

Заключение экспертной комиссии диссертационного совета 24.1.218.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

от 25.01.2023 года (двадцать пятого января две тысячи двадцать третьего года)

(протокол № 6)

по принятию к защите диссертационной работы Зариповой Алии Рамилевны «Генетическая архитектура незавершенного остеогенеза», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Председатель комиссии: д-р биол. наук, Бермишева М.А.

Члены комиссии:

д-р биол. наук, проф. Хидиятова И.М.

д-р биол. наук, доцент Карунас А.С.

Комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 рассмотрела документы диссертационной работы о принятии к защите диссертации младшего научного сотрудника лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИБГ УФИЦ РАН) Зариповой Алии Рамилевны «Генетическая архитектура незавершенного остеогенеза», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Научный руководитель: Хусаинова Рита Игоревна, д.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИБГ УФИЦ РАН).

Комиссия пришла к следующему заключению:

1. Актуальность темы

Незавершенный (несовершенный) остеогенез (НО, МКБ-10: Q78.0) представляет собой орфанное наследственное заболевание соединительной ткани с

распространенностью 1 на 10-20 тысяч новорожденных или 6-7 на 100 тысяч человек. Заболевание характеризуется выраженной клинической вариабельностью с преимущественной склонностью к переломам костей в результате лёгкой травмы, сниженной плотностью костной ткани, деформациями длинных костей и грудной клетки, треугольной формой лица. Помимо скелетных дефектов, у пациентов могут наблюдаться голубые склеры, аномалии дентина, прогрессирующее снижение слуха, низкий рост, гипермобильность суставов и т.д. Согласно OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) на сегодняшний день известно 22 типа НО, которые клиницистами и генетиками были перегруппированы в современные 5 типов НО.

По разным данным в патогенезе заболевания участвует от 22 до 25 генов. В большинстве случаев (85-90%) причиной НО являются молекулярные дефекты в генах коллагена 1 типа (*COL1A1*, *COL1A2*), кодирующих его $\alpha 1$ и $\alpha 2$ цепи. Мутации в этих генах встречаются при I-IV типах НО. От 1 до 5% случаев НО обусловлены мутациями в гене интерферон-индуцированного трансмембранного белка 5 (*IFITM5*), который играет роль в дифференцировке остеобластов и минерализации костей и классифицируется как НО V типа. Оставшийся процент поделили между собой другие 22 гена.

НО является одним из наиболее распространенных скелетных наследственных заболеваний с выраженной клинической вариабельностью и генетической гетерогенностью, молекулярные аспекты которого все еще до конца не раскрыты. Несмотря на достигнутые успехи, все еще продолжается поиск новых причинных генов заболевания, так как до сих пор до конца не определена генетическая архитектура незавершенного остеогенеза. Существуют популяционные и этнические различия по частоте и спектру мутаций в различных причинных генах, практически в каждом исследовании идентифицируются ранее неописанные патогенные изменения.

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

Определение темы, цели и задач диссертационной работы проводилось совместно с научным руководителем, д.б.н, доц. Хусаиновой Ритой Игоревной. Формирование литературного обзора по теме исследования, экспериментальная работа, заключающаяся в проведении молекулярно-генетического исследования образцов ДНК больных незавершенным остеогенезом, формировании выборки (с последующим выделением ДНК) и генотипирования (ПЦР, NGS-технология, секвенирование по Сэнгеру) автором были выполнены самостоятельно. Подготовка рукописи настоящей диссертационной работы и автореферата, а также материалов для публикаций проводились лично автором.

3. Достоверность результатов проведенных исследований

Достоверность полученных результатов в ходе молекулярно-генетического исследования пациентов с незавершенным остеогенезом подтверждается проведением исследования на репрезентативной выборке пациентов и контрольных образцов, а также актуальных в настоящий момент молекулярно-генетических и биоинформатических методов анализа. Выводы, сформулированные по результатам диссертационной работы, соответствуют поставленным задачам.

