

Отзыв официального оппонента на диссертационную работу

Юдиной Анастасии Сергеевны

«Идентификация клинически значимых онкогенных молекулярных нарушений опухолей на основе геномных и транскриптомных данных»,
представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук

Работа посвящена актуальной проблеме применения методов биоинформатики для персонализированной онкологии, а именно созданию мультиомиксной (геномная + транскриптомная часть) платформы для анализа важных показателей для таргетной терапии опухолей на основе анализа FFPE-материала и жидкостных биопсий.

Рукопись состоит из Введения, трёх глав, названных «Обзор литературы», «Материалы и методы» и «Результаты и обсуждение», а также Заключения и Выводов.

В обзоре литературы, написанном очень обстоятельно, подробно охарактеризованы принципы таргетной терапии рака, молекулярной диагностики онкологических заболеваний, аппаратура и методы мутационного и экспрессионного профилирования, а также указаны текущие ограничения наиболее популярных диагностических тулкетов. Многие разделы данной главы интересно использовать не только студентам, но и зрелым специалистам, для ознакомления с существующим положением дел. Очень хорошо и профессионально описаны причины и последствия деградации материала в FFPE-образцах, а также биоинформатические подходы к их коррекции.

В главе «Материалы и методы» охарактеризованы клеточные линии, синтетические материалы, клинические когорты TCGA и новые когорты пациентов, вошедших в исследование, а также библиотеки для секвенирования.

Подробно описаны биоинформатические пайплайны: аннотация регионов интереса, контроль качества, выравнивание данных, поиск точечных мутаций, аннотация вариантов, фильтрация шума и пересечений, вариантов низкой аллельной частоты, расчет опухолевой нагрузки, поиск вариантов сплайсинга, валидация точечных мутаций, делеций и вставок.

В главе «Результаты и обсуждение» описаны, с большим количеством иллюстраций, референсные образцы точечных мутаций для клинических тестов, данные секвенирования РНК и ДНК с учетом артефактов деградации, найденные варианты низкой частоты, интеграция данных секвенирования РНК и ДНК для корректировки частот мутаций, интеграция мультиомиксных данных трех типов (полногеномное секвенирование ДНК, полнотранскриптомное секвенирование РНК, а также таргетное секвенирование выбранных 216 генов из внеклеточной ДНК), а также функциональная аннотация альтернативного сплайсинга.

В целом работа производит благоприятное впечатление: видно, что специалист состоялся и как «мокрый» ученый, и как биоинформатик. Тем не менее, оппонент не может не отметить следующие замечания, касающиеся главным образом не сути работы, а подачи материала.

1. Уже структура глав является не вполне стандартной именно для диссертаций. Обычно главы, после первой главы (т. е. «Обзора литературы»), посвящены отдельным опубликованным ранее статьям, и уже в качестве подразделов внутри каждой главы, излагаются «Материалы и методы», «Результаты и обсуждения» и «Краткие выводы».

2. Обзор литературы занимает 53 страницы. В качестве методического пособия для студентов материал изложен очень подробно и доходчиво, но для диссертации, особенно кандидатской, местами чрезмерно длинно, и содержит много информации, хорошо известной специалистам. В частности, к таким

избыточным материалам можно отнести раздел 1.1. «Нозология онкологических заболеваний». Однако к разделу, посвященному особенностям деградации ДНК и РНК-материала в FFPE-образцах, данное замечание отнюдь не относится. Он в работе очень уместен.

3. Отсутствие в главе «Материалы и методы» рисунков обескураживает. Для первоначального знакомства с идеями и текущим положением дел в проблеме рисунки более информативны, и любой читатель, включая оппонента, стремится начать понимание изложенного именно с рисунков, впоследствии углубляясь в текст работы. Кроме того, в главе «Материалы и методы» не оговорено явным образом, какие методы являются ранее существующими, а какие — предложены диссертантом в ходе выполнения работы.

4. Кросс-валидацию алгоритмов, использующую разбиения наборов данных на обучающую и валидационную выборку, а также фильтрации артефактов, следовало также дать также в виде блок-схемы или псевдокода.

5. Достоверность работы бы украсило математическое обоснование отсутствия ложноположительных артефактов и переобучения при выявлении таких маркерных мутаций и их комбинаций: слепые кросс-валидации, бутстрепа, и т. д. — ср. метод leave-one-out (LOO) для robust marker control (Borisov et al., *Psychoactives*, 2023, v. 2(2), p. 92-112; doi: [10.3390/psychoactives2020007](https://doi.org/10.3390/psychoactives2020007)).

6. В приведенную в конце работы в качестве приложения таблицу таргетных препаратов, рекомендованных при соответствующих мутациях, следовало бы включить частотность и релевантность генов, чья значимость была подтверждена в настоящем исследовании.

Тем не менее, указанные замечания не снижают новизны и значимости работы, и а также не ставят под сомнение положения, вынесенные соискателем на защиту.

Безусловно, автор является зрелым специалистом, достойным присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.03 – «Молекулярная и клеточная биология», так как все требования к подобного типа квалификационным работам соблюдены, а основные результаты опубликованы в рецензируемой печати.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Официальный оппонент,
заведующий лабораторией Vivan Therapeutics
в Armenian Bioinformatics Institute, д. техн. н.



Н.М.Борисов

Подпись Н.М. Борисова заверяю
Ученый секретарь Института молекулярной
биологии НАН Армении, к.б.н.



З.А. Хачатрян