

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

комиссии Диссертационного Совета Д 001.016.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр» (ФГБНУ «МГНЦ») от 30.05.2018 года (протокол №05) по ознакомлению с диссертационной работой о принятии к защите диссертации Васильевой Татьяны Алексеевны «Генетические и фенотипические особенности врожденной аниридии в Российской Федерации», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – Генетика.

Председатель комиссии: Гинтер Евгений Константинович, Академик РАН, доктор биологических наук, профессор, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр».

Члены комиссии:

Куцев Сергей Иванович, доктор медицинских наук, член-корр. РАН директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»;

Стрельников Владимир Викторович, доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией эпигенетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр».

Комиссия рассмотрела документы диссертационной работы о принятии к защите диссертации Васильевой Татьяны Алексеевны «Генетические и фенотипические особенности врожденной аниридии в Российской Федерации», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – Генетика.

Научный руководитель – старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр», кандидат биологических наук Марахонов Андрей Владимирович.

Научный консультант – ведущий научный сотрудник научно-консультативного отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр», доктор медицинских наук Хлебникова Ольга Вадимовна.

Комиссия пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

Врожденная аниридия (ВА) – наследственный врожденный порок развития глаза с аутосомно-доминантным типом наследования, встречающийся в популяциях человека с частотой 1:50000–1:100000. В 75% случаев встречается несиндромальная форма ВА, которая в 80–90% случаев сочетается с аномалиями нескольких структур глаза. Примерно в 10% ВА сопровождается поражением других органов и систем. ВА в 4–13% случаев встречается в составе синдрома WAGR (синдром сочетания опухоли Вильмса, аниридии, мочеполовых аномалий и задержки умственного развития). Более 90% случаев несиндромальной ВА обусловлена мутациями в гене *PAX6* в гетерозиготном состоянии, в том числе, хромосомными перестройками (3–40%), вовлекающими локус гена в регионе 11p13. Синдром WAGR обусловлен делециями региона 11p13, захватывающими локусы гена *PAX6* и гена *WT1*. Около 2% случаев ВА ассоциированы с другими 25 моногенными и хромосомными синдромами, более редкими по частоте, большинство из которых описаны единожды. Кроме того, примерно в 3% случаев к развитию ВА приводят мутации в генах *FOXC1*, *PITX2*, *PITX3* и некоторых других. ВА является причиной инвалидности в детском возрасте с малой эффективностью лечения.

Отсутствие мажорных мутаций и широкий разброс в частоте типов мутаций гена *PAX6* в отдельных исследованных выборках предполагают важность изучения спектра генетических причин ВА и гено-фенотипических корреляций между типом мутации гена *PAX6* и клиническими особенностями ВА в различных популяциях. В России исследований по изучению молекулярно-генетических основ ВА ранее не проводилось.

2. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор работы непосредственно участвовал в разработке дизайна исследования и алгоритма для подтверждающей и дифференциальной диагностики ВА и синдрома WAGR, формулировке целей и задач, выборе методов исследования, биоинформатическом анализе, статистической обработке полученных данных, в том числе, анализе гено-фенотипических корреляций. Автором проведен анализ ДНК-образцов всех 117 больных с диагнозом ВА и синдромом WAGR, а также их родственников, изучена и проанализирована обширная литература по теме диссертации, сформулированы результаты и выводы. Результаты настоящего исследования опубликованы соискателем в 27 печатных работах, в том числе 11 статьях в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ, одном патенте РФ на изобретение *RUS 2641254 18.08.2017* и представлены на 11 международных научных конференциях в виде устных и постерных докладов.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом проанализированного материала и использованием методик, адекватных поставленным задачам. Обоснованность научных выводов и положений не вызывает сомнений. Результаты, полученные автором с использованием современных методов исследования, свидетельствуют о решении поставленных задач. Выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенных исследований.

4. Новизна и практическая значимость

Изучены и определены частота и спектр по типам мутаций в гене *PAX6* и хромосомных перестроек локуса 11p13 у российских больных с врожденной аниридией и синдромом WAGR.

Впервые установлены гено-фенотипические корреляции между некоторыми типами мутаций гена *PAX6* и особенностями клинической картины врожденной аниридии. Установлена связь между наличием делеций региона 11p13 определенного размера и локализации с клиническими проявлениями синдрома WAGR.

На основании проведенного исследования определена высокая частота (76%) внутригенных мутаций в пяти экзонах (5 – 9) гена *PAX6*, что предполагает целесообразность первоначального секвенирования этих экзонов.

Все выявленные в данном исследовании мутации гена *PAX6* зарегистрированы в международных базах данных о вариантах нуклеотидной последовательности, ассоциированных с наследственными заболеваниями человека (LOVD, ClinVar).

В связи с высокой частотой (68,13%) единичных случаев ВА необходимо определение возможного соматического мозаицизма по патогенной мутации у родителей, который выявлен в 3,3% случаев. Риск повторного рождения больного ребенка в семье с выявленным соматическим мозаицизмом рассчитывается индивидуально.

Функциональный анализ одного из впервые обнаруженных вариантов интронной последовательности гена *PAX6* позволил подтвердить его патогенную роль, верифицировать диагноз у пациента и показать эффективность использованной системы экспрессии минигена *in vitro*.

На основе определения частоты и спектра мутаций гена *PAX6* и крупных хромосомных перестроек региона 11p13, разработан алгоритм подтверждающей и дифференциальной молекулярно-генетической диагностики ВА и синдрома WAGR с учетом локальных особенностей изменений генотипа в российской популяции.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Материалы диссертации представлены в 27 печатных работах, в том числе 11 статьях в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата биологических наук и одном патенте РФ на изобретение RUS 2641254 18.08.2017. Результаты диссертационного исследования «Генетические и фенотипические особенности врожденной аниридии в Российской Федерации» Васильевой Т.А. полностью отражены в изданиях и журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ.

Наиболее значимыми являются следующие работы:

1. Васильева Т.А., Хлебникова О.В., Марахонов А.В., Воскресенская А.А., Поздеева Н.А., Зинченко Р.А. Изучение генетических основ и разработка протоколов для диагностики наследственных заболеваний органа зрения на примере врожденной аниридии // Медицинская генетика. 2016. Т.15. №.6. С.37–43.
2. Vasilyeva, T. A., Voskresenskaya, A. A., Kāsmann-Kellner, B., Khlebnikova, O. V., Pozdeyeva, N. A., Bayazutdinova, G. M., Kutsev, S. I., Ginter, E. K., Semina, E. V., Marakhonov, A. V. and Zinchenko, R. A. Molecular Analysis of Patients with Aniridia in Russian Federation Broadens the Spectrum of PAX6 Mutations. *Clinical Genetics*. 2017; 92(6):639-644.
3. Т.А. Васильева, А.А. Воскресенская, О.В. Хлебникова, Н.А. Поздеева, А.В. Марахонов, Р.А. Зинченко. Дифференциальная диагностика наследственных форм врожденной аниридии с позиций современной генетики // Вестник Российской академии медицинских наук. 2017. Т.72. №4. С.233–241.
4. Т.А. Васильева, А.А. Воскресенская, В.В. Кадышев, Н.А. Поздеева, А.В. Марахонов, Р.А. Зинченко. Клинико-молекулярно-генетические особенности врожденной аниридии // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018. № 1. С. 7–12.

6. Ценность научных работ соискателя

Результаты диссертационной работы вносят вклад в изучение наследственного заболевания врожденная аниридия. В публикациях полностью освещены все основные аспекты диссертационного исследования: представлены результаты молекулярно-генетического исследования, применения и верификации разработанного алгоритма дифференциальной и подтверждающей диагностики, функционального анализа варианта интронной последовательности с неизвестным клиническим значением, анализа гено-фенотипических корреляций. Внедрение в клиническую практику алгоритма подтверждающей и дифференциальной диагностики

различных форм врожденной аниридии послужит усовершенствованию медико-генетической помощи больным.

7. Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа «Генетические и фенотипические особенности врожденной аниридии в Российской Федерации» соответствует формуле специальности «генетика» (03.02.07) (биологические науки), охватывающей проблемы изменчивости и наследственности, закономерности процессов хранения, передачи и реализации генетической информации на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях. Область исследований соответствует пункту 17 и содержанию выполненной работы.

8. Научная зрелость соискателя

В процессе работы над диссертационной темой Васильева Т.А. зарекомендовала себя квалифицированным научным сотрудником, владеющим арсеналом современных молекулярно-генетических методов. Является опытным и вдумчивым сотрудником, отличается тщательностью и организованностью при выполнении работы. Обладает способностью критического рассмотрения литературы по теме, на основе чего формирует цели и задачи исследования. Она показала свою осведомленность в использовании компьютерных баз данных и современных средств компьютерной статистической обработки материала.

9. Проверка диссертации на заимствование материала без ссылки на авторов.

Итоговая оценка оригинальности по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 97,73%.

Заключение:

Диссертационная работа Васильевой Татьяны Алексеевны «Генетические и фенотипические особенности врожденной аниридии в Российской Федерации», является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей большое значение для медицинской генетики, онкологии и

офтальмологии, а также расширяющей научные знания в области изучения одного из врожденных наследственных пороков развития органа зрения.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в редакции с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Экспертная комиссия диссертационного совета Д 001.016.01 единогласно решила:

рекомендовать представляемую диссертацию Васильевой Т.А. к официальной защите на Диссертационном совете Д 001.016.01 по специальности 03.02.07 – генетика (биологические науки)

утвердить официальными оппонентами:

Кима Александра Иннокентьевича, профессора кафедры генетики Биологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (МГУ имени М. В. Ломоносова), доктора биологических наук, профессора;

Зольникову Инну Владимировну, врача-офтальмолога высшей категории, старшего научного сотрудника отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова Федерального государственного бюджетного учреждения "Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук.

Утвердить ведущую организацию:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» министерства

здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России).

Председатель комиссии Диссертационного Совета Д 001.016.01

Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр»
академик РАН, д.б.н., проф.

Гинтер Е.К.

Члены комиссии:

д.м.н., член-корр. РАН

д.б.н., доцент

Куцев С.И.

Стрельников В.В.

Подписи председателя академика РАН, д.б.н., проф. Гинтера Е.К. и членов
комиссии Диссертационного Совета Д 001.016.01 д.м.н., член-корр. РАН
Куцева С.И., д.б.н., доцента Стрельникова В.В.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета Д 001.016.01

Федерального государственного
бюджетного научного учреждения

«Медико-генетический научный центр»

Д.м.н., проф.



Зинченко Р.А.