

О Т З Ы В

на автореферат диссертации Камилы Робертовны Валетдиновой «Влияние мезенхимальных стромальных клеток на иммунную реконституцию в посттрансплантационном периоде у больных лимфомами», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 - генетика.

Разработка клеточных моделей различных заболеваний человека является перспективным и активно развивающимся направлением современной клеточной биологии и медицины, сферой пристального внимания и интенсивных исследований. Актуальность создания клеточных моделей различных заболеваний обусловлена важностью изучения молекулярных механизмов патогенеза заболеваний и отсутствием для многих заболеваний адекватных экспериментальных моделей на животных. Помимо этого, разработка клеточных моделей создает основу для разработки методов коррекции генетически обусловленных заболеваний в будущем.

Диссертационное исследование К.Р. Валетдиновой посвящено методическим аспектам создания клеточной модели спинальной мышечной атрофии (СМА), заболевания, являющегося среди генетических нарушений одним из наиболее распространенных. СМА характеризуются дегенерацией моторных нейронов передних рогов спинного мозга, приводящей к мышечной атрофии. Хотя генетические основы СМА известны, механизмы, приводящие к селективной дегенерации моторных нейронов при СМА, остаются малопонятными. В этой связи, создание клеточной модели СМА важно для изучения молекулярных механизмов развития заболевания, а также для разработки подходов к ее коррекции. Таким образом, представленное исследование является актуальным как в научном, так и в практическом аспектах.

Целью исследования К.Р. Валетдиновой явились получение и характеристика модельной системы спинальной мышечной атрофии на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека. В задачи исследования входило: репрограммирование фибробластов, полученных от

пациентов со СМА I, II типа и здорового человека, и получение из них линий индуцированных плюрипотентных стволовых клеток; характеристика полученных линий; проведение направленной дифференцировки полученных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в моторные нейроны и характеристика последних.

В процессе достижения поставленной цели и выполнения сформулированных задач автором отработаны методические подходы к перепрограммированию фибробластов пациентов со СМА I и II типа и фибробластов здорового человека и получению линий индуцированных плюрипотентных клеток. Полученные линии индуцированных плюрипотентных клеток охарактеризованы с использованием разнообразных методов, стандартно используемых в тестах на плюрипотентность. Помимо этого, отработаны подходы и проведена направленная дифференцировка индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в моторные нейроны, которые охарактеризованы с использованием методов иммунофлуоресцентного окрашивания. В процессе характеристики полученных линий индуцированных плюрипотентных клеток показано, что линии дифференцированные из фибробластов больных с СМА I типа, II типа и здорового донора отличаются по наличию делеций 7 экзона гена *SMN1* и количеству копий гена *SMN2*, отражая особенности, характерные для больных СМА I и II типа и для здоровых людей, соответственно.

В связи с этим, полученные модели могут быть использованы для исследования патогенетических механизмов, приводящих к избирательной гибели двигательных нейронов, а также для скрининга лекарственных препаратов и разработки тактики лечения СМА.

В автореферате отражены основные результаты собственных исследований.

Анализ результатов, изложенных в автореферате, позволяет заключить, что диссