

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Е.И. Устьянцевой «Создание и функциональный анализ клеточной модели бокового амиотрофического склероза с помощью генетически-кодируемых биосенсоров», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является одним из наиболее драматично протекающих нейродегенеративных заболеваний, при котором в силу прогрессирующей гибели периферических и центральных мотонейронов пациенты умирают от дыхательных нарушений спустя несколько лет от момента манифестации первых симптомов. Эффективное лечение БАС до настоящего времени не разработано, а его популяционная распространенность в последние годы имеет тенденцию к увеличению, что диктует необходимость разработки новых терапевтических стратегий на основе раскрытия ключевых звеньев молекулярного патогенеза болезни. Важнейшее значение при этом имеет создание адекватных моделей БАС для изучения механизмов болезни и тестирования эффективности новых лекарственных соединений. В их числе весьма перспективными для трансляционной неврологии представляются клеточные модели, получаемые с использованием технологий клеточного репрограммирования и геномного редактирования, поэтому актуальность диссертационного исследования Е.И. Устьянцевой не вызывает сомнений.

Диссертантом созданы модели БАС на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), которые включает как линию от пациента с носительством каузальной мутации в гене *SOD1* (ответственном за наследственную форму БАС), так и изогенные клеточные линии с искусственно внесенными с помощью системы CRISPR/Cas9 мутациями *SOD1* (с контролем в виде исходной здоровой линии ИПСК). Наиболее важным фрагментом работы стала встройка последовательностей биосенсоров перекиси водорода, которая за счет детекции продуцируемого сигнала обеспечивает оценку уровня H_2O_2 в цитоплазме и митохондриях и, таким образом, позволяет непосредственно изучать проявления окислительного стресса в качестве маркера нейродегенерации. Валидность данной модели была подтверждена диссертантом при сравнении между собой свойств созданных клеточных линий: было установлено, что они демонстрируют определенные фенотипические различия в зависимости от экспрессируемой мутации. Интересно, что различия свойств сопоставляемых клеточных

моделей имеют свои клинические корреляты, что говорит о несомненной информативности созданных моделей и делает их весьма ценными для персонализированной неврологии (скрининг лекарственных препаратов – потенциальных нейропротекторов, индивидуализация подходов к ведению больных, новые возможности мониторинга патологического процесса и т.д.).

Каких-либо замечаний по автореферату нет. Основные положения диссертации хорошо обоснованы и вытекают из фактического содержания проведенной работы. Публикации отражают содержание диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Е.И. Устьянцевой «Создание и функциональный анализ клеточной модели бокового амиотрофического склероза с помощью генетически-кодируемых биосенсоров» по своей актуальности, новизне, объему проведенных исследований является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком уровне, которая полностью соответствует требованиям, предъявляемым «Положением о порядке присуждения ученых степеней» 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

С.Н. Иллариошкин

Даю согласие на сбор, обработку и хранение
персональных данных

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

И.о. учёного секретаря
ФГБНУ «Научный центр неврологии»
доктор мед. наук



Л.А. Гераскина