

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«ЯКУТСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР СИБИРСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

**ИНСТИТУТ
БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ
КРИОЛИТОЗОНЫ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИБПК СО РАН)**

просп. Ленина, д. 41, Якутск, 677000

Тел./факс: (4112) 33 56 90

E-mail: bio@ibpc.vsn.ru

www.ibpc.vsn.ru

14.09.2022 № 297/2-01-2115/362

На № _____

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**

Диссертация Лопаткиной М.Е. посвящена изучению молекулярных механизмов, лежащих в основе патологического эффекта реципрокных хромосомных микроделений и микродупликаций в модельной системе нейронов, дифференцированных из ИПСК пациентов с идиопатическими интеллектуальными нарушениями.

Необходимость и актуальность этого исследования обусловлена тем, что несмотря на успехи диагностики хромосомных болезней в случае выявления CNV у пациента, интерпретация клинической значимости и оценка гено-фенотипических корреляций может осложняться наличием неспецифических симптомов, клиническим полиморфизмом заболевания, неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью выявленного хромосомного варианта, наличием протяженной хромосомной перестройки, затрагивающей одновременно широкий спектр генов с различными функциями, а также отсутствием релевантного типа клеток для анализа эффектов CNV.

Автор диссертационной работы Лопаткиной М.Е. поставила своей целью оценить распространенность CNV, затрагивающих ген *CNTN6*, и охарактеризовать молекулярные эффекты вариабельности числа копий *CNTN6* в нейронах на транскриптомном уровне. Для решения поставленной цели был использован подход, основанный на получении персонифицированных ИПСК, направленной дифференцировке в нейроны и проведении анализа генной экспрессии.

Диссертантом впервые получены пациент-специфичные ИПСК с использованием технологий клеточного репрограммирования и методов редактирования генома от индивидов с интеллектуальными расстройствами и уникальными реципрокными хромосомными мутациями в субсегменте 3p26.3, ИПСК от условно здорового индивида, являющегося носителем микроудупликации *CNTN6*, и линия ИПСК с функциональной нуллисомией по данному гену. В рамках выполненного исследования впервые исследованы особенности дифференциальной экспрессии генов в нейронах, полученных из ИПСК с различным числом копий *CNTN6*. Лопаткиной М.Е. впервые показаны глобальные транскрипционные изменения по всему геному, для нейрональных клеток с реципрокными моногенными CNV. Впервые охарактеризован спектр транскриптомных изменений в нейронах с моногенными реципрокными CNV. Впервые установлены особенности экспрессии генов в нейронах, дифференцированных из ИПСК бессимптомного носителя моногенной CNV, затрагивающей *CNTN6*.

В результате проведенного исследования Лопаткиной М.Е. убедительно показано, что дифференцированные нейроны из ИПСК пациентов с реципрокными моногенными хромосомными микроделециями и микроудупликациями 3p26.3, характеризуются множественными изменениями транскрипционной активности генов. Важным результатом исследования является выявление 8 категорий транскриптомных эффектов, соответствующих аддитивной, доминантной и U-образной моделям фенотипического проявления реципрокных CNV, в нейронах, дифференцированных из ИПСК пациентов с микроделцией и микроудупликацией гена *CNTN6*. Установлено, что доминирующим эффектом является снижение транскрипции общих дифференциально экспрессирующихся генов как в клетках с микроделцией, так и с микроудупликацией *CNTN6*, по сравнению с нормальной копийностью гена. Доказано, что, в нейронах, полученных из ИПСК пациента с умственной отсталостью, преобладают гены со сниженным уровнем экспрессии.

Автореферат диссертационной работы написан в традиционном стиле. Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов не вызывает сомнений. Принципиальных замечаний к автореферату нет. Результаты исследования были опубликованы в 7 статьях в авторитетных рецензируемых ВАК изданиях и 5 статей в журналах, реферируемых в базе данных Web of Science и Scopus. Основные результаты настоящего исследования неоднократно представлены и обсуждены на международных и российских научных конференциях.

Таким образом, диссертационная работа Лопаткиной М.Е. является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, имеющей важное значение для биологической науки. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-14, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции с изменениями и

дополнениями от 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017., 1 октября 2018., 20 марта, 11 сентября 2021 г.), а его автор – Лопаткиной Мария Евгеньевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. генетика, медицинские науки.

Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных при работе диссертационного совета 24.1.215.03 по диссертационной работе Лопаткиной Мария Евгеньевна «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.

Старший научный сотрудник Отдела экологической и медицинской биохимии, биотехнологии «Институт биологических проблем криолитозоны Сибирского отделения Российской академии наук», кандидат медицинских наук (специальность 03.02.07 «генетика»)

Куртанов Харитон Алексеевич


подпись

«14» сентября 2022 г.

дата

Личную подпись кандидата медицинских наук Куртанова Х.А. заверяю:
Отдел кадров «Институт биологических проблем криолитозоны Сибирского отделения Российской академии наук»

Спирина Валентина Ивановна




подпись

«14» сентября 2022 г.

дата



Сведения о составителе отзыва:

Куртанов Харитон Алексеевич

Адрес места работы: 677000, г. Якутск, проспект Ленина, 41

«Институт биологических проблем криолитозоны Сибирского отделения Российской академии наук»

Должность: старший научный сотрудник Отдела экологической и медицинской биохимии, биотехнологии.

E-mail составителя отзыва: hariton_kurtanov@mail.ru

Тел.: +7 914 10 600 30

Сайт организации: <http://ibpc.ysn.ru/>, E-mail: bio@ibpc.ysn.ru