

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации УСТЬЯНЦЕВОЙ ЕЛИЗАВЕТЫ ИВАНОВНЫ  
«СОЗДАНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛЕТОЧНОЙ МОДЕЛИ БОКОВОГО  
АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА С ПОМОЩЬЮ ГЕНЕТИЧЕСКИ-КОДИРУЕМЫХ  
БИОСЕНСОРОВ»,

представленной на соискание ученой кандидата биологических наук  
по специальности: 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология

Диссертационная работа Устьянцевой Е.И. посвящена изучению бокового амиотрофического склероза и возможностям клеточной терапии. Ее цель – создание и характеристика клеточной модели бокового амиотрофического склероза на основе индуцируемых плюрипотентных стволовых клеток.

Работа представляет собой оригинальное исследование, которое характеризуется определенной научной новизной, актуальностью, выполнено на высоком методическом уровне, выбранные методы соответствуют поставленным задачам.

В рамках работы впервые получены изогенные линии ИПСК, содержащие однонуклеотидные замены с.272A>C и с.382G>C в гене *SOD1*. Показано, что разные мутации в гене *SOD1* проявляются по-разному на уровне моторных нейронов, полученных из ИПСК, с более выраженным патологическим действием с.382G>C. Кроме того, был получен ряд трансгенных линий, несущих встройку генетических конструкций, предназначенных для доксициклин-управляемой экспрессии (Tet-On) биосенсоров перекиси водорода в цитоплазме и митохондриях. Все элементы данных конструкций: последовательности биосенсоров, компоненты системы Tet-On и другие, встроены при помощи CRISPR/Cas9 в специфический «safe harbor»-локус AAVS1. В работе показано, что встройки в AAVS1 не оказывают негативного влияния на функционирование клетки и, следовательно, не влияют на результаты исследований.

Теоретическая значимость работы высокая. Она заключается, прежде всего, в том, что получена модельная для изучения патологических особенностей БАС. Работа имеет и определенную перспективу практического внедрения, связанную с внедрением методов клеточной и генной терапии.

Выводы, сформулированные автором, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Однако излишне перегружены. Результаты исследования подтверждены списком опубликованных работ. Всего опубликовано 7 статей.

Серьезных замечаний по работе нет. Однако есть несколько вопросов.

- 1) Какова была эффективность внесения однонуклеотидных замен в ген *SOD1* и встроек биосенсоров в локус *AAVS1* с помощью системы CRISPR/Cas9?
- 2) Была ли проведена оценка специфичности работы/ нецелевой активности системы CRISPR/Cas9?
- 3) Каковы перспективы и планируемые в продолжение данной работы эксперименты?
- 4) Каковы на сегодняшний день основные направления развития подходов к терапии БАС?

Несмотря на вышесказанные замечания, по актуальности, новизне и объему проведенных исследований диссертационное исследование Устьянцевой Е.И. полностью

соответствует всем требованиям п 9-14, представленным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842, а её автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 - клеточная биология, цитология, гистология.

06.09.2021

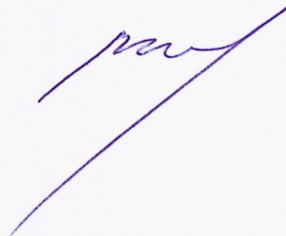
Глотов Андрей Сергеевич  
руководитель отдела геномной медицины  
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта», доктор  
биологических наук  
по специальности 03.02.07 – генетика  
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская  
линия, д.3  
тел: +7(812)3280262  
e-mail: anglotov@mail.ru  
Согласен на обработку персональных данных.

  
Сергеевич

/ Глотов Андрей

Подпись А.С. Глотова заверяю  
Ученый секретарь Федерального государственного  
бюджетного научного учреждения «Научно-  
исследовательский институт акушерства,  
гинекологии и репродуктологии  
им. Д.О. Отта»  
кандидат медицинских наук



  
Р.В. Капустин