

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Устьянцевой Елизаветы Ивановны «СОЗДАНИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛЕТОЧНОЙ МОДЕЛИ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА С ПОМОЩЬЮ ГЕНЕТИЧЕСКИ-КОДИРУЕМЫХ БИОСЕНСОРОВ», представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности: 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Развитие способов редактирования генома, в частности системы CRISPR/Cas9, позволяет 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 Устьянцевой Елизаветы Ивановны посвящена созданию модельной системы на основе изогенных линий ИПСК человека для изучения бокового амиотрофического склероза. Причин этого заболевания много, однако часто они сводятся к нарушению окислительного стресса и связаны с работой гена *SOD1*, который кодирует белок антиокислительной системы клетки, ответственный за превращение молекул супероксида в перекись водорода (Cu-Zn супероксиддисмутаза 1).

Автор успешно применила методику модифицирования генома на основе системы CRISPR/Cas9 по внесению мутации гена *SOD1* в пациент-специфичные мононуклеарные клетки крови, репрограммировала мутантные клоны к плюрипотентному состоянию, осуществила встройку биосенсоров перекиси водорода в особый локус *AAVS1* и провела направленную дифференцировку полученных ИПСК в спинальные моторные нейроны, создав таким образом удобную модельную систему для изучения этого заболевания. Достоинством модели является изогенность контрольных (здоровых) и *SOD1*-мутантных клеточных линий, что позволяет достоверно анализировать роль окислительного стресса в патогенезе бокового амиотрофического склероза. Полученную систему Устьянцева Е.И. успешно испытала в собственных экспериментах. Автор убедительно продемонстрировала, что мутации гена *SOD1* вызывают снижение скорости роста аксонов перепрограммированных клеток и повышают уровень перекиси водорода в цитоплазме и митохондриях. Полученные автором результаты соответствуют поставленной цели и задачам.

Хочется отметить тщательность проведённых исследований, достоверность результатов которых подтверждалась параллельными контрольными экспериментами и верифицировалась стандартными тестами

окраски клеток маркерными антителами и красителями. Перспективность полученной модельной системы для исследования причин бокового амиотрофического склероза и поиска фармацевтических агентов, снижающих патогенез этого заболевания, не вызывает сомнений.

Результаты работы докладывались на международных конференциях. По теме диссертации опубликовано четыре журнальные статьи, две из которых - в зарубежных изданиях. Имеется авторство в коллективной монографии.

Работа является законченным научно-квалификационным исследованием, отличающимся новизной и имеющим практическую ценность. Диссертация Устьянцевой Е.И. 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.

«Подпись Симоновой О.Б. удостоверяю»

Ученый секретарь ИБР РАН,
К.б.н., доцент

14 сентября 2021 г.

Сведения о составителе отзыва:

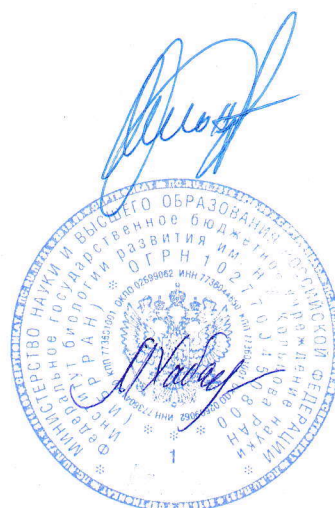
Симонова Ольга Борисовна, доктор биологических наук
по специальности 1.5.7. – генетика,

заведующая Лабораторией молекулярно-генетических процессов развития
Института биологии развития им. Н.К. Кольцова (ИБР РАН).

Адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова 26

Телефон: 8(499)135-20-97

Электронная почта: osimonova@hotmail.com



Симонова О.Б.

Хабарова М.Ю.