

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Валетдиновой К.Р.

«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

Диссертация посвящена одному из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний человека – аутосомно-рецессивной проксимальной спинальной мышечной атрофии (СМА), обусловленной, главным образом, делецией 7-го экзона гена *SMN1* на хромосоме 5q. Актуальность проблемы определяется тяжелым течением данного заболевания и серьезной инвалидизацией пациентов, его высокой популяционной частотой (около 1 случая на 10 000 населения), а также необходимостью уточнения молекулярных механизмов его развития и поиска новых подходов к терапии. Для решения всех этих вопросов ключевое значение имеет создание адекватных моделей СМА *in vitro* и *in vivo*. Поэтому диссертационное исследование К.Р. Валетдиновой, направленное на разработку новой клеточной модели СМА с помощью генетического репрограммирования фибробластов пациентов и создания культур моторных нейронов, имеет большое теоретическое и практическое значение.

В работе использованы наиболее современные и адекватные поставленным задачам культуральные, молекулярно-генетические, цитогенетические, иммуногистохимические и морфологические методы исследования, тщательно проведена обработка полученных данных. Все это демонстрирует высокий уровень представленной диссертационной работы.

Диссертантом получена и апробирована новая модельная система, состоящая из пациент-специфичных клеток больных СМА I и II типа с подтвержденным носительством гомозиготной делеции 7-го и 8-го экзонов *SMN*, а также здорового человека. Представленная модель важна для оценки патогенеза СМА и закономерностей формирования нейродегенеративных изменений в моторных нейронах при данном заболевании, а также для тестирования новых лекарственных соединений – потенциальных нейропротекторов и нейромодуляторов. Плюрипотентный статус репрограммированных клеток убедительно подтвержден с помощью анализа экспрессии соответствующих маркеров, а также тестов спонтанной дифференцировки (включая формирование тератом у иммунодефицитных мышей). Установлено, что кариотип полученных линий индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) наиболее близок к норме на ранних пассажах культивирования, тогда как далее имеет место накопление цитогенетических аномалий. Важно подчеркнуть, что

получение ИПСК в данной работе осуществлено безвирусным методом с использованием эписомных векторов, которые не интегрируются в геном и обеспечивают временную экспрессию факторов плюрипотентности, достаточную для эффективного репрограммирования. Такой подход существенно повышает безопасность всей технологии и поэтому имеет все основания для последующего внедрения в клинику (например, с целью изучения возможностей клеточной терапии СМА).

Работа прекрасно иллюстрирована весьма информативными фотографиями, отражающими все этапы проведенных автором экспериментальных исследований, что подтверждает достоверность полученных результатов.

Сделанные выводы являются обоснованными, логичными и полностью вытекают из основного содержания работы.

Существенных замечаний по автореферату нет.

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

Член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор
Зам. директора по научной работе,
заведующий отделом исследований мозга
ФГБНУ «Научный центр неврологии»
Москва 125367, Волоколамское шоссе, 80
Эл. почта: snillario@gmail.com
Тел.: 8-495-490-2043

С.Н. Иллариошкин

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

Ученый секретарь
ФГБНУ «Научный центр неврологии»
кандидат медицинских наук



А.Н. Евдокименко