologinėmis ligomis sergančių pacientų somatinių ir germinacinių genetinių pokyčių identifikavimui pritaikytas sistemas panaudojant naujos kartos sekoskaitos duomenis.

Tyrimo uždaviniai

- Atlikti panašių jau egzistuojančių algoritmų bei sistemų analizę;
- Atlikti bioinformatikos duomenų bazių panaudojimo ir pritaikymo su onkohematologinėmis ligomis susijusių genetinių variantų anotavimui analizę;
- Apjungti bioinformatikos algoritmus ir duomenų bazių informaciją į vientisą genetinių variantų identifikavimo ir anotavimo sistemą;
- Testuoti sistemos veikimą įvertinant įrankių tikslumą naudojant auksinio standarto mėginius germinacinėms ir somatinėms mutacijoms;
- Palyginti sukurtos sistemos veikimą su jau egzistuojančiomis sistemomis;
- Tobulinti sukurtą sistemą atsižvelgiant į testavimo rezultatus;
- Validuoti sukurtą sistemą su naujais naujos kartos sekoskaitos duomenimis atliekant klinikinę validaciją.

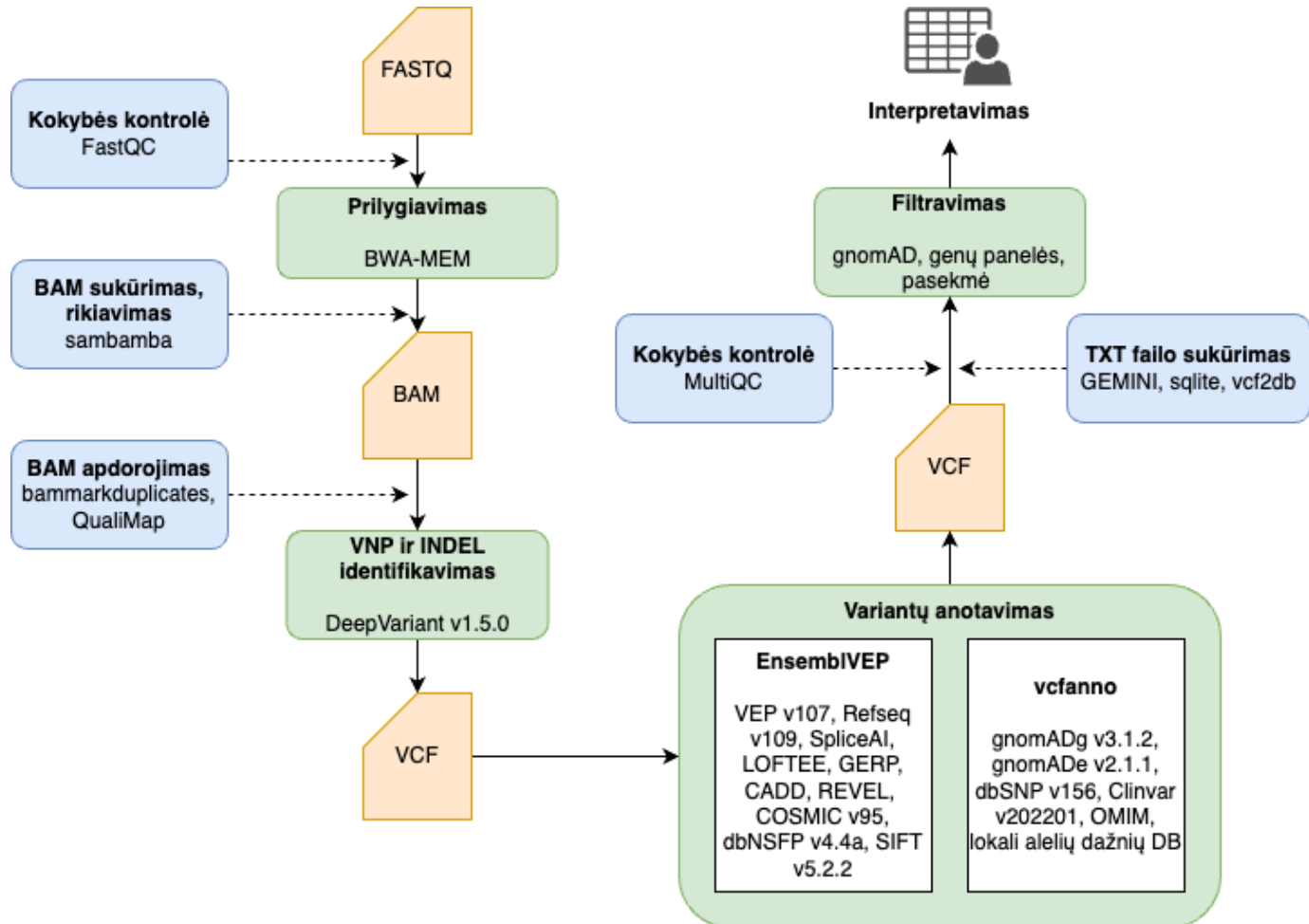
Per pusmetį gauti moksliniai rezultatai (I)

1. Papildytas disertacijos tikslas bei uždaviniai ir siekiami rezultatai.
2. Susipažinta su onkohematologinių ligų tematika, prisidėta prie straipsnio rengimo – Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Challenges in Small European Countries (2023), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtct.2023.01.006>. Atlikta statistinė analizė, pacientų išgyvenamumo analizė bei kurtos vizualizacijos keliems konferenciniams pranešimams.
3. Papildyta literatūros analizė apie somatinių ir germinacinių variantų identifikavimo ir anotavimo sistemas, jų palyginimą, apie mano pradėtus vykdyti onkohematologinėmis ligomis sergančių pacientų somatinių ir germinacinių variantų nustatymo sistemų tyrimus.

