



RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG
MEDIZINISCHE FAKULTÄT MANNHEIM
INSTITUT FÜR INTERGATIVE PATHOPHYSIOLOGIE
Head: PROF. DR. SIEGFRIED LABELIT



Mannheim, Germany, December 15, 2021

Reference Letter for Ms. Dina Mukushkina and her Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) by the speciality 6D060700 – Biology, named

“Structural and functional organization of miRNA binding sites with mRNA of candidate genes for atherosclerosis, coronary heart disease and myocardial infarction”.

Dear Members of the Review Committee of the Al-Farabi Kazakh National University:

Ms. Dina Mukushkina has asked me to provide her with a reference letter for her pending dissertation work that will be submitted to your University. It is my pleasure to comment on her work: During her work in our laboratory in her international internship she worked with high commitment and picked up techniques very fast. Moreover, her main results have meanwhile been published (see below). When applying international standards, Dina's thesis has high academic quality as it provides novel molecular insights into miRNA-based gene regulatory pathways that have medical relevance.

The specific research topic of Ms. Mukushkina was devoted to identifying interactions between miRNAs and mRNAs targeted by them. As disease-relevant group, Dina focused on a group of genes contributing to atherosclerosis, coronary artery disease and myocardial infarction: This research topic remains highly relevant due to the mortality rates from this group of cardiovascular diseases that is still increasing in incidence in most developed countries.

Indeed, in her research work, a significant number of candidate genes were identified that are potentially involved in the etiopathogenesis of the studied cardiovascular diseases. Her in-silico data support a model where pathomechanisms with high complexity underly cardiovascular diseases. At the same time, epigenetic factors regulating gene expression, including the participation of miRNA, appear also to have importance. Overall, her bioinformatic methods allowed the characterization of miRNA interactions with mRNA of key candidate genes. Unlike other previous studies, Dina examined complete miRNA sequence and not only 6-8 bp motifs. This approach is likely to provide a more complete and more reliable picture of miRNA-target gene interactions. Thus, the predicted associations of miRNAs with candidate mRNAs may guide for further experimental work, such as on the early diagnosis of cardiovascular diseases.

During her scientific internship, Mukushkina Dina was active, professionally competent, and skillfully conducted experiments. Taken together, she was able to express several recombinant peptides that were required in my lab. During her time in my lab, Ms.

Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer Ufer 1-3
IPM Prof. Labelit
68167 Mannheim, Germany
Phone: +49 621 383 - 4058 or - 2716
Email: Labelit@medma.de



Mukushkina also flexibly adapted to all tasks assigned to her, including the need to adapt protocols to the specific protein complexes under study. Finally, Dina presented her data at an international workshop in Amsterdam to leading researchers. In summary, Ms. Mukushkina possesses a high level of knowledge on her research topic and was able to fulfil also challenging experimental tasks that were given to her.

Main results of Dina's work have been published in the well respected international journal "Frontier in Genetics (IF 2020: 4.27). According to her important contributions, Ms. Mukushkina is first author on this high quality publication.

Taken together, I strongly recommend as foreign scientific supervisor this work to your committee for oral defense at your University. Ms. Mukushkina's thesis qualifies in my opinion for the degree of Doctor of Philosophy (PhD).

Sincerely yours,
Dr. Siegfried Labeit, M.D.



Professor for Integrative Pathophysiology
Universitätsmedizin Mannheim,
University of Heidelberg, Germany

/Логотип университета/
Гейдельбергский университет имени Рупрехта и Карла
Медицинский факультет интергративной патофизиологии, г. Мангейм
Профессор, д.м.н. Зигфрид Лабейт

Мангейм, Германия, 15 декабря 2021 г.

Отзыв о докторанте Мукушкиной Дины и ее диссертации на тему: «Структурно-функциональная организация сайтов связывания miRNA с mRNA кандидатных генов атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда» на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D060700 – Биология.

Уважаемые члены диссертационного совета Казахского национального университета имени аль-Фараби!

Мукушкина Дина попросила меня предоставить ей отзыв о диссертационной работе, которая будет представлена на защите в вашем университете. Я с удовольствием прокомментирую ее работу: Во время работы в нашей лаборатории в рамках международной стажировки она работала с большой отдачей и очень быстро освоила методики. Более того, ее основные результаты уже опубликованы (см. ниже). При применении международных стандартов диссертация Мукушкиной Дины имеет высокое академическое качество, поскольку она дает новое молекулярное представление о путях регуляции генов на основе miRNA, имеющих медицинское значение.

Конкретная тема исследований Мукушкиной была посвящена выявлению взаимодействий между miRNA и mRNA, на которые они нацелены. В качестве группы, связанной с заболеваниями, Дина сосредоточилась на группе генов, способствующих развитию атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда: Эта тема исследований остается весьма актуальной в связи со смертностью от этой группы сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность которых продолжает расти в большинстве развитых стран.

Действительно, в данной исследовательской работе было выявлено значительное количество генов-кандидатов, потенциально вовлеченных в этиопатогенез изучаемых сердечно-сосудистых заболеваний. Данные *in-silico* поддерживают модель, в которой патомеханизмы высокой сложности лежат в основе сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время эпигенетические факторы, регулирующие экспрессию генов, включая участие miRNA, по-видимому, также имеют значение. В целом, биоинформационные методы позволили охарактеризовать взаимодействие miRNA с mRNA ключевых генов-кандидатов. В отличие от других предыдущих исследований, докторант исследовала полную последовательность miRNA, а не только последовательность из 6-8 п.н. Этот подход обеспечит более полную и надежную картину взаимодействий miRNA-гена-мишени. Таким образом, предсказанные ассоциации miRNA с mRNA кандидатных генов могут служить ориентиром для дальнейшей экспериментальной работы, такой как ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний.

Основные результаты данной диссертационной работы Мукушкиной Дины были опубликованы в международном журнале «Frontierin Genetics» (IF 2020: 4.27). Согласно ее важному вкладу, Мукушкина Дина является первым автором этой высококачественной публикации.

В целом, я как зарубежный научный консультант настоятельно рекомендую данную научную работу к защите в вашем университете. Диссертация докторанта Мукушкиной Дины, на мой взгляд, соответствует требованиям Правил присуждения ученых степеней, а соискатель заслуживает степень доктора философии PhD.

/подпись имеется/

Д.м.н., профессор медицинского факультета
интегративной патофизиологии
Гейдельбергский университет, г. Мангейм, Германия
Зигфрид Лабейт

Университетская клиника Мангейма
Теодор-Кутцер Уфер 1-3
ИПМ профессор Лабейт
68167 Мангейм, Германия
Телефон: +49 621 383 - 4058 или - 2716
Электронная почта: Labeit@medma.de

