

О Т З Ы В

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 М.Е. посвящена изучению молекулярных механизмов, лежащих в основе патологического эффекта реципрокных хромосомных мутаций (CNV) в регионе 3p26.3 в модельной системе нейронов, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) пациентов с идиопатическими интеллектуальными нарушениями. Несмотря на долгую историю изучения хромосомных болезней, интерпретация клинической значимости выявляемых aberrаций остается актуальной проблемой для исследователей и врачей-генетиков. Оценка гено-фенотипических корреляций может осложняться наличием неспецифических симптомов, клиническим полиморфизмом заболевания, наличием протяженной хромосомной перестройки, затрагивающей одновременно широкий спектр генов с различными функциями, а также отсутствием релевантного типа клеток для анализа эффектов CNV.

Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных клеточных технологий репрограммирования соматических клеток, молекулярно-цитогенетических, молекулярно-генетических и биоинформатических методов исследования с верификацией полученных данных.

Текст автореферата хорошо структурирован, выводы сформулированы четко и соответствуют представленным результатам. По теме исследования опубликовано 19 работ, в том статьи в реферируемых журналах и методические рекомендации. Также была зарегистрирована база данных «Клинические и молекулярно-генетические характеристики больных шизофренией». Полученные результаты широко представлены соискателем на научных конференциях в России и за рубежом.

В работе Лопаткиной Марии Евгеньевны созданы клеточные модели хромосомных заболеваний на основе линий ИПСК от пациентов с нарушениями интеллектуального развития, являющихся носителями моногенных реципрокных CNV в регионе 3p26.3. Число копий гена *CNTN6* и соответствующего хромосомного региона варьировало в ряду от нуллисомии (нокаута гена) к моносомии, дисомии (норма) и трисомии. В диссертационной работе впервые исследованы особенности экспрессии генов в нейронах с различным числом копий гена *CNTN6*. Полученные результаты свидетельствуют о множественных изменениях транскрипционной активности генов, локализованных как в пределах, так и вне региона хромосомных перестроек. В нейронах, дифференцированных из ИПСК, в зависимости от числа копий *CNTN6* выявлено 8 категорий транскриптомных эффектов, соответствующих теоретически ожидаемым моделям фенотипических проявлений реципрокных моногенных CNV. Показано, что среди общих дифференциально экспрессирующихся генов, выявленных в нейронах с микроделением и микродупликацией *CNTN6*, 83 % генов снижали свою экспрессию. Примечательно, что белковые продукты общих гипоэкспрессирующихся генов играют важную роль в процессах нормального развития и функционирования ЦНС, в частности, регуляции синаптической передачи, а также нейрогенезе. Полученные данные могут указывать на общность затронутых перестройкой молекулярных путей, что в свою очередь, может

объяснять схожесть фенотипических проявлений реципрокных CNV в регионе 3p26.3, в частности интеллектуальных нарушений, расстройств аутистического спектра и др.

В ходе проведенного исследования впервые установлены особенности экспрессии генов в нейронах, дифференцированных из ИПСК бессимптомного носителя моногенной CNV, затрагивающей ген *CNTN6*. Сравнение транскриптомных профилей нейронов, полученных из ИПСК пробанда и его отца с микродупликацией *CNTN6* позволило получить данные, подтверждающие клинический полиморфизм и неполную пенетрантность хромосомных микроделений и микродупликаций в локусе 3p26.3. Лопаткиной М.Е. изучена распространенность вариаций в числе копий хромосомного региона 3p26.3 среди пациентов с недифференцированными формами умственной отсталости, шизофренией и в контрольной выборке здоровых индивидов.

При прочтении автореферат возникло несколько вопросов:

1. Зависит ли проявление (или степень отклонения от нормы) при микроделециях/микродупликациях в гене *CNTN6* от родительского происхождения унаследованной хромосомы с перестройкой?

2. Возможно ли проведение пренатальной диагностики для семей, в которых имеется ребенок с нарушением нервно-психического развития и подтвержденной микроделецией или микродупликацией в гене *CNTN6*?

3. Какова будет тактика дальнейшего ведения беременности в случае подтверждения у плода микроделеции/микродупликации в гене *CNTN6*, если плод унаследует эту перестройку от одного из родителей и будет ли иметь значение в этом случае пол родителя/пол плода? Если перестройка будет *de novo*?

В целом, актуальность исследования, новизна, теоретическая и практическая значимость работы не вызывают сомнения и позволяют сделать вывод о том, что диссертация Лопаткиной Марии Евгеньевны «Распространенность и транскриптомные эффекты хромосомных микроделений и микродупликаций, затрагивающих ген *CNTN6*» является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствующей требованиям положения о порядке присуждения ученых степеней, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.7 – генетика.

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».

К.б.н., доцент кафедры Лабораторной
медицины и генетики Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
e-mail: il_trofimova@list.ru
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
телефон: +7-921-898-58-55

Пуппо Ирина Леонидовна