Atliktas tyrimas – Germinacinių variantų identifikavimas

Uždavinys:

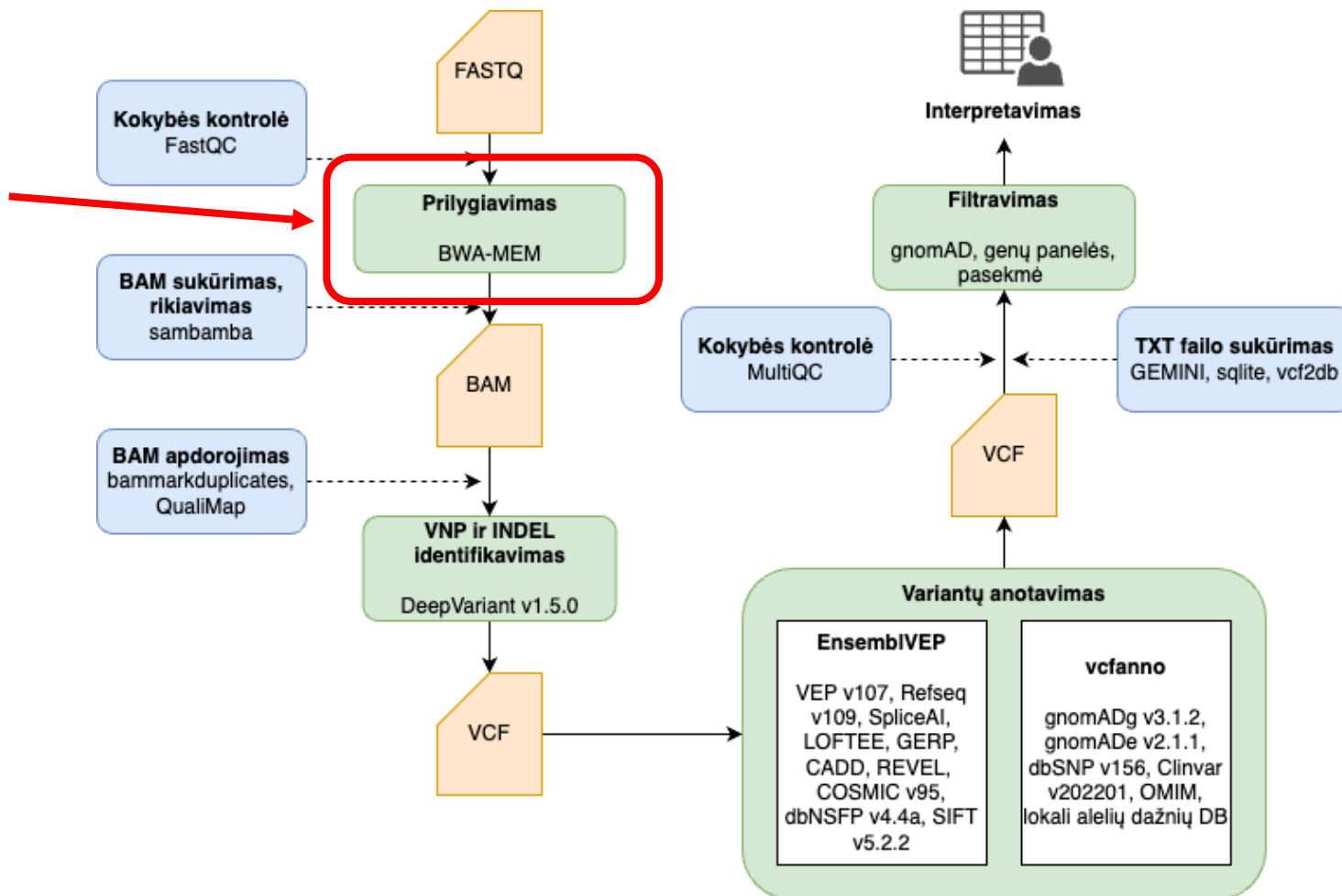
patobulinti onkohematologinėmis ligomis sergančių pacientų germinacinių genetinių mutacijų identifikavimo ir anotavimo sistemą.



Atliktas tyrimas – Germinacinių variantų identifikavimas

Rezultatas 1:

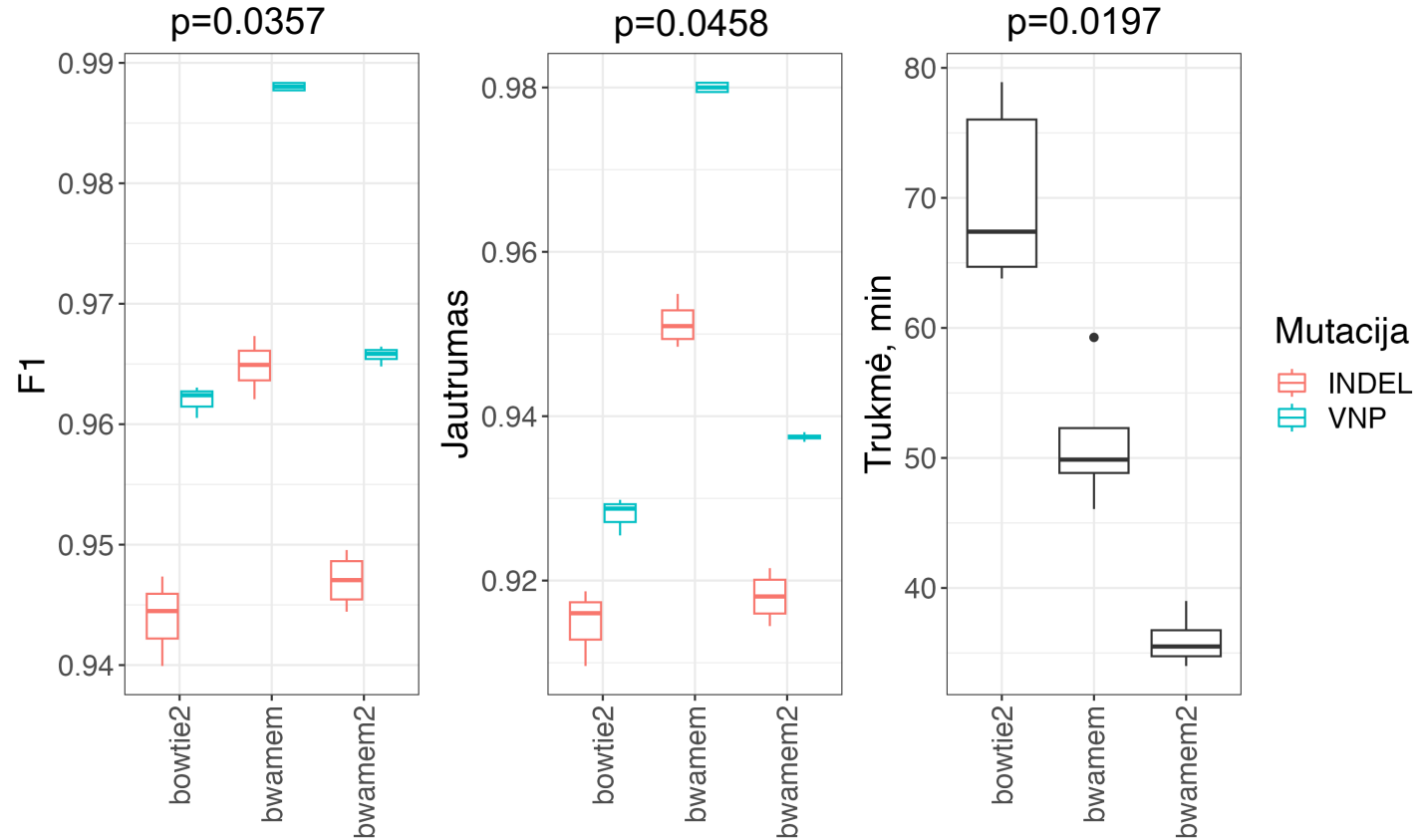
parinktas BWA MEM prilygiavimo algoritmas.



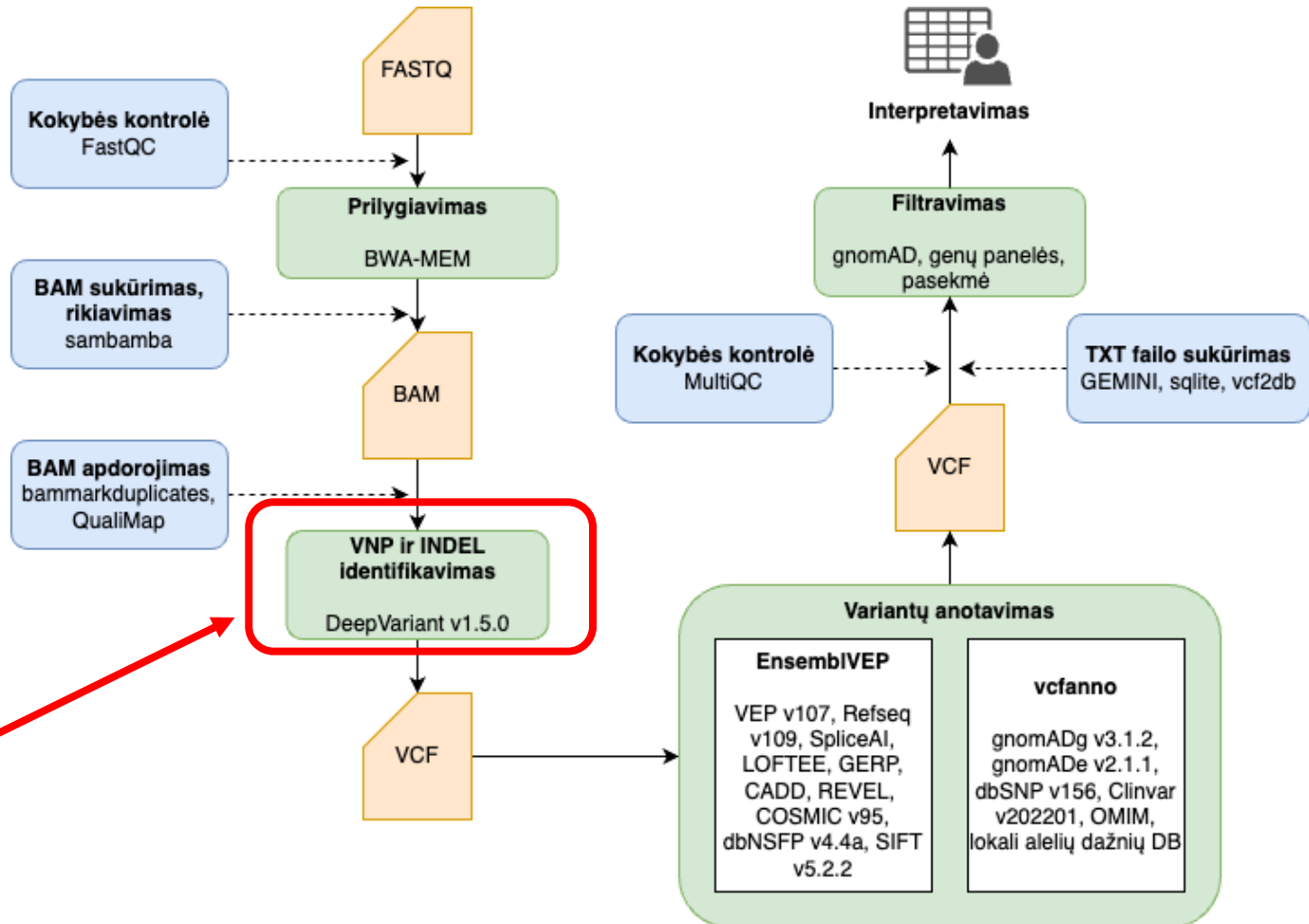
Prilygiavimo algoritmo tyrimas

Viso nusekvenuotų sekų ~143 mln

Bowtie2 prilygiavo ~2 mln mažiau sekų nei kiti du algoritmai



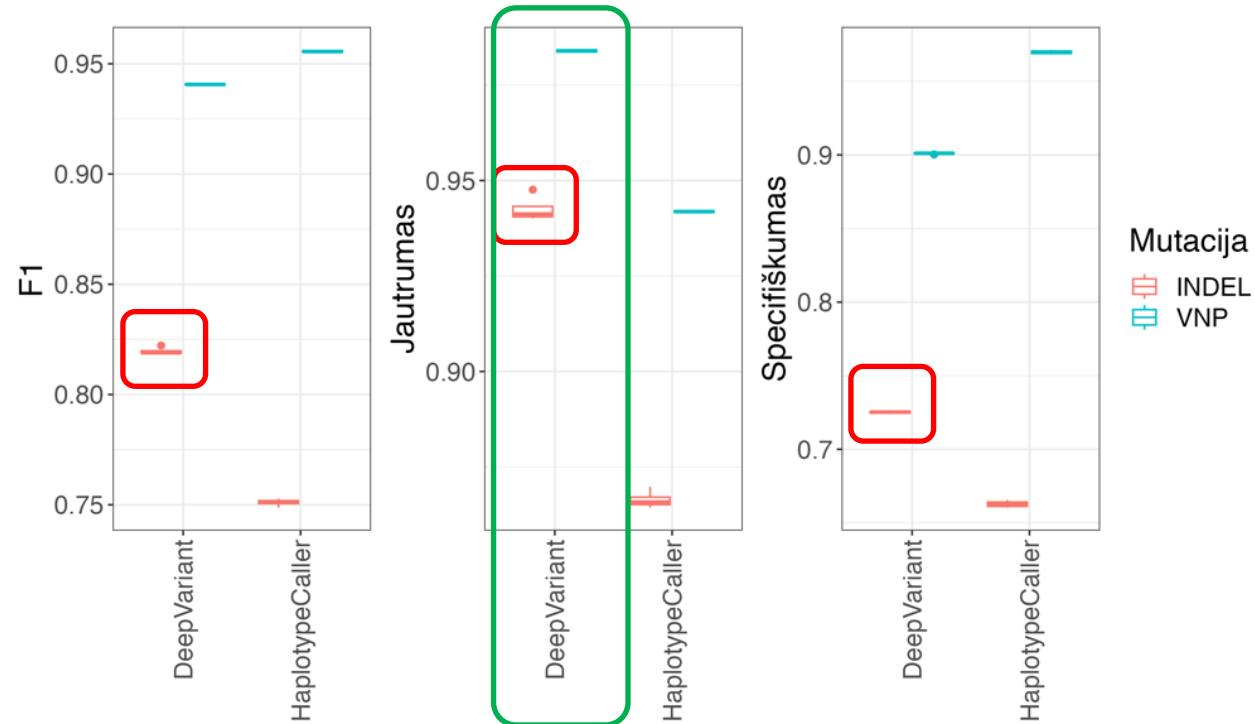
Atliktas tyrimas – Germinacinių variantų identifikavimas



Rezultatas 2:

