

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Маланхановой Туяны Баировны «СОЗДАНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНОЙ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА»**, представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности: 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

В настоящее время более 4500 заболеваний человека являются наследственными, большинство из которых обусловлены генными мутациями. Благодаря развитию способов редактирования генома, в частности системы CRISPR/Cas9, появилась возможность искусственно вводить ту или иную мутацию в геном исследуемого объекта, а также исправлять генные мутации. Тем самым можно создавать клеточные модели наследственных болезней человека, а также проводить эксперименты по проверке гипотез и принципов генной и клеточной терапии. Сочетание их с технологиями, созданными на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), открывает новый этап в моделировании и лечении генетических заболеваний, даже самых редких, поскольку ИПСК можно получить практически от любого пациента, и дальше вызвать их дифференцировку в любой клеточный тип. Тем не менее, природный генетический полиморфизм ставит перед исследователями задачу создания изогенных модельных клеточных линий для корректного изучения конкретных генетических заболеваний.

Работа Маланхановой Туяны Баировны посвящена созданию модельной системы на основе изогенных линий ИПСК человека для изучения нейродегенеративной болезни Хантингтона. Эта болезнь вызвана мутацией гена хантингтина, нарушающей конформацию кодируемого белка, определяющего функцию срединных шипиковых нейронов.

Отработав методику модифицирования генома на основе системы CRISPR/Cas9 по внесению мутации гена хантингтина в геном культуральных клеток HEK293, автор успешно применила её на эмбриональных фибробластах человека, репрограммировала мутантные клоны к плюрипотентному состоянию и провела направленную дифференцировку полученных ИПСК в срединные шипиковые нейроны стриатума, создав таким образом удобную модельную систему для изучения этого наследственного заболевания. Примечательным является то, что автор показала отсутствие нецелевых эффектов CRISPR/Cas9, что говорит о высокой специфичности и правильном подборе условий эксперимента. Хочется отметить тщательность проведённых исследований, достоверность результатов которых подтверждалась параллельными контрольными экспериментами и верифицировалась стандартными тестами окраски клеток маркерными антителами.

На мой взгляд одним из основных научных результатов работы является новый патологический фенотип, обнаруженный Маланхановой Туяны Баировны при анализе ультроструктуры мутантных шипиковых нейронов после перепрограммирования фибробластов. В связи с этим возник вопрос:

наблюдали ли какие-либо морфологические дефекты у мутантных фибробластов до проведения их перепрограммирования?

Несомненно важным для будущего прогнозирования болезни Хантингтона является обнаруженный автором сниженный уровень N-кадгерина у предшественников срединных шипиковых нейронов.

Результаты работы докладывались на отечественных и зарубежных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано пять журнальных статей, три из которых - в зарубежных изданиях.

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.

Заведующая лабораторией
молекулярно-генетических процессов
развития ИБР РАН
Д.б.н.

Симонова О.Б.

Подпись Симоновой О.Б. заверяю

Ученый секретарь
ИБР РАН
К.б.н.



Хабарова М.Ю.

Сведения о составителе отзыва:

Симонова Ольга Борисовна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией молекулярно-генетических процессов развития Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биологии развития им. Н.К. Кольцова (ИБР РАН).

Адрес: 119334, Москва, ул. Вавилова 26.

e-mail: osimonova@hotmail.com

Служебный телефон: 8-499-135-20-97

20 декабря 2019 г.