

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Немудрого Артема Александровича «ИСПРАВЛЕНИЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА КРЫС ЛИНИИ BRATTLEBORO *IN VITRO*»**, представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности: 03.02.07 – генетика.

Использование специфических линий модельных организмов продолжает оставаться важным для изучения заболеваний человека. Сочетание их с технологиями, созданными на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), открывает новый этап в моделировании и лечении генетических заболеваний. Благодаря возможности получения ИПСК от любого пациента (или модельного животного) в совокупности с возможностью их дифференцировки практически в любой клеточный тип, модели заболеваний и их лечения на основе ИПСК потенциально могут быть созданы для любой, даже самой редкой болезни. Прорывом в технологии направленной сайт-специфической модификации геномов стало появление системы CRISPR/Cas9, которая открыла пути эффективного внесения модификаций в геном плюрипотентных стволовых клеток с целью его редактирования. Тем не менее, остаётся открытым ряд вопросов технического характера, а также вопросов, касающихся безопасности такого подхода.

Работа Немудрого Артема Александровича посвящена: 1) созданию системы для гомологичной рекомбинации в локусе гена аргинин-вазопрессина и 2) получению клеток крыс линии Brattleboro с исправленной мутацией в гене аргинин-вазопрессина. Автор использовал линию крыс, которая является носителем моногенного наследственного заболевания аутосомно-рецессивного типа (несахарный диабет), связанного с нарушением секреции гормона аргинин-вазопрессина в нейронах гипоталамуса. Применяя метод репрограммирования генома на основе системы CRISPR/Cas9 автору удалось получить эмбриональные фибробласты крыс линии Brattleboro с исправленной мутацией в гене аргинин-вазопрессина. Подлинность результатов подтверждена рядом тестов и не вызывает сомнений. Примечательным являются то, что автор доказал высокую специфичность данного метода для редактирования мутаций гена аргинин-вазопрессина, поскольку не обнаружил нецелевых эффектов в паралогичном гене окситоцина.

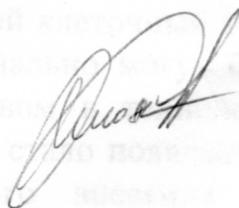
Создание модельной системы для редактирования генома крыс линии Brattleboro может способствовать моделированию клеточной терапии заболеваний, связанных с нарушениями в определённого типа нейронах (болезнь Гентингтона - нейроны стриатума, болезнь Паркинсона - нейроны черной субстанции и др.).

Данная работа выполнена на высоком научном уровне с использованием современных методов исследования. Результаты исследований представлены в рисунках, графиках, сделанные выводы соответствуют поставленной цели и результатам эксперимента. Работа написана четким, грамотным языком,

содержит интересный материал и может быть полезна не только специалистам по генетике, но и широкому кругу биологов и медиков.

Результаты работы докладывались на отечественных конференциях, конгрессах и съездах в период с 2013 по 2016 гг. По теме диссертации опубликовано восемь печатных работ (три статьи в рецензируемых журналах, одна из них в зарубежном, и пять тезисов). Работа является законченным научно-квалификационным исследованием, отличающимся новизной и имеющим практическую ценность. Диссертация Немудрого Артема Александровича "Исправление мутации в гене аргинин-вазопрессина крыс линии Brattleboro *in vitro*" соответствует требованиям п. 9, абзац 2 «Положения о присуждении учёных степеней», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика.

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