4. Научная новизна и практическая значимость

Впервые проведен поиск и идентификация патогенных вариантов генов, приводящих к развитию незавершенного остеогенеза (НО), и установлена молекулярная причина заболевания у 58,7% исследованных пациентов из Республики Башкортостан. Поиск патогенных изменений с применением NGS технологии выявил 43 мутаций в 14 генах (*COL1A1*, *COL1A2*, *IFITM5*, *P3H1*, *ERCC4*, *PTH1R*, *ALOX12B*, *ARSB*, *PLEKHM1*, *SGMS2*, *TGFB1*, *CLCN7*, *FGF23*, *LAMB3*), из которых 31 патогенный вариант изменения нуклеотидной последовательности обнаружен в двух генах коллагена 1 типа (*COL1A1* и *COL1A2*), что составило 93,9% от всех выявленных патогенных мутаций, 10 из которых ранее не были описаны в литературе. Впервые обнаружена ранее неописанная мутация с.1051G>T (p.Glu351*) в гене пролил-3-гидроксилазы-1 (*P3H1*) у пациента башкирской этнической принадлежности. В гене *IFITM5* впервые идентифицирована мутация с.-14C>T у трех неродственных пациентов с V типом НО из Республики Башкортостан.

Результаты исследования вносят существенный вклад в понимание молекулярно-генетических основ незавершенного остеогенеза и являются теоретической и методической основой для разработки научно обоснованного алгоритма ДНК-диагностики, оптимального для конкретного региона с учетом популяционных особенностей народов, проживающих в Республике Башкортостан. Полученные результаты позволили создать таргетную NGS панель для диагностики НО на основе анализа двух генов коллагена первого типа, что позволит проводить более эффективную ДНК диагностику заболевания. Полученные результаты имеют важное практическое значение для повышения эффективности медико-генетического консультирования отягощенных семей с незавершенным остеогенезом в регионе с этнически подразделенной структурой населения.

5. Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Соискатель имеет 8 опубликованных статей, рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, 3 статьи индексируются в международных базах Scopus и Web of Science.

Научные статьи:

1. Зарипова А.Р., Нургалиева Л.Р., Тюрин А.В., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И. Поиск мутаций в гене интерферон индуцированного трансмембранного белка 5 (IFITM5) у больных несовершенным остеогенезом. Медицинская генетика. 2019; 18(10): 21-29. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.10.21-29
2. Зарипова А.Р., Нургалиева Л.Р., Тюрин А.В., Хусаинова Р.И. Проблема клинической гетерогенности несовершенного остеогенеза тип 5. Остеопороз и остеопатии. 2020. Т. 23. №2. С. 53-54.
3. Зарипова А.Р., Скрябин Н., Короткая Т., Захарова Е.Ю., Тюрин А.В., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И. Генетическая архитектура незавершенного остеогенеза в Республике Башкортостан. Медицинская генетика. 2020;19(8):57-58. doi: 10.25557/2073-7998.2020.08.57-58
4. Зарипова А.Р., Хусаинова Р.И. Современная классификация и молекулярно-генетические аспекты незавершенного остеогенеза. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2020. Т. 24. № 2. С. 219-227. doi: 10.18699/VJ20.614
5. Nadyrshina, D.; Zaripova, A.; Tyurin, A.; Minniakhmetov, I.; Zakharova, E.; Khusainova, R. Osteogenesis Imperfecta: Search for Mutations in Patients from the Republic of Bashkortostan (Russia). Genes 2022, 13, 124. doi: 10.3390/genes13010124
6. Tyurin, A.; Merkuryeva, E.; Zaripova, A.; Markova, T.; Nagornova, T.; Dantsev, I.; Nadyrshina, D.; Zakharova, E.; Khusainova, R. Does the c.-14C>T Mutation in the *IFITM5* Gene Provide Identical Phenotypes for Osteogenesis Imperfecta Type V? Data from Russia and a Literature Review. Biomedicines 2022, 10, 2363. doi: 10.3390/biomedicines10102363.
7. Зарипова А.Р., Надыршина Д.Д., Хусаинова Р.И. Спектр и частоты патогенных изменений у пациентов с несовершенным остеогенезом из Республики Башкортостан. Медицинская генетика 2022. Т. 21. № 9. С. 41-44. doi: 10.25557/2073-7998.2022.09.41-44
8. Надыршина Д.Д., Зарипова А.Р., Тюрин А.В., Ахметова В.Л., Хусаинова Р.И. Молекулярная диагностика наследственных заболеваний соединительной ткани. Медицинская генетика. 2022. Т. 21. № 10. С. 23-27. doi: 10.25557/2073-7998.2022.10.23-27

6. Специальность, которой соответствует диссертация

Работа «Генетическая архитектура незавершенного остеогенеза» соответствует формуле специальности 1.5.7. Генетика, биологические науки. В работе исследованы

молекулярно-генетические основы незавершенного остеогенеза, использованы современные методы молекулярно-генетического и биоинформатического анализа, позволяющие идентифицировать причину возникновения незавершенного остеогенеза у пораженных пациентов.

7. Ценность научных работ соискателя.

