

**Отзыв на автореферат диссертации Валетдиновой Камилы Робертовны  
«ПОЛУЧЕНИЕ МОДЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ СПИНАЛЬНОЙ  
МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ НА ОСНОВЕ ИНДУЦИРОВАННЫХ  
ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических  
наук по специальности 03.02.07 – генетика**

Диссертационная работа Валетдиновой Камилы Робертовны посвящена разработке клеточной модельной системы, которая могла бы использоваться для изучения молекулярно-генетических механизмов распространенного нейродегенеративного, тяжелого заболевания человека - спинальной мышечной атрофии (СМА). Известно, что для СМА, к сожалению, до сих пор не существует эффективного лечения, и пока используется главным образом поддерживающая терапия. Это определяет большую актуальность выбранной темы диссертационной работы. В автореферате отмечено также, что использование для изучения патологии СМА животных моделей во многих случаях оказывается неэффективным, в связи с генетическими отличиями, в частности, наличием у животных только одного гена *Smn* (эквивалентного *SMN1*), а не двух (*SMN1* и *SMN2*), присущих человеку. В этой связи направление, основанное на получении клеточных моделей СМА с помощью дифференцированных производных пациент-специфичных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) человека вполне оправдана, хотя, как любая клеточная модель и имеет определенные недостатки при экстраполяции результатов на целый организм.

В работе Валетдиновой К.Р. приложены усилия для получения моторных нейронов, дифференцирующихся из ИПСК и, в определенной степени, воспроизводящих клеточный фенотип, характерный для СМА. Для этой цели диссертанту было необходимо решить ряд важных вопросов. Для утверждения адекватности разрабатываемой системы потребовались экспериментальные доказательства, укладывающиеся в целом в две группы: 1) доказать, что ИПСК человека, полученные из фибробластов пациентов со СМА I и II типа с помощью эписомных векторов, имеют генотип больных, а

также свойства самообновления и плюрипотентности; 2) моторные нейроны, полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пациентов с СМА I и II типа, подходят для изучения данного заболевания. Такой план работы потребовал применения широкого спектра экспериментальных подходов и методов от морфологического описания культур до нуклеофекции МА фибробластов эписомой pCE-GFP с продемонстрированной высокой эффективностью. Отмечу, что используемые в работе Велетдиновой К.Р. методы современны, разнообразны и адекватны решению поставленных задач. К разделу есть небольшое замечание – при работе с клетками человека (от пациентов со СМА I и II типа и здоровых людей) в автореферате не указаны правила биоэтики и мера их соблюдения автором работы. Не указан также возраст доноров клеток, т.е. один из факторов, существенно влияющих на свойства ИПСК, в частности, их эпигенетическую сигнатуру (Lo Sarado et al., 2016).

Глава автореферата «Результаты и обсуждение» полностью представляет все разделы работы и отражает основные, полученные Велетдиновой К.Р. результаты. Замечания здесь незначительны, носят редакционный характер. На рисунке 1 отсутствуют стрелки и масштабные линейки. Здесь же очевидно, что на щелочную фосфатазу окрашены другие, отличные от приведенных для демонстрации морфологии, образцы культур, но на это не указано в подрисуночной подписи. Возникает вопрос это одни и те же или разные линии клеток (внутри одной серии). Сходное замечание - отсутствие стрелок и линеек – может быть отнесено и к рисункам 2Б, 3, 4 и 8. На рисунке 4 не указаны способы окрашивания тератом для определения типов клеток и тканей. В автореферате отсутствует указанный в тексте рисунок 9. Отмечу также, что при определении характера эмбрионидных телец, как правило, использованы два маркера дифференцировки зародышевых листков методом ПЦР и ИГХ, что позволяет только осторожное суждение о природе клеточных образований *in vitro*, к слову, в ряде случаев названных в тексте

реферата «эмбриодными» (опечатки). Место слова «вектора» следует писать «векторы». Подобные замечания к тексту автореферата не могут, тем не менее, снизить значимость исследования Велетдиновой К.Р. и полученных результатов в целом. Изученная клеточная модель, поможет исследованиям особенностей СМА на молекулярном и клеточном уровнях, а также в разработке методов исправления вызывающих СМА мутаций и скрининга потенциальных лекарственных соединений. Помимо этого, в перспективе данная технология может стать основой для заместительной клеточной терапии и получения нейротрофические факторы. Заключение и выводы работы сформулированы четко и отражают основное содержание исследования.

Таким образом, диссертационная работа Велетдиновой К.Р. «Получение модельной системы спинальной мышечной атрофии на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека», отвечает всем требованиям «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.

Григорян Элеонора Норайровна,

Доктор биологических наук, с.н.с.

ИО заведующего лабораторией проблем регенерации, г.н.с.

ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К.Кольцова РАН

Ул. Вавилова, 26; 119334 Москва, Россия

E-mail: [leonore@mail.ru](mailto:leonore@mail.ru), Телефон: +7(499)1350052

Григорян Э.Н.

Генеральный секретарь ИБР РАН

к.б.н., доц.

Хабарова М. 70

„Подпись заверено“



М. Хабарова