

УТВЕРЖДАЮ:
Директор

Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института общей генетики им. Н.И. Вавилова

Российской Академии наук

д.б.н., член-корреспондент РАН

Кудрявцев А.М.

«18» *Кудрявцев* 2022 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Института общей генетики им. Н.И. Вавилова

Российской академии наук

Диссертационная работа Протасовой Марии Сергеевны «Генетические факторы редких форм врождённых мозжечковых атаксий» выполнена в лаборатории эволюционной геномики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук.

В период подготовки диссертации соискатель Протасова М. С. обучалась в очной аспирантуре и работала в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук. Обучалась в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук с 2011 по 2015 год. С 2011 года по настоящее время работает в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук в лаборатории эволюционной геномики, с 2017 года по настоящее время в должности научного сотрудника.

В 2009 г. Протасова М. С. окончила Федеральное государственное

бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московскую государственную академию ветеринарной медицины и биотехнологии имени К. И. Скрябина по специальности биохимия.

Протасова М. С. сдала кандидатские экзамены в 2012 г. («Иностранный язык (английский)» и «История и философия науки») и в 2015 г. («Генетика»).

Научный руководитель – доктор биологических наук, профессор, академик РАН, Рогаев Евгений Иванович, заведующий кафедрой генетики Биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

По итогам рассмотрения диссертации «Генетические факторы редких форм врождённых мозжечковых атаксий» принято следующее **заключение**:

Актуальность исследования:

Исследование и поиск новых генетических факторов орфанных заболеваний, включая редкие формы врождённых мозжечковых атаксий, является актуальной и важной задачей фундаментальной науки, так как позволяет раскрыть молекулярно-генетические процессы, лежащие в основе развития мозжечка и отделов мозга, отвечающих за формирование моторных функций и памяти в норме и при патогенезе. Врождённые мозжечковые атаксии, представляют обширную группу редких клинических фенотипов, имеющих гетерогенную природу. На настоящий момент, известно более пятисот генов, связанных с мозжечковыми атаксиями и более сотни генов, приводящих к гипоплазии мозжечка. Генетические причины наиболее распространённых форм мозжечковых атаксий известны и включены в диагностические панели, однако, в более чем половине случаев генетические причины остаются не установлены. Врождённые мозжечковые атаксии, ввиду их редкости, представляют наименее изученную группу наследственных атаксий, для которых требуется изучение и поиск патогенных вариантов и кандидатных генов. В связи с этим является актуальным исследование

генетических причин наиболее редких случаев врожденных патологий мозжечка. Идентификация новых патогенных генетических вариантов, позволяет определить и уточнить ключевые сайты и домены, кодируемых белков, и расширить знания об их функциональности в генах, участвующих в развитие мозжечка и связанных с мозжечковыми атаксиями, более того, позволяет выявить гены, для которых ранее не описаны врождённые заболевания и их функциональная роль мало изучена.

Научная новизна и практическая значимость исследования

В рамках обсуждаемой диссертационной работы выявлены новые генетические факторы - патогенные варианты в генах, ранее связанных с мозжечковыми атаксиями, и в генах, ранее несвязанных с врождёнными заболеваниями. Идентифицированные новые варианты в генах *ABCB7*, *GRM1* и *GRID2* расширяют спектр клинических синдромов и связанных с ними патологий. Более того, у пациентов с редкими формами мозжечковых атаксий выявлены варианты в высоко консервативных генах *LRCH2* и *CSMD1*, имеющие высокую экспрессию в мозге и врождённые патологии для которых ранее не были описаны. Выявленные варианты и связанные с ними фенотипы выложены в открытой базе клинически значимых вариантов ClinVar и доступны для генетических исследований по всему миру. Полученные результаты в работе имеют большую практическую значимость для диагностических исследований, для дальнейшей разработки методов лечения и профилактики мозжечковых патологий. Более того в данной работе предложен новый подход в виде онлайн-программы, которая находится в открытом доступе и может быть использована для поиска кандидатных генов на основе анализа экспрессии паралога в областях мозга, вовлечённых в патогенез заболевания.

Достоверность результатов проведенного исследования

Диссертационная работа является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне с

использованием современных молекулярно-генетических и биоинформатических методов. Результаты, полученные в работе, достоверны и воспроизводимы.

Соответствие диссертационной работы избранной специальности

Диссертационная работа соискателя Протасовой М.С. соответствует избранной специальности 1.5.7 – генетика.

Личный вклад соискателя

Автор принимал личное участие на всех этапах выполнения работы: в планировании, проведении экспериментов и анализе данных. Используемые в ходе исследования образцы биологического материала пациентов с диагнозом редких случаев мозжечковой атаксии и их родственников получены автором из коллекции д.м.н. проф. академика РАН Иллариошкина С. Н. (ФГБНУ НЦН), а образцы биологического материала пациентов с диагнозом мозжечковой атаксии, умственной отсталости и квадропедии получены в ходе экспедиции в Бразильскую провинцию, осуществлённой к.б.н. Григоренко А. П. в содействии с Гарсиасом Г. Л. и Мартино-Роф М. Д. Г. (Католический университет Пелотаса в Бразилии). Исходные данные массива SNP6.0 для анализа локусов гомозиготности в близкородственной бразильской семье были получены ранее в Учебном центре наук о жизни Biozentrum Базельского университета и проанализированы в лаборатории эволюционной геномики ИОГен РАН. Автор являлся основным участником при написании статей по результатам работы.

Ценность научных работ соискателя и полнота изложения материалов диссертации в них

Полученные Протасовой М. С. результаты обладают высоким уровнем научной значимости. Идентифицированные новые варианты в данной диссертационной работе могут быть использованы для дальнейших фундаментальных исследований, связанных с развитием моторных функций мозга, а также для дальнейших научно-диагностических исследований.

По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в научных рецензируемых изданиях и 4 тезиса. Основные результаты диссертационной работы были представлены на российских и международных конференциях: Конференция “Гены, Мозг, Поведение” Москва, 9 декабря 2019; 2nd International scientific conference “Science of the Future” Kazan, September 20–23, 2016; VII съезд Российского общества медицинских генетиков 19-23 мая 2015 г. Санкт-Петербург; “Aging and Memory – 2015”, November 14, 2015 Moscow, Russia; Science of The Future, 17-20 September 2014, Saint-Petersburg.

Диссертация Протасовой М.С. «Генетические факторы редких форм врождённых мозжечковых атаксий» является научно-квалификационной работой, соответствует критериям, предъявляемым к диссертационным работам, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, и соответствует требованиям п. 9-14, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утверждённым постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 с изменениями. Диссертационная работа рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7.- генетика

Заключение принято на межлабораторном семинаре Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН. Присутствовало на заседании 9 человек, в том числе докторов биологических наук – 2 чел, кандидатов биологических наук – 3 чел. Результаты голосования: «за» – 9 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 8 от 28 ноября 2022 г.



Руководитель семинара,
д.б.н., профессор
заведующий лабораторией
генетических основ биоразнообразия

28.11.2022

Муха Д.В.