Результаты исследования вносят существенный вклад в понимание молекулярно-генетических основ незавершенного остеогенеза и являются теоретической и методической основой для разработки научно обоснованных алгоритмов ДНК-диагностики НО, в том числе пренатальной, что позволит проводить эффективное медико-генетическое консультированиеотягощенных семей, улучшить доступность высокотехнологичной помощи населению, с учётом этнических особенностей региона.

8. Научная зрелость соискателя

Зарипова А.Р. выполнила большую экспериментальную и теоретическую работу по изучению молекулярно-генетических основ незавершенного остеогенеза и получила важные научные результаты, обобщив их в виде диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Зарипова А.Р. самостоятельно проводила все этапы экспериментальных исследований, а также обработку и анализ результатов. Она успешно освоила современные методы молекулярно-генетического анализа и биоинформатической обработки результатов исследования. Зарипова А.Р. проявила себя вдумчивым, организованным и ответственным исследователем, способным самостоятельно выполнять научные исследования.

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

В тексте диссертации соискатель ссылается на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов, также отмечает полученные лично и (или) в соавторстве результаты, что соответствует п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842. Итоговая оценка оригинальности по системе проверки использования заимствованного материала без ссылки на автора составила 92,05% (заключение экспертной комиссии и автоматический отчет прилагаются).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Экспертная комиссия единогласно решила, что диссертационная работа Зариповой Алии Рамилевны «Генетическая архитектура незавершенного остеогенеза», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика представляет собой научно-квалификационную работу,

которая полностью соответствует критериям п.9-11,13,14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, отмечено отсутствие в диссертации заимствованного материала без ссылок на авторов или источники заимствования. Диссертационная работа Зариповой Алии Рамилевны «Генетическая архитектура незавершенного остеогенеза» может быть рекомендована к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01, по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Экспертная комиссия диссертационного совета 24.1.218.01 единогласно решила:

Рекомендовать представляемую кандидатскую диссертацию Зариповой Алии Рамилевны к официальной защите на Диссертационном совете 24.1.218.01 при Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук по специальности 1.5.7. Генетика (биологические науки).

Утвердить официальных оппонентов, обратив внимание на их научные публикации:

Глотова Андрея Сергеевича – доктор биологических наук, руководитель отдела геномной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», (199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3), тел.: +7 (812) 325-32-20, e-mail: anglotov@mail.ru, сайт: <https://ott.ru/>, директор: член-корр. РАН, д.м.н., проф. Коган Игорь Юрьевич.

Зинченко Рена Абульфазовна – доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-клинической работе и заведующая лабораторией генетической эпидемиологии Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова (115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1), тел.: +7 (499) 324-12-24, e-mail: renazinchenko@mail.ru, сайт: <https://med-gen.ru/>, директор: д.м.н., проф., академик РАН Куцев Сергей Иванович.

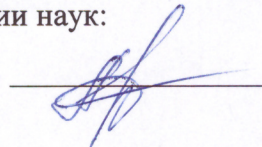
Утвердить ведущую организацию, обратив внимание на то, что одно из основных направлений научно-исследовательской деятельности структурного подразделения, где будет проходить обсуждение, соответствует тематике диссертации соискателя:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (ТНИМЦ РАН), 634009. г. Томск, пер. Кооперативный 5, тел.: +7 (3822) 51-22-28, e-mail:

center@tnimc.ru, сайт: www.tnimc.ru, директор ТНИМЦ: академик РАН, д.б.н., проф.,
Степанов Вадим Анатольевич

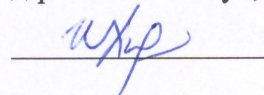
Председатель экспертной комиссии Диссертационного совета 24.1.218.01 при
Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук:

д-р биол. наук, Бермишева М.А. (по специальности 1.5.7. Генетика)

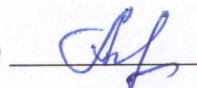


Члены комиссии:

д-р биол. наук, проф. Хидиятова И.М. (по специальности 1.5.7. Генетика)

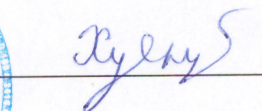


д-р биол. наук, доцент Карунас А.С. (по специальности 1.5.7. Генетика)



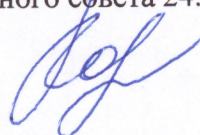
Председатель диссертационного совета 24.1.218.01

д.б.н., проф. член корр. РАО Хуснутдинова Ф.К.



Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.01

д.б.н., доцент Корыгина Г. Ф.



Дата: 25.01.2023 года (двадцать пятого января две тысячи двадцать третьего года)