

Отзыв

на автореферат диссертации Валетдиновой Камилы Робертовны «Получение модельной системы спинальной мышечной атрофии на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека» представленной на степень кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – генетика

Одним из распространенных наследственных нейродегенеративных заболеваний является спинальная мышечная атрофия (СМА), тяжелые формы которой СМА I и II типа проявляются уже в раннем возрасте. Для СМА не существует эффективного лечения, что во многом связано с отсутствием адекватных моделей для исследования данного заболевания. Поэтому, работа Валетдиновой К.Р. по получению и характеристике модельной системы спинальной мышечной атрофии на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека является чрезвычайно актуальной. Основной задачей исследования было проведение репрограммирования фибробластов от пациентов со СМА I, II типа и здоровых людей к плюрипотентному состоянию, характеристика линий ИПСК, их направленная дифференцировка в моторные нейроны и характеристика нейронов. В работе автор использовала широкий спектр современных генетических, молекулярных и морфологических методов, которые позволили получить важные результаты.

В процессе репрограммирования пациент-специфичных фибробластов Валетдинова К.Р. тщательно проводит скринговые тесты линий ИПСК, изучая в них профиль экспрессии генов, участвующих в поддержании плюрипотентности, как ОТ-ПЦР, так и методом иммунофлуоресцентного окрашивания. Оба метода подтвердили экспрессию ключевых генов плюрипотентных клеток человека в полученных линиях ИПСК. Далее автор исследует спонтанную дифференцировку ИПСК в эмбрионидных тельцах и подтверждает плюрипотентный статус полученных линий ИПСК и их спонтанную дифференцировку *in vivo* с использованием тератомного теста. По результатам гистологического анализа нескольких проб были отобраны линии ИПСК не дающие опухолей. Анализ их кариотипа показал, что на девятом пассаже ИПСК имеют нормальный кариотип 46, XX, хотя при длительном культивировании (несколько десятков пассажей) клетки накапливают хромосомные нарушения. Характеризуя генотип пациент-специфичных клеток ИПСК Валетдинова К.Р. показала, что во всех линиях ИПСК, полученных от пациентов со спинальной мышечной атрофией I и II типов, отсутствуют 7 и 8 экзоны гена *SMN1*, а клетки линий, от условно здорового человека, имеют нормальный генотип. Эти охарактеризованные линии ИПСК от пациентов со СМА и здорового человека автор дифференцировала в моторные нейроны. В результате направленной дифференцировки ИПСК от больного СМА

I, II типа и здорового человека Валетдиновой К.Р. были получены моторные нейроны, экспрессирующие основные маркеры данного типа нервных клеток.

Следует отметить, что Валетдиновой К.Р. получена новая модельная система, состоящая из пациент-специфичных клеток больных СМА I и II типа и здорового человека. На этой модели можно изучать особенности данного заболевания на молекулярном, клеточном уровнях и отрабатывать высокоэффективные и безопасные методы исправления мутаций, вызывающих СМА. Кроме того данная модель СМА необходима для скрининга лекарственных соединений. Очевидно, что работа актуальна, имеет большое практическое и теоретическое значение, выполнена с использованием современных методов исследования.

Диссертационная работа Валетдиновой К.Р. «Получение модельной системы спинальной мышечной атрофии на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека» отвечает всем требованиям 4 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к такого рода исследованиям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 - генетика.

Александрова Мария Анатольевна, д.б.н., руководитель группы экспериментальной нейробиологии лаборатории Проблем регенерации.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН (ИБР РАН), 119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 26  
Специальность 03.03.04 – «клеточная биология, цитология, гистология».

[mariaaleks@inbox.ru](mailto:mariaaleks@inbox.ru)

тел 8-499-135-30-55

Александрова М.А

Подпись Александровой М.А. заверяю. Ученый секретарь ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН к.б.н.

Хабарова М.Ю.



Вх. 2171/79  
21.11.2016 г.