

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Протасовой Марии Сергеевны
«Генетические факторы редких форм врождённых мозжечковых атаксий»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.7 – генетика

Диссертационная работа Протасовой Марии Сергеевны посвящена идентификации генетических дефектов, приводящих к развитию редких форм врожденных мозжечковых атаксий – заболеваний, сопровождающихся нарушением моторных функций, задержкой развития, приводящих к инвалидности. Актуальность работы определяется значительной клинической и генетической гетерогенностью широкой группы наследственных атаксий, в том числе врожденных мозжечковых атаксий, среди которых до сих пор остается достаточно большая доля случаев с неустановленной генетической причиной заболевания. Раскрытие молекулярно-генетических причин таких моногенных заболеваний является как необходимым условием для разработки подходов их ДНК-диагностики, так и фундаментальной основой для познания патогенеза и последующей разработки патогенетических методов лечения.

В исследовании Протасовой М.С. поиск генетических причин развития болезни проведен в семьях пациентов с наиболее редкими формами врожденной мозжечковой атаксии – в пяти семьях заболевание характеризовалось выраженными нарушениями моторных функций, связанных с гипоплазией мозжечка без клинически значимых когнитивных нарушений, в одной семье - сопровождалось тяжелой формой умственной отсталости и квадропедией (синдром CAMRQ). Исследование проведено с использованием методов массового параллельного секвенирования – наиболее эффективного современного подхода, применяемого для анализа генома человека. В таких исследованиях важнейшим условием идентификации искомым патогенных вариантов является использование адекватных методов биоинформатического анализа данных NGS секвенирования. Следует отметить, что в диссертационной работе продемонстрирован грамотный углубленный анализ всех полученных данных, в результате которого автору удалось идентифицировать генетические дефекты во всех обследованных семьях. В результате исследования были получены важные данные, характеризующиеся научной новизной и практической значимостью. В частности, были выявлены новые генетические варианты в генах, ответственных за развитие мозжечка, а также идентифицированы патогенные варианты в генах *LRCH2* и *CSMD1*, экспрессирующихся в мозжечке, но ранее не описанных в отношении мозжечковой атаксии. В процессе своей работы автором был разработан подход биоинформатического поиска кандидатных генов наследственных заболеваний на основе интеграции данных геномного секвенирования и «пространственно-временной» экспрессии паралогичных генов. Также были обнаружены особенности эволюции гена *GRID2*, вовлеченного в развитие мозжечка и отвечающего за формирование бипедальной локомоции, когнитивных функций и речи – этот результат представляет собой отдельный интерес и в общем плане изучения эволюции человека. В этом гене автором была идентифицирована новая мутация – крупная делеция, выявленная у больных членов семьи в гомозиготном состоянии, и доказана ее роль в развитии редкого синдрома мозжечковой атаксии с умственной отсталостью и квадропедией.

В целом, в диссертационной работе выполнены все поставленные задачи. Результаты работы в автореферате представлены ясно и четко, приведены качественные иллюстрации. Выводы работы хорошо обоснованы. Результаты исследований представлены на российских и международных конференциях, отражены в 7 научных публикациях, в том числе в 3 статьях в ведущих зарубежных изданиях.

Диссертационная работа Протасовой Марии Сергеевны соответствует требованиям, представленным в «Положении о присуждении ученых степеней» (утверждено постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842), а ее автор заслуживает

присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7 – генетика.

Согласна на включение в аттестационное дело и дальнейшую обработку моих персональных данных, необходимых для процедуры защиты диссертации Протасовой Марии Сергеевны, исходя из нормативных документов Правительства РФ, Минобрнауки РФ и ВАК при Минобрнауки РФ, в том числе на размещение их в сети Интернет на сайте ИОГен РАН, на сайте ВАК, в единой информационной системе.

Зав. лабораторией молекулярной
генетики человека ИБГ УФИЦ РАН,
доктор биологических наук, профессор

Хидиятова Ирина Михайловна

Место работы:

Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Адрес организации: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71

Телефон: +7(347)235-60-88

e-mail: molgen@anrb.ru

Подпись Хидиятовой И.М. заверяю:
ученый секретарь ИБГ УФИЦ РАН
доктор биологических наук



Ф.Р. Гималов

22.03.2023 г.