pakeistas VNP ir INDEL germinacinių mutacijų aptikimo metodas – DeepVariant vietoje HaplotypeCaller.

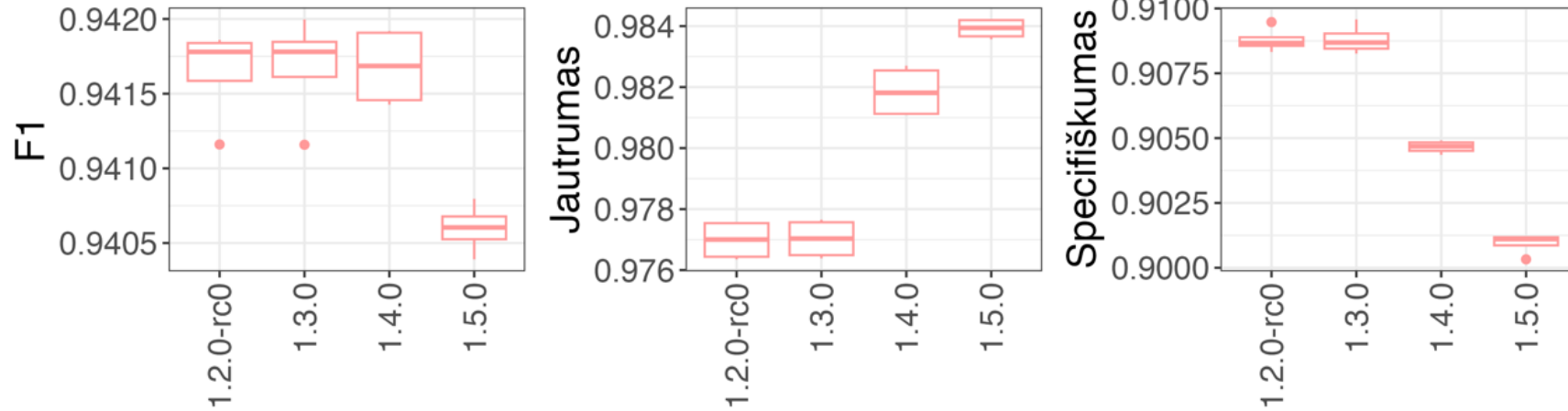
DeepVariant v1.5.0 vs HaplotypeCaller v4.3.0.0



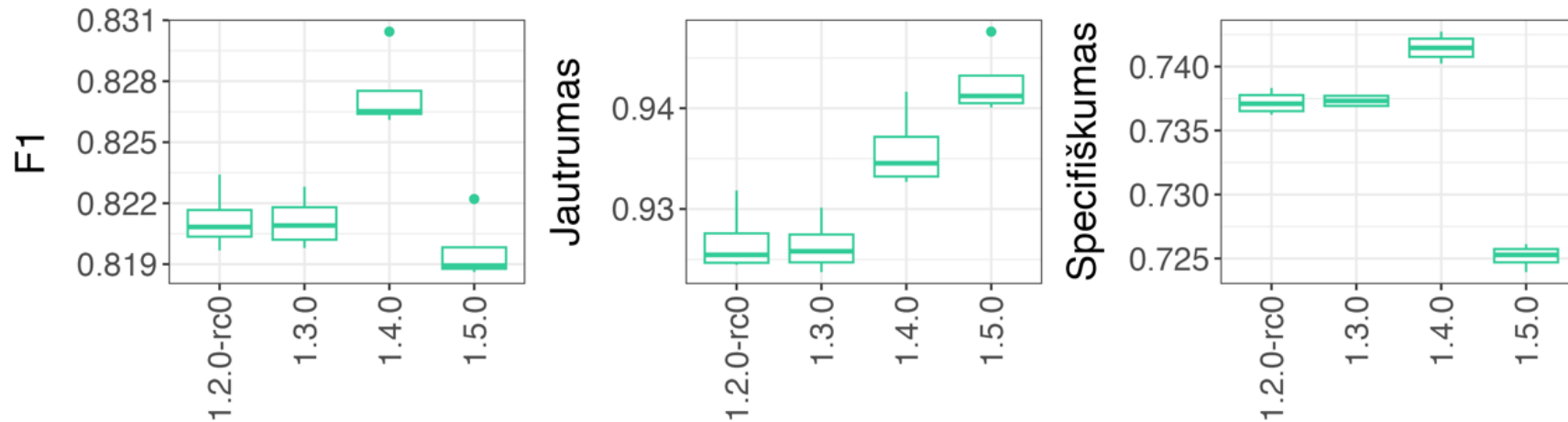
Aukštesnis INDEL mutacijų aptikimo tikslumas ($p=0.02857$), aukščiausi jautrumo įvertinimai ir VNP, ir INDEL mutacijoms

