

ОТЗЫВ

на автореферат Лопаткиной Марии Евгеньевны
по теме «Распространенность и транскриптомные эффекты хромосомных
микроделений и микродупликаций затрагивающих ген *CNTN6*»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 1.5.7 – генетика

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что хромосомные болезни являются одними из наиболее распространенных наследственных и врожденных заболеваний, сопровождающихся врожденными аномалиями и интеллектуальными расстройствами, а также нарушениями аутистического спектра, эпилепсией и нарушениями обмена.

Применяемые в последнее время методы диагностики генетических заболеваний с задержкой интеллектуального развития с помощью полногеномного анализа выявляют большинство субмикроскопических aberrаций, или вариаций в числе копий участков ДНК (CNV).

В связи с трудностями в диагностике этих заболеваний в последние годы широко стали применяться методы получения целевого типа клеток из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) от пациентов с различными хромосомными и геномными мутациями.

Исследователь поставил своей целью оценить распространенность CNV, затрагивающих ген *CNTN6*, и охарактеризовать молекулярные эффекты вариабельности числа копий *CNTN6* в нейронах на транскриптомном уровне.

Исследователем проведен обширный объем работ. Была обследована обширная группа пациентов с нервно-психическими заболеваниями (1070 пациентов), 86 пациентов с шизофренией и 200 здоровых индивидов для выполнения популяционных исследований. Были использованы все современные методы диагностики (aCGH, количественная ПЦР в режиме реального времени qPCR, репрограммирование фибробластов, CRISPR/Cas9, дифференцировка ИПСК в нейроны, транскриптомный анализ на микрочипах, биоинформатический анализ и ПЦР с обратной транскрипцией).

Впервые с помощью технологий клеточного репрограммирования и методов редактирования генома получены пациент-специфичные ИПСК от индивидов с интеллектуальными расстройствами и уникальными реципрокными хромосомными мутациями в субсегменте 3p26.3, ИПСК от условно здорового индивида, являющегося носителем микродупликации *CNTN6*, и линия ИПСК с функциональной пуллисомией по данному гену. Впервые исследованы особенности дифференциальной экспрессии генов в нейронах, полученных из ИПСК с различным числом копий *CNTN6*. Для нейрональных клеток с реципрокными моногенными CNV впервые показаны глобальные транскрипционные изменения по всему геному. Белковые продукты гипозэкспрессирующихся генов участвуют в значимых для развития мозга биологических процессах (нейрогенезе и синаптической передаче). Впервые охарактеризован спектр транскриптомных изменений в нейронах с моногенными реципрокными CNV, который

представлен 8 возможными комбинациями изменения экспрессии генов в зависимости от числа копий *CNTN6*. Сравнение списков дифференциально экспрессирующихся генов позволило выявить гены, односторонне изменяющие свою экспрессию вне зависимости от типа хромосомной мутации. Впервые установлены особенности экспрессии генов в нейронах, дифференцированных из ИПСК бессимптомного носителя моногенной CNV, затрагивающей *CNTN6*.

Научная значимость исследования заключается в получении новых фундаментальных знаний о механизмах реализации эффектов CNV, неполной пенетрантности и фенотипического проявления хромосомного дисбаланса у человека. Разработанные стратегии получения культур персонифицированных ИПСК от пациентов с уникальными хромосомными мутациями и их дальнейшая дифференцировка в определенные типы клеток могут представлять интерес для проведения исследований, направленных на расшифровку патогенетических механизмов хромосомных болезней, а также на выявление новых мишеней лекарственных средств и синтез новых таргетных препаратов. В ходе выполнения исследования разработана новая медицинская технология «Алгоритм молекулярно-цитогенетической диагностики микроструктурных хромосомных aberrаций в сегменте 3p26.3 у детей с недифференцированной умственной отсталостью», внедренная в лечебно-диагностический процесс Медико-генетического центра (Генетической клиники) НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (акт внедрения № 4 от 10.10.2016 г).

Результаты диссертационной работы получены автором самостоятельно либо в ходе совместной работы с коллегами из лаборатории онтогенетики НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (зав. – д.б.н., профессор РАН И.Н. Лебедев), лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (зав. – д.м.н., профессор С.А. Иванова) и Отдела молекулярных механизмов онтогенеза Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики СО РАН» (зав. – д.б.н., профессор О.Л. Серов). Изучение литературы по теме диссертации, экспериментальная работа, анализ и обобщение результатов, написание диссертации выполнены лично автором. Диссертант участвовал на всех этапах обсуждения полученных результатов, их опубликования и представления на конференциях.

Диссертация изложена на 233 страницах машинописного текста и включает введение, основные главы (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты и обсуждение), выводы, список литературы и 4 приложения. Работа иллюстрирована 52 рисунками, 28 таблицами. Библиография включает 336 источников, из них 22 источника отечественной и 308 источников зарубежной литературы, а также 6 интернет-ресурсов. По теме исследования опубликовано 19 работ, в том числе 7 статей в журналах Перечня ВАК РФ, из них 5 статей в журналах, реферируемых в базе данных Web of Science и Scopus, и 2 статьи в журнале, индексируемом в базе данных РИНЦ. 12 публикаций представлены статьями в сборниках и тезисах научных конференций. Зарегистрирована база данных

«Клинические и молекулярно-генетические характеристики больных психозами» (№ 2020621448).

Таким образом, диссертационная работа М.Е. Лопаткиной по своей актуальности, характеру полученных данных и научной обоснованности основных положений полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, в редакциях от 21.04.2016 г. № 335; от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и может быть представлена к защите в диссертационный совет по специальности 1.5.7 – генетика.

Руководитель – главный научный сотрудник
научно-исследовательской лаборатории
“Молекулярная медицина и генетика человека”
медицинского института Федерального государственного
автономного образовательного учреждения
высшего образования “Северо-Восточный
федеральный университет им. М.К. Аммосова»
Минобрнауки России, доктор медицинских наук
(1.5.7-генетика (медицинские науки)
и 3.1.21-педиатрия)

Максимова Надежда Романовна

« 29 _____ » _____ сентября _____ 2022 г.

Подпись д.м.н. Максимовой Н.Р. заверяю:



3-62
Бербацков 1.Е
октябрь 2022

Данные об авторе отзыва:

Максимова Надежда Романовна, доктор медицинских наук,
руководитель – главный научный сотрудник
научно-исследовательской лаборатории
“Молекулярная медицина и генетика человека”
МИ ФГАОУ ВО
“Северо-Восточный федеральный университет им.
М.К. Аммосова» Минобрнауки России
Адрес: 677000, Россия, Республика Саха (Якутия),
г. Якутск, ул. Кулаковского, 46
Тел. 8(4112) 49-65-42, E-mail: nogan@yandex.ru