

## ОТЗЫВ

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

В настоящее время чрезвычайно перспективным персонализированным подходом к исследованию молекулярных основ нейродегенеративных заболеваний является моделирование патологического процесса на нейронах, получаемых из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), источником которых служат ядерные соматические клетки пациента. Одним из таких заболеваний является болезнь Хантингтона (БХ), изучение которой важно для раскрытия механизмов развития «полиглутаминовой» дегенерации, связанной с экспансией кодирующих CAG-повторов. С учетом неизлечимости и фатального течения БХ актуальность диссертационного исследования Т.Б. Маланхановой не вызывает сомнений.

Принципиальным вопросом при создании модельных клеточных линий является нивелирование различий, привносимых индивидуальными различиями между пациентами. Для решения данной проблемы диссертант предприняла создание изогенных клеточных линий (различающихся только наличием мутации в 1-м экзоне гена *HTT* – экспансии CAG-повторов) с использованием технологии редактирования генов CRISPR/Cas9. Объектом изучения стали срединные шипиковые нейроны (СШН) – основная мишень патологического процесса при БХ. Такая изогенная система была впервые получена диссертантом на основе клеточных линий, несущих в обоих аллелях гена *HTT* 40/53 и 69/22 повторов. После перепрограммирования фибробластов плюрипотентный статус полученных ИПСК был подтвержден демонстрацией экспрессии соответствующих иммуногистохимических маркеров, а также образованием при спонтанной дифференцировке в эмбриоидных тельцах клеток трех примитивных зародышевых листков. Далее диссертантом осуществлена направленная дифференцировки ИПСК в нейроны, экспрессирующие гены-маркеры СШН стриатума (*GAD1*, *ARPP21*, *FOXP2* и др.), при этом клетки с мутацией демонстрировали характерный для БХ патологический фенотип в виде нарушенного формирования нейральных розеток, высокой чувствительности к удалению трофических факторов и сниженного уровня N-кадгерина на стадии предшественников СШН, типичных ультраструктурных нарушений.

Таким образом, в работе подтверждена релевантность созданной изогенной модельной системы для изучения молекулярных основ БХ, что имеет большое значение для тестирования новых лекарственных препаратов с нейропротекторным потенциалом. Результаты работы могут иметь универсальное значение для разработки аналогичного подхода к созданию моделей и других нейродегенеративных заболеваний.

Каких-либо замечаний по автореферату нет. Основные положения диссертации хорошо обоснованы и вытекают из содержания проведенной работы. Публикации (включая зарубежные статьи в известных журналах) в полной мере отражают содержание диссертационного исследования.

### **Заключение**

Диссертационная работа Маланхановой Т.Б. «Создание и характеристика клеточной модели болезни Хантингтона» является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным на высоком уровне, которое полностью соответствует требованиям, 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.

Зам. директора по научной работе,  
зав. отделом исследований мозга  
ФГБНУ «Научный центр неврологии»  
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор  
Москва 125367, Волоколамское шоссе, д. 80  
+7 (495) 490-2043, [snillario@gmail.com](mailto:snillario@gmail.com)

С.Н. Иллариошкин

Даю согласие на сбор, обработку и хранение  
персональных данных

Подпись члена-корр. РАН С.Н. Иллариошкина ЗАВЕРЯЮ:

Учёный секретарь  
ФГБНУ «Научный центр неврологии»  
кандидат мед. наук



А.Н. Евдокименко

17.01.2020