

Отзыв

на автореферат диссертации Маланхановой Туяны Баировны «Создание и характеристика клеточной модели болезни Хантингтона», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Диссертационное исследование Маланхановой Т.Б., посвящено созданию и характеристике клеточной модели болезни Хантингтона (БХ) на основе изогенных линий, индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (ИПСК). Автор рассматривает молекулярные механизмы развития БХ и подходы к получению модельных систем, которые наиболее точно воспроизводят фенотип заболевания. В работе детально описан процесс создания модели БХ на основе культивируемых клеток человека, которая способна воспроизводить точную картину патологических процессов, происходящих при БХ. Модель была получена с помощью направленной дифференцировки плюрипотентных стволовых клеток человека в нейрональные производные - срединные шипиковые нейроны (СШН). Результатом проделанной экспериментальной работы стала клеточная система, моделирующая болезнь Хантингтона, на основе линий ИПСК, несущих специфические мутации, и изогенной линии ИПСК без мутации. В работе описан процесс комплексной характеристики полученных линий клеток, в том числе подтверждения плюрипотентного статуса полученных клеточных линий и проверка активности CRISPR/Cas9 в нецелевых локусах генома клеток с помощью секвенирования по Сэнгеру.

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена не только необходимостью изучения молекулярных аспектов развития БХ, но и получения релевантных *in vitro* моделей для поиска способов терапии этого нейродегенеративного наследственного заболевания и тестирования инновационных лекарственных препаратов. Описанные автором подходы к использованию новейших инструментов редактирования генов на основе CRISPR/Cas9 для эффективного и специфичного внесения модификации в геном клеток имеют исключительную ценность для дальнейшего развития направления научно-исследовательской деятельности в области создания клеточных моделей тяжелых наследственных заболеваний. Данное диссертационное исследование имеет высокую практическую значимость, поскольку развитие методов генной терапии и вывод на рынок новых генотерапевтических лекарственных препаратов невозможно без всестороннего исследования их эффективности и безопасности на *in vitro* и *in vivo* моделях. Поскольку возможность получения первичного биоматериала от пациентов, страдающих редкими наследственными заболеваниями существенно ограничена

использование технологий получения ИПСК является наиболее рациональным решением для преодоления этих ограничений.

Научная новизна работы состоит в получении платформенного решения на основе клеточной системы, моделирующей БХ, на основе линий ИПСК, несущих 40/53 и 69/22 повторов CAG в первом экзоне гена HTT, и изогенной линии ИПСК без мутации. Объект и методы исследования полностью соответствуют указанной специальности. Удлиненный тракт повторов CAG, вызывающий данное заболевание, был внесен в генетический аппарат клеток с помощью системы CRISPR/Cas9 и гомологичной рекомбинации с донорной матрицей.

Диссертация Маланхановой Т.Б. имеет четкую и логичную структуру, из введения, трех глав, заключения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 118 страницах, содержит 21 рисунок и 3 таблицы. Автореферат полностью отражает содержание диссертационного исследования.

Работа является законченным научно-квалификационным исследованием, отличающимся новизной и имеющим практическую ценность. Диссертация Маланхановой Т.Б. соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Гершович Павел Михайлович

Директор департамента перспективных исследований, ЗАО «БИОКАД»

198515, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, лит. А.

+7 (812) 380 49 33, доб. 8598

gershovich@biocad.ru

