

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени
кандидата биологических наук
Нерсияна Степана Ашотовича
на тему: «Роль функциональной активности микроРНК и их изоформ в
патогенезе злокачественных опухолей человека»
по специальности 03.00.03 - «Молекулярная и клеточная биология»**

Диссертационная работа С.А. Нерсияна представляет фундаментальное исследование по анализу активности изоформ микроРНК в злокачественных опухолях человека с использованием методов биоинформатики и экспериментальных данных высокопроизводительного секвенирования. Продолжающееся развитие постгеномных технологий, дает основу для расширения знаний о молекулярных механизмах регуляции экспрессии генов посредством микроРНК, определению их функции. Разработка собственных оригинальных методов оценки связывания изоформ микроРНК, анализ объемных транскриптомных данных на культурах клеток злокачественных опухолей, придает **оригинальность и масштабность** выполненной работе.

Исследование микроРНК в целом представляет перспективную и активно развивающуюся тему современных постгеномных исследований. С.А. Нерсиян является автором ряда статей, в которых представлены новые биоинформационные подходы к изучению микроРНК. Отметим, что, несмотря на развитие программ предсказания микроРНК, рост объемов баз данных, анализ связывания 5'-изоформ микроРНК и определение генов мишеней в опухолях человека систематически не изучались. Возникает проблема развития сравнительных методов, позволяющих определять гены-мишени связывания 5'-изоформ микроРНК. Разработка С.А. Нерсияном

представленного подхода имеет несомненную **научную новизну**. Автором впервые выполнена оценка точность разрезания шпилек при-/пре-микроРНК ферментами Drosha и Dicer при различных видах рака. С.А. Нерсисян разработал веб-портал isomiRTag, содержащий информацию об экспрессии и активности изоформ микроРНК при различных видах рака. Компьютерные программы автора представлены в открытом доступе.

Практическая значимость работы определяется важностью решения проблемы персонализированной терапии рака молочной железы и колоректального рака, поиска генов мишеней изоформ микроРНК.

Диссертационная работа Степана Ашотовича Нерсисяна построена по классическому плану, изложена на 118 страницах, содержит 30 рисунков и 9 таблиц, включает разделы «Список сокращений», «Введение», «Литературный обзор», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» и «Список литературы» (процитировано 178 источника).

В литературном обзоре автор подробно описывает существующие методы, базы данных и биоинформационные инструменты анализа изоформ микроРНК, механизмов регуляции экспрессии генов. В работе использовано большое количество данных, источники и характеристики которых подробно описаны в разделе «Материалы и методы», что определяет **масштабность** диссертационной работы. Подробно описаны шаги обработки, представлен программный код.

В качестве результатов автор представляет биоинформатический подход к анализу данных РНК. С помощью предложенного подхода существующие транскриптомные данные, сделанные с помощью разных экспериментальных протоколов, могут быть обработаны единообразно, что позволит проводить их совместный анализ. В исследовании использованы как биоинформационные, так и молекулярно-биологические подходы.

Научные положения в диссертационной работе обоснованы, опираются на экспериментальные данные. **Выводы** - достоверны и

обоснованы. Выработанные рекомендации по использованию протоколов обработки данных секвенирования имеют практическое значение для анализа, планирования экспериментов, определения функций изоформ микроРНК. Из положительных сторон исследования стоит отметить интеграцию существующих методов, интеграцию различных биоинформационных методов и программных средств, разработку и представление в открытом доступе собственных работающих онлайн-ресурсов с открытым кодом.

Результаты исследования С.А. Нерсисяна **всесторонне опубликованы** в рецензируемых научных изданиях - представлено 7 статей, большая часть из которых - в высокорейтинговых международных журналах. Результаты были апробированы, представлены на объединенных научных семинарах, международных конференциях. При этом, кроме работ непосредственно по тематике диссертации - исследованию микроРНК, автором опубликован ряд статей по смежным задачам биоинформатики (всего более 20 публикаций в PubMed с 2019 года), что методически дополняет исследование, указывает на широту исследования и зрелость данной диссертационной работы. В работе представлено 6 выводов, как по развитию биоинформационных программ и веб-портала, так и по анализу роли изоформ микроРНК в опухолях. Все выводы обоснованы.

К работе есть **ряд технических замечаний.** В тексте присутствуют некоторые англицизмы в терминологии, причем без представления термина на русском языке, например - seed регион. Термин «сигнатура генов для предсказания», можно не переводить как «генная подпись». Аббревиатуры и сокращения должны поясняться в тексте при первом упоминании (CLIP-Seq, DAVID, BCGSC), включая названия программ. Для используемых программ, даже распространенных (например, модули Python), необходимо указывать используемые версии, давать литературные ссылки (или веб-ссылки).

Представлен анализ изоформ микроРНК в широком наборе опухолей (31), но детально исследовались только рак молочной железы и рак кишечника (колоректальный рак). Стоило указать приоритет исследования во Введении, показать актуальность самой проблемы по росту числа этих заболеваний, важности биоинформационного поиска новых генов-мишеней, персонализированных маркеров прогрессии этих опухолей в начале работы.

Цитирование литературы в тексте в некоторых случаях избыточно (например [13-15], [16-18], [19-21], [138–140]). То есть несколько работ цитируются вместе, без деталей, указания различий, что же конкретно было представлено в каждой статье. Хорошим стилем является цитирование 1-2 публикаций, подтверждая каждую фразу. Существующие методы реконструкции генных сетей, на мой взгляд, процитированы недостаточно. Рисунок 1 о росте числа публикаций по теме исследования (запросу в PubMed) представляет данные ограниченные 2020 годом. Стоило дополнить хотя бы 2021 годом. Раздел «2.5.7. Остальные вычисления» выглядит оторванным от основного текста раздела Методов.

Некоторые фразы выглядят преувеличенно, например фраза «Огромное число исследований посвящено ...биомаркеров рака...» (стр.16) не содержит ссылок, и далее в разделе 1.1.3 обсуждаются только три статьи (56,57,58), но не «огромное число». На стр. 81 описываются найденные категории генных онтологий («Функциональная аннотация 286 генов сети выявила 218 значимо перепредставленных категорий»), стоило привести полностью таблицу, указать биоинформационный инструмент, с помощью которого выделялись эти категории (DAVID, PANTHER или другие). В работе есть опечатки «полустепени заходи» (для графов, стр. 80). Выводы по диссертации даны без дальнейшего обсуждения, был бы полезен раздел Заключение.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования С.А. Нерсияна. Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, по своей научной новизне,

теоретической и практической значимости соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Таким образом, соискатель Степан Ашотович Нерсисян заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.03 - «Молекулярная и клеточная биология».

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук, профессор РАН
Профессор кафедры информационных и интернет-технологий (КИИТ)
Института цифровой медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Орлов Юрий Львович



«08» сентября 2022 г.

Контактные данные:

тел.: +7(495)6091400, e-mail: y.orlov@sechenov.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
03.01.09 – «Математическая биология, биоинформатика»

Адрес места работы:

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Тел./факс +7(499)2480181; rektorat@sechenov.ru; <https://www.sechenov.ru/contacts/>

Подпись Ю.Л. Орлова
Заверена
Е.А. Артемюкова