Skirtingos DeepVariant versijos

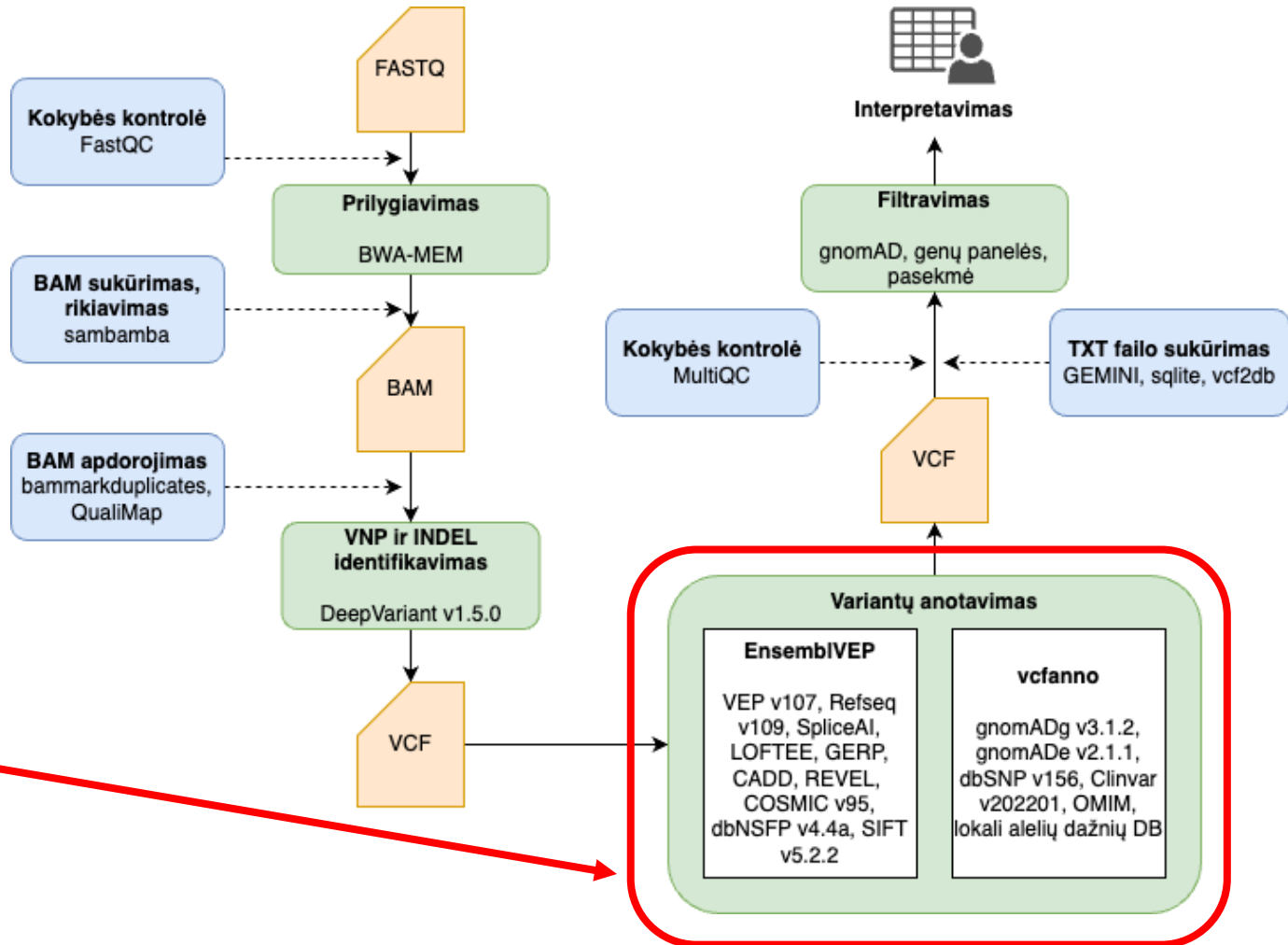
VNP



INDEL



Atliktas tyrimas – Germinacinių variantų identifikavimas



Rezultatas 3:

atnaujinti anotavimo įrankiai bei mutacijų anotavimo duomenų bazės.

Germinacinių variantų identifikavimo ir anotavimo sistema patvirtinta klinicine validacija

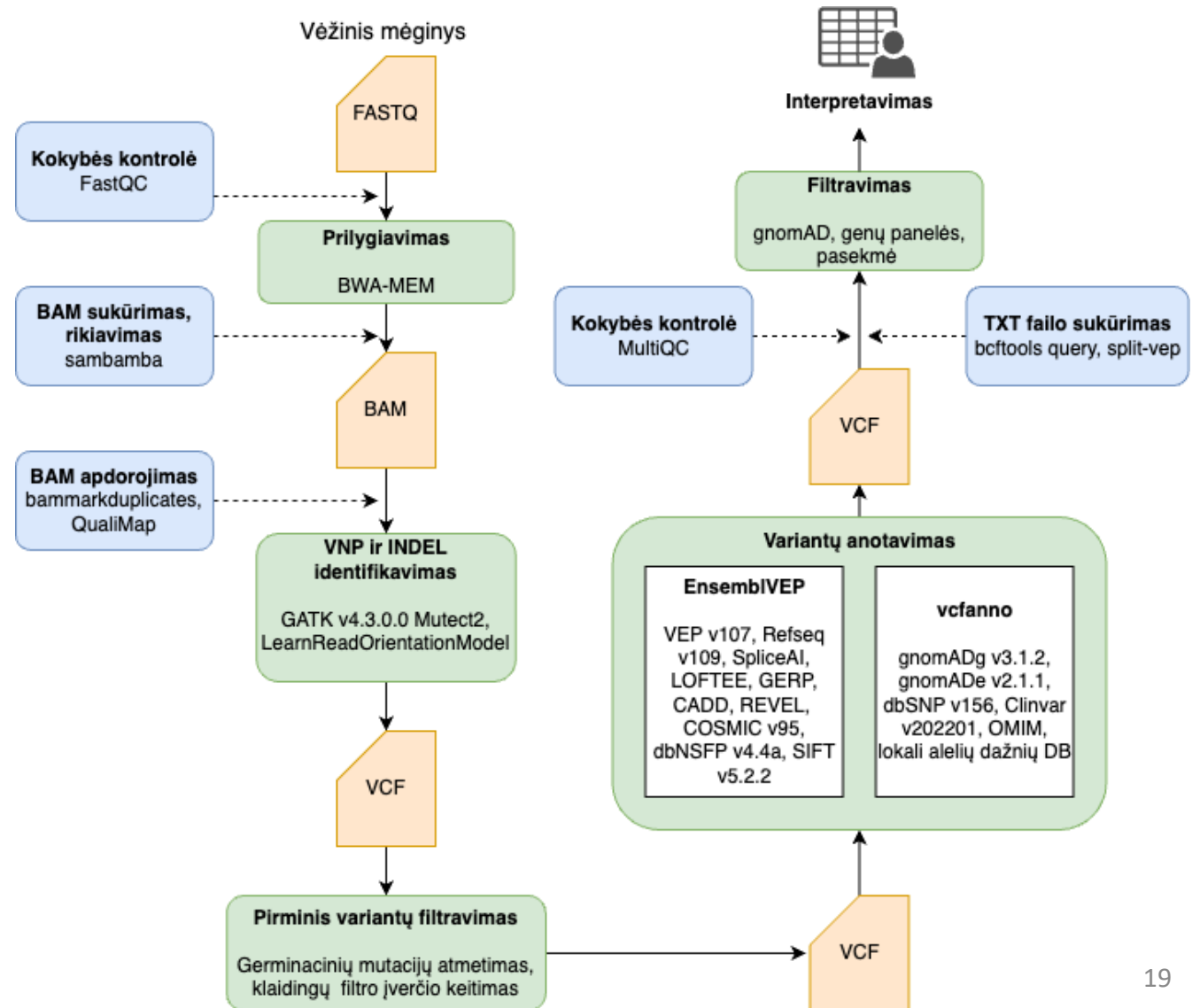
79 mėginiams mutacijų aptikimas ir anotavimas atliktas naująja sistema, šiuo metu analizuojami

