

Отзыв на автореферат
Лопаткиной Марии Евгеньевны
«РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ТРАНСКРИПТОМНЫЕ ЭФФЕКТЫ ХРОМОСОМНЫХ
МИКРОДЕЛЕЦИЙ И МИКРОДУПЛИКАЦИЙ, ЗАТРАГИВАЮЩИХ ГЕН CNTN6»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 1.5.7. – Генетика

Исследование Лопаткиной Марии Евгеньевны посвящено актуальной – установлению гено-фенотипических изменений при наличии вариаций в числе копий участков ДНК (CNV) в геноме человека. Данная задача представляется крайне актуальной, поскольку имеет ключевое значение для клинической практики, а именно в области медико-генетического консультирования. Сложность ее решения в первую очередь обусловлена клиническим полиморфизмом проявления заболеваний, вызванных CNV, в том числе их неполной пенетрантностью. В этой связи важным является понимание молекулярных механизмов развития патологий человека, связанных с наличием CNV в геноме.

В настоящей работе проведено исследование по анализу влияния микроделеций и микродупликаций в локусе гена *CNTN6*, на экспрессию гена *CNTN6* в культуре нейронов, полученных путем направленной дифференцировки линий индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) от пациентов с реципрокными микроделециями и микродупликациями гена *CNTN6*. Данной подход является современным и обоснованных при изучении генетических нарушений, приводящих к развитию нервно-психических заболеваний.

В работе использованы современные молекулярно-генетические методы, включая геномные, в том числе транскриптомный анализ на микрочипах, с последующей биоинформатической обработкой данных ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и метод матричной сравнительной геномной гибридизации (aCGH).

Основная ценность проведенного исследования заключается в том, что экспрессия гена *CNTN6* была оценена в пациент-специфичных нейронах, полученных от пациентов с моногенными CNV, представленными разнонаправленными изменениями в числе копий одного и того же хромосомного региона, что позволило сделать важный вывод о доминирующем эффекте снижения транскрипции общих дифференциально экспрессирующихся генов как в клетках с микроделецией, так и с микродупликацией *CNTN6*, по сравнению с нормальной копийностью гена.

Хочется отметить грамотно проведенный биоинформатический анализ, включающий анализ обогащения, который позволил сделать вывод о вовлеченности

изменения экспрессии генов нейрогенеза и регуляции синаптической передачи при изменении копийности гена *CNTN6*. Обсуждается, что наблюдаемое выраженное изменение в геномной экспрессии может быть обусловлено как непосредственным влиянием изменения копийности локуса на экспрессию, в том числе и путем изменения компартментализации генома, так и опосредованно через потерю межклеточных контактов.

Интересным представляется вывод, полученный при оценке частот микроделеций и микродупликаций данного региона генома в популяции. Преобладание фенотипически здоровых индивидуумов среди носителей микродупликации изучаемого локуса по сравнению с пациентами с нервно-психическими заболеваниями предполагает, что микродупликация гена оказывает меньшее влияние на фенотип.

Автореферат изложен прекрасным научным языком, легко читается. Выводы соответствуют поставленным задачам и опираются на большой фактический материал. Особо хочется отметить широкую представленность полученных результатов на конференциях, и список опубликованных по теме диссертации работ. Приятно отметить, что в отечественных публикациях Лопаткина М.Е. является первым автором.

Проведенное исследование представляет безусловную ценность для медико-генетического консультирования, а также для понимания фундаментальных основ развития патологий, связанных с изменением числа копийности локусов в геноме человека.

В целом автореферат при прочтении оставляет положительное впечатление и дает представление о масштабе и новизне проделанного исследования. Результаты работы опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК, в том числе в зарубежных изданиях. Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, методологии исследования и практической значимости полученных результатов диссертационное исследование Лопаткиной М.Е. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком методологическом уровне по выявлению механизмов влияния моногенного CNV, содержащего ген *CNTN6* на развитие нервно-психических заболеваний. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335, ред. от 1 октября 2018 г. № 1168, ред. от 20 марта 2021 г. № 426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Лопаткина Мария Евгеньевна заслуживает

присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7. –
Генетика.

16.09.2022

Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в
работе диссертационного совета 24.1.215.03 на базе Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук».

19.09.22

Доктор биологических наук,
Пчелина Софья Николаевна



Руководитель
отдела молекулярно-генетических и
нанобиологических технологий
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8
Тел. 8(812) 3386723
e-mail: sopchelina@hotmail.com

