

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

Исследования механизмов нейродегенеративных патологий в последние годы приобретают новый импульс, благодаря развитию более качественных моделей, основанных на использовании индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), полученных от пациентов с заболеваниями, механизм которых предстоит изучить. Преимущество подобных моделей состоит в том, что они наиболее точно воспроизводят фенотип заболевания, в данной работе болезни Хантингтона (БХ). Актуальность изучения механизмов этой патологии доказывать не надо, поскольку отмечается рост случаев ее выявления у людей относительно молодого возраста, и, соответственно, требуются новые, эффективные способы терапии БХ. Работа Т.Б.Маланхановой относится к разряду исследований, которые обычно приводят к созданию сначала системы для скрининга потенциальных лекарств, а затем и к самим лекарствам для борьбы с БХ.

В процессе исследований соискатель сделала оригинальный ход и к исходной линии ИПСК от пациента с БХ добавила изогенные линии клеток, отличающиеся друг от друга наличием или отсутствием мутации, то есть обеспечивающие надежный отрицательный контроль. Отмечу эту интересную и перспективную находку, которая может найти себе применение при скрининге потенциальных терапевтических препаратов.

Для получения клонов фибробластов с различными количествами повторов глутамина, длина которых в гене хантингтина определяет тяжесть патологии, была использована технология CRISPR/Cas9, и в результате этих работ были генерированы клоны клеток с одним мутантным аллелем целевого гена, и с двумя, то есть получены клетки, точно воспроизводящие патологию.

Интересные факты были обнаружены в результате анализа маркеров указанных клонов; в частности, установлено, что клетки не утратили свойства плюрипотентности, а дальнейшее изучение клонов подтвердило способность клеток к спонтанной дифференцировке.

Основные результаты диссертационной работы Т.Б.Маланхановой говорят о том, что полученные клетки способны к индуцируемой дифференцировке, то есть к появлению целого спектра нейрональных маркеров, свойственных шипиковым нейронам, которые по мнению большинства авторов являются мишенью патологии. Кроме того, автор

показывает, что в клетках, экспрессирующих мутантный хантингтин с аномально длинными повторами глутамина, накапливаются агрегаты белка, которые, однако, не достигают размеров, наблюдаемых в стриатуме пациентов с БХ. Автор связывает такой дефект модели с проблемами с перепрограммированием клеток на генерацию эмбрионального фенотипа. Однако, поскольку агрегаты мутантного хантингтина являются общим признаком патологии, их отсутствие может затруднить использование полученных клеток в качестве модели. Несмотря на этот недостаток, клетки с мутантным хантингтином демонстрируют патологические изменения на ультраструктурном уровне. Автор совершенно справедливо считает, что поскольку при дифференцировке ИПСК формируются нейроны с эмбриональным фенотипом, становится возможным изучение ранних патологических изменений, то есть можно получить модель именно этой стадии для разработки средств превентивной терапии БХ. Такой вывод убеждает в научной и практической значимости работы и характеризует автора, как человека, умеющего трактовать свои и иные данные в рациональном, правильном направлении.

По актуальности, научной новизне и практической значимости представленная диссертация полностью соответствуют требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Т.Б.Маланханова заслуживает присвоения ей степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Г.н.с. Лаборатории защитных механизмов клетки
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института цитологии Российской академии наук,
ФГБУН Института цитологии РАН,
д.б.н.

Маргулис Б.А.

Адрес: Тихорецкий проспект 4,
Санкт-Петербург 194064,
Россия Телефон:
+7 (812) 297-37-94
Электронная почта: margulis@ineras.ru



Получено в канцелярии
руки *Маргулиса Б.А.*
20.12.2013
Канцелярией *[Signature]*