	1 mėginys		2 mėginys		3 mėginys	
	Nauja sistema	Bcbio	Nauja sistema	Bcbio	Nauja sistema	Bcbio
Identifikuota variantų	73 727	68 837	73 428	67 971	74 486	69 370
Klinikinis radinys yra	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Tolimesni darbai – Somatinių mutacijų identifikavimas

Uždavinys:

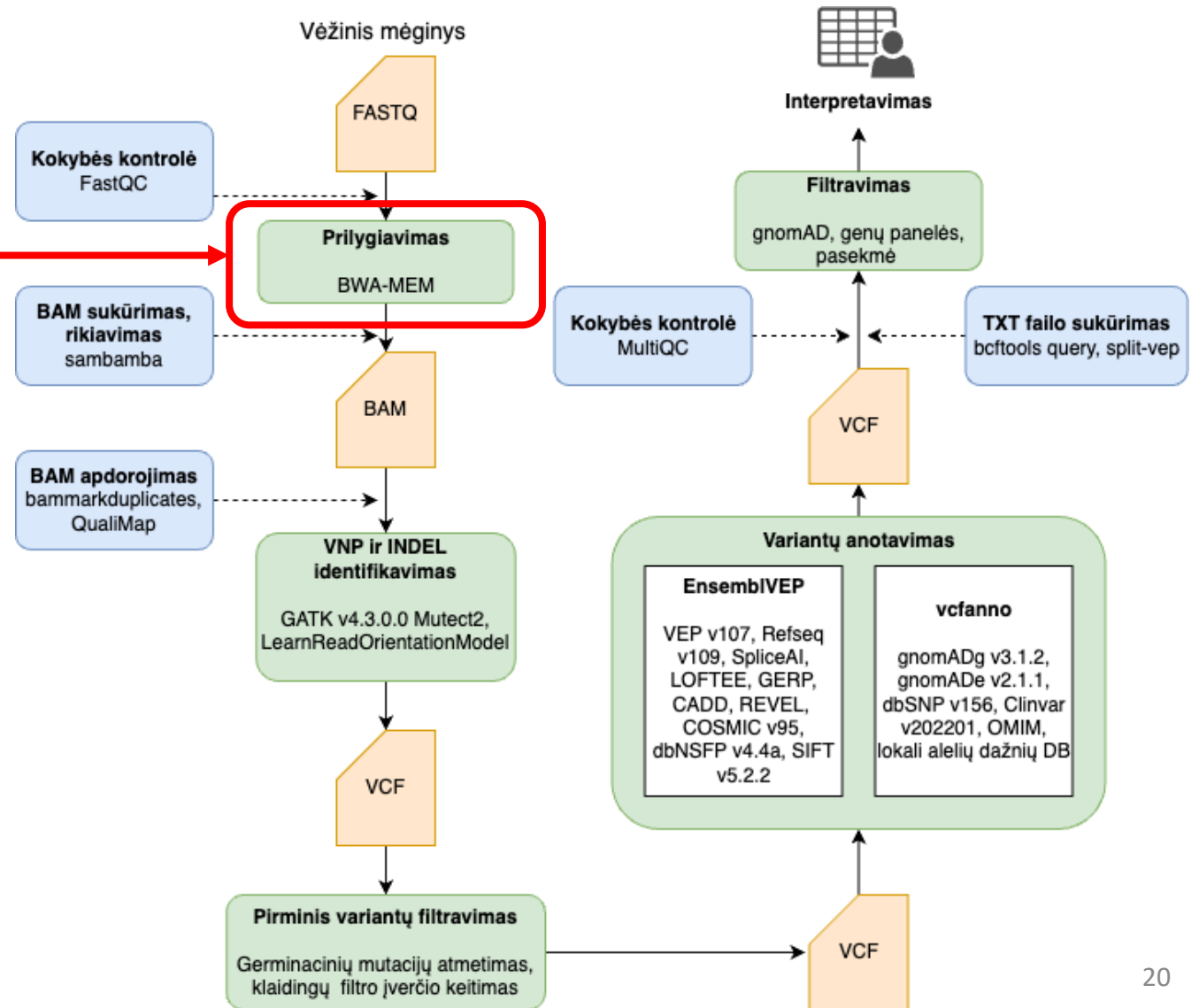
identifikuoti tikras somatines mutacijas turint tik vėžinio audinio sekoskaitos duomenis.



