

Заключение диссертационного совета МГУ.015.4
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «23» марта 2023 г. №6

О присуждении Ломову Николаю Андреевичу, гражданство РФ, ученой
степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Изучение механизмов образования транслокаций, ассоциированных со вторичными лейкозами, вызванными терапией ингибиторами ДНК-топоизомераз II» по специальности 1.5.3. — «Молекулярная биология» принята к защите диссертационным советом 9 февраля 2023, протокол № 2.

Соискатель Ломов Николай Андреевич 1991 года рождения, в 2014 году окончил специалитет МГУ имени М.В.Ломоносова, биологический факультет, в 2018 году соискатель окончил аспирантуру биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова. Соискатель работает научным сотрудником кафедры молекулярной биологии биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова.

Диссертация выполнена на кафедре молекулярной биологии биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова.

Научный руководитель – кандидат биологических наук, Рубцов Михаил Александрович, ведущий научный сотрудник кафедры молекулярной биологии биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова.

Официальные оппоненты:

Яровая Ольга Владимировна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории структурно-функциональной организации хромосом ФГБУН Института биологии гена РАН;

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ Гематологии» Минздрава России;

Замятнин Андрей Александрович, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры, директор Института молекулярной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 7 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности, и патент РФ:

Публикации в журналах

1. *Shmakova A. and ***Lomov N.**, Viushkov V., Tsfasman T., Kozhevnikova Y., Sokolova D., Pokrovsky V., Syrkina M., Germini D., Rubtsov M., Vassetzky Y. Cell models with inducible oncogenic translocations allow to evaluate the potential of drugs to favor secondary translocations // *Cancer communications (London)*. — 2022. — 154-158. — 43(1). IF = 10,4 (Web of Science).

*авторы внесли равный вклад

2. **Lomov N.A.**, Viushkov V.S., Ulianov S.V., Gavrilov A.A., Alexeyevsky D.A., Artemov A.A., Razin S.V., Rubtsov M.A. Recurrent Translocations in Topoisomerase Inhibitor-Related Leukemia Are Determined by the Features of DNA Breaks Rather Than by the Proximity of the Translocating Genes // *Int J Mol Sci*. — 2022, — 23(17). — 9824. IF = 5,9 (Web of Science).

3. **Lomov N.**, Zerkalenskova E., Lebedeva S., Viushkov V., Rubtsov M. Cytogenetic and molecular genetic methods of chromosomal translocation detection with reference to the *KMT2A/MLL* gene // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. — 2021. — 180-206. — 58(3). IF = 8,5 (Web of Science).

4. **Lomov N.A.**, Viushkov V.S., Zamalutdinov A.V., Sboeva M.D., Rubtsov M.A. Direct ENIT: An easy and reliable tool for gRNA efficacy verification by tracking induced chromosomal translocation // *METHODSX*. — 2020. — Vol. 7. — P. 101–104. IF 2020 = 2,2 (Web of Science).

5. **Lomov N.A.**, Viushkov V.S., Petrenko A.P., Syrkina M.S., Rubtsov M.A. Methods for the evaluation of efficiency of CRISPR/Cas genome editing // *Molecular Biology*. — 2019. — Vol. 53, no. 6. — P. 982–997. IF = 1,4 (Web of Science). Статья доступна на русском языке в журнале Молекулярная биология. — 2019. — Т. 53, № 6. — С. 982–997.

6. Germini D., Bou Saada Y., Tsfasman T., Osina K., Robin C., **Lomov N.**, Rubtsov M., Sjakste N., Lipinski M., Vassetzky Y. A one-step PCR-based assay to evaluate the efficiency and precision of genomic DNA-editing tools // *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*. — 2017. — Vol. 5. — P. 43–50.

IF = 6,7 (Web of Science).

7. **Lomov N.A.**, Borunova V.V., Rubtsov M.A. CRISPR/Cas9 technology for targeted genome editing // *Biopolymers and Cell*. — 2015. — Vol. 31, no. 4. — P. 243–248. IF = 0,34 (Scopus).

Патент

Ломов Н.А., Вьюшков В.С., Васецкий Е.С., Рубцов М.А. Тест-система для поиска препаратов, снижающих риск возникновения вторичных лейкозов // Патент номер #2018132409 от 30 апреля 2020.

На диссертацию и автореферат поступило 3 дополнительных отзыва, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью оппонентов в соответствующих диссертационной работе областях. О.В. Яровая работает в лаборатории структурно-функциональной организации хромосом, А.Б. Судариков является заведующим лабораторией молекулярной гематологии. А.А. Замятнин — директор Института молекулярной медицины Сеченовского университета. Специальность оппонентов соответствуют специальности соискателя, и они имеют публикации в соответствующей области исследования.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований получены актуальные результаты. Терапия опухолей ингибиторами ДНК-топоизомеразы II имеет побочный эффект: у 1–6 % пациентов развивается вторичный лейкоз. Его особенностью являются определенные хромосомные перестройки с участием генов *AML1* и *MLL*. Было изучено, как обработка этопозидом влияет на целостность *AML1* и его локализацию относительно его хромосомной территории. Был проведен 4С-анализ контактов генов *MLL* и *AML1* в клетках до и после обработки этопозидом. Также была создана клеточная линия, образующая транслокацию *AML1-ETO*, количественно определяемую методом ПЦР. Установлено, что изучаемые транслокации не определяются взаимным расположением генов-партнеров. С помощью полученной клеточной модели показано, что присутствие метотрексата или NU7026 приводит к повышению частоты формирования транслокаций *AML1-ETO*. Полученная клеточная модель может применяться как тест-система для анализа различных соединений на предмет риска возникновения транслокаций. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.3 — «Молекулярная биология» (по биологическим наукам), а также критериям,

определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Обработка клеток Jurkat этопозидом приводит к возникновению двуцепочечных разрывов ДНК внутри гена *AML1* и расхождению концов разрыва, детектируемому с помощью конфокальной микроскопии. Под действием этопозида аллели *AML1* локализуются снаружи границ своей хромосомной территории чаще, чем в необработанных клетках Jurkat.
2. Гены-партнеры по транслокациям, рекуррентным для лейкозов, вызванных топоизомеразными ядами, не демонстрируют пространственной близости по сравнению с другими генами ни в необработанных клетках Jurkat, ни после их обработки этопозидом.
3. Интегрированная в геном клеток индуцируемая система CRISPR/Cas позволяет воспроизводимо моделировать образование хромосомных транслокаций в культуре клеток и количественно детектировать их методом ПЦР. С помощью полученной клеточной культуры iAML-ETO возможен поиск веществ, влияющих на возникновение транслокаций.

На заседании 23 марта 2023 г. диссертационный совет принял решение присудить Ломову Н.А. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 7 докторов наук, участвовавших в заседании, из 18 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 13, против 0, недействительных бюллетеней 1.

Председатель диссертационного совета
д.б.н., проф.

Карпова О.В.

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.б.н.

Комарова Т.В.