

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Лопаткиной Марии Евгеньевны
«Распространенность и транскриптомные эффекты хромосомных
микроделений и микродупликаций, затрагивающих ген *CNTN6*»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.7. – Генетика

Диссертационная работа Лопаткиной Марии Евгеньевны посвящена изучению вариаций числа копий (CNV) в локусе 3p26.3, их распространенности, исследованию патогенетических механизмов их действия реципрокных генных CNV на экспрессию генов в модельной системе нейронов. С этой целью автором определена частота CNV, затрагивающих ген *CNTN6* (*контактин-6*), среди пациентов с нервно-психическими заболеваниями и условно-здоровых индивидуумов; исследовано влияние количества копий гена *CNTN6* в геноме на транскрипцию генов в нейронах из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), полученных от пациентов с нервно-психическими заболеваниями и здоровых индивидуумов-носителей реципрокных вариантов CNV (микроделений и микродупликаций). Роль различных структурных вариантов и вариаций числа копий в этиологии наследственных заболеваний, связанных с изменением копийности генов, их влияние на экспрессию генов, патогенетические механизмы развития вызываемых заболеваний, а также фенотипическая схожесть и вариабельность у носителей реципрокных моногенных CNV недостаточно изучены, поэтому диссертационное исследование М.Е. Лопаткиной несомненно имеет высокую актуальность, научную новизну и научно-практическую значимость.

Лопаткиной М.Е. получены новые фундаментальные знания о влиянии реципрокных генных CNV на экспрессию генов, их неполной пенетрантности и фенотипическом проявлении. Впервые оценено влияние числа копий гена *CNTN6* на транскрипцию в нейрональных клетках, охарактеризованы глобальные изменения в экспрессии генов, несущих реципрокные генные CNV, выявлено 8 категорий транскриптомных эффектов, установлены общие паттерны изменения экспрессии генов, проявляющиеся сходными изменениями фенотипа у пациентов с нервно-психическими заболеваниями. Выявлены гены, однонаправленно изменяющие свою экспрессию вне зависимости от типа хромосомной мутации (микроделеции или микродупликации). Установлено, что у пациентов с нервно-психическими нарушениями, имеющими измененное число копий гена *CNTN6*, среди дифференциально экспрессирующихся генов преобладают гены со сниженной экспрессией, а их белковые продукты вовлечены в значимые для мозга биологические процессы, такие как нейрогенез и синаптическая передача.

Автором разработаны стратегии получения культур персонифицированных ИПСК, получены пациент-специфичные ИПСК от индивидуумов с интеллектуальными расстройствами с CNV в локусе 3p26.3, впервые исследованы особенности дифференциальной экспрессии генов в нейронах, полученных из ИПСК, от индивидуумов с различным числом копий гена *CNTN6*. Разработана

медицинская технология «Алгоритм молекулярно-генетической диагностики микроструктурных хромосомных aberrаций в сегменте 3p26.3 у детей с недифференцированной умственной отсталостью», создана и зарегистрирована база данных «Клинические и молекулярно-генетические характеристики больных шизофренией» (№2020621448).

Использованный в диссертационной работе М.Е. Лопаткиной комплекс современных молекулярно-цитогенетических, молекулярно-генетических, биоинформатических методов, валидация результатов в нескольких клеточных линиях, а также использование адекватных методов статистического анализа обеспечивают высокую степень достоверности полученных данных.

Все задачи, поставленные для достижения цели исследования успешно решены. Выводы и положения, выдвигаемые на защиту четко сформулированы, логично вытекают из полученных результатов.

Автореферат диссертации М.Е. Лопаткиной изложен на 24 страницах машинописного текста и содержит все необходимые разделы: общую характеристику работы, изложение основного содержания исследования, материалов и методов, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Полученные в работе результаты наглядно представлены в таблицах и рисунках. Также в автореферате представлен список печатных работ соискателя по теме диссертационной работы, список сокращений.

Результаты диссертационной работы соискателя представлены на многочисленных научных конференциях, опубликованы в 19 печатных работах, в том числе в 7 статьях в журналах (в том числе 2 из них индексируются в Scopus/Web of Science), рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук.

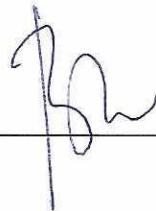
Принципиальных замечаний по автореферату диссертации нет.

Таким образом, диссертационная работа Лопаткиной Марии Евгеньевны на тему «Распространенность и транскриптомные эффекты хромосомных микроделений и микродупликаций, затрагивающих ген *CNTN6*», выполненная под руководством доктора биологических наук, профессора РАН Лебедева Игоря Николаевича и представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. Генетика, является законченным научно-квалификационным исследованием, которое полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 N 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. – Генетика.

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 24.1.215.03 при

Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
Доктор медицинских наук



Черных Вячеслав Борисович

14.09.2022 г.

Личную подпись Черных Вячеслава Борисовича заверяю:

Ученый секретарь

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
кандидат медицинских наук



Воронина Екатерина Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, дом 1
Тел.: +7 (499) 612-86-07.
E-mail: mgnc@med-gen.ru
Сайт организации: <https://med-gen.ru/>