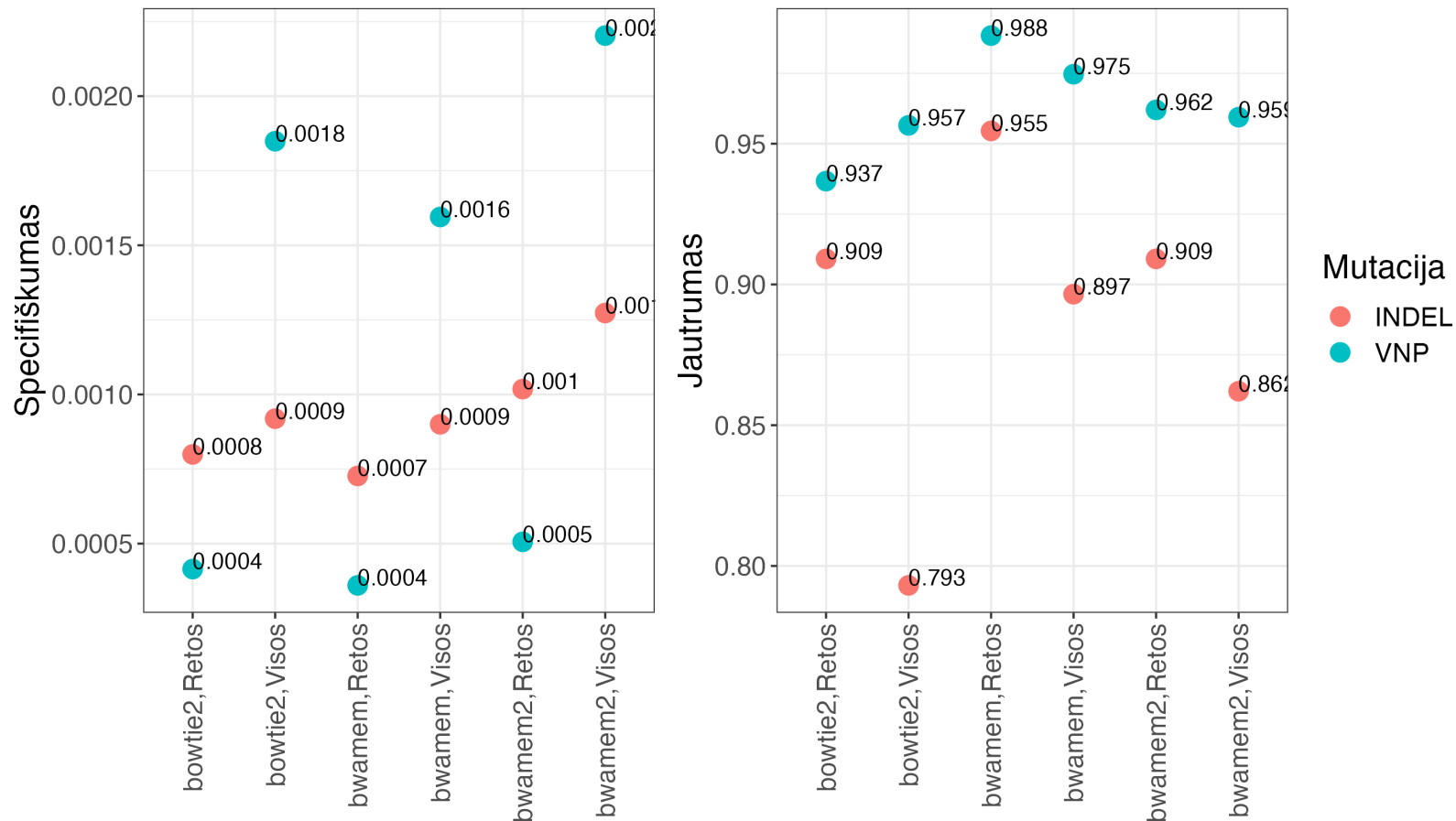
Tolimesni darbai – Somatinių mutacijų identifikavimas

Rezultatas 1:

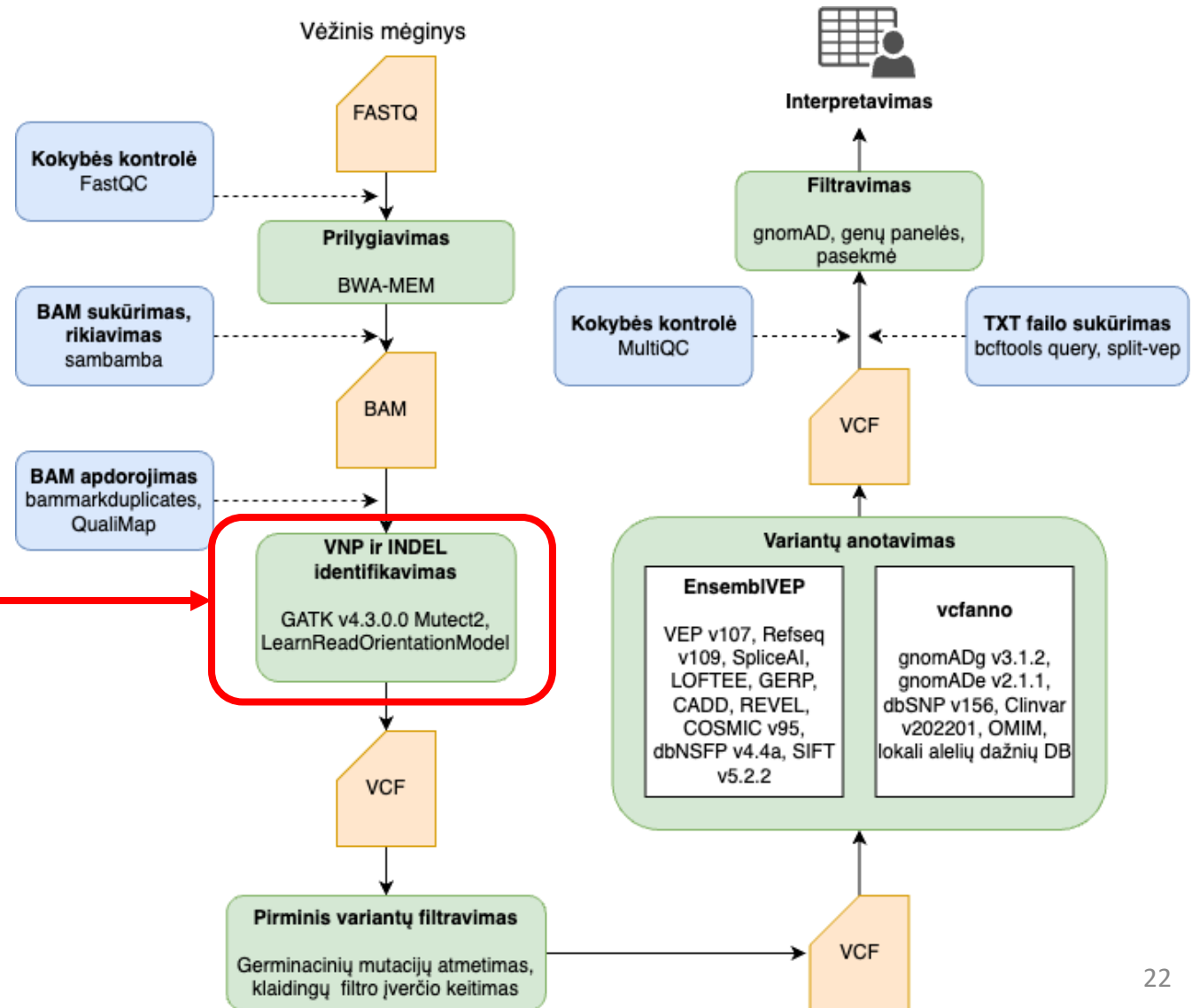
parinktas sekoskaitos sekų prilygiavimo algoritmas.



Prilygiavimo algoritmo tyrimas



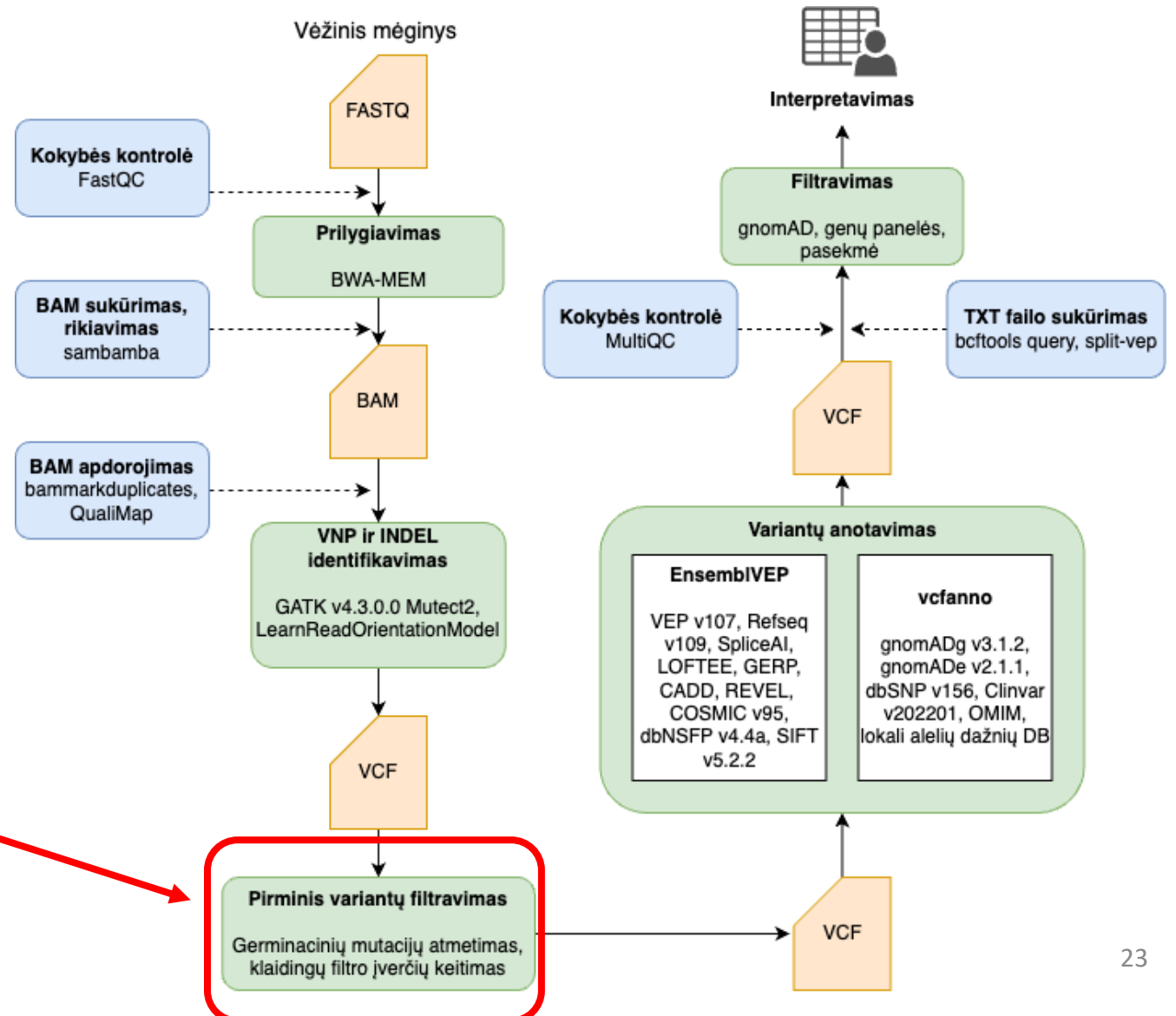
Tolimesni darbai – Somatinių mutacijų identifikavimas



Rezultatas 2:

variantų identifikavimas vykdomas Mutect2 pagalba, vėliau nustatant sekų orientaciją ir pagal tai pašalinant artefaktus.

Tolimesni darbai – Somatinių mutacijų identifikavimas



Vykdomas tyrimas

somatinių variantų atskyrimas nuo germinacinių ar sekoskaitos artefaktų: FilterMutectCalls, rankinis filtro reikšmių keitimas.

Kito pusmečio darbo planas

Darbo pavadinimas		Atlikimo terminai
2	<p>2.4. <u>Gautų duomenų analizė, apibendrinimas, išvadų parengimas:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Algoritmų tikslumo įvertinimas, palyginimas su kitų autorių metodais, atrinktais remiantis išanalizuota mokslinė literatūra. 2. Gautų rezultatų apibendrinimas. 3. Išvadų parengimas. 	<p>2023 m. birželio mėn. – 2024 m. sausio mėn.</p>

Egzaminai	Dalyvavimas konferencijose	Publikacijos
Didžiųjų duomenų analitika, 7 kreditai (2024 m. sausis)		Publikacija indeksuojamame žurnale (Informatica ar panašiam)



**Vilnius
University**

Ar turite klausimų?

Kontaktai: ramune.vaisnore@mif.stud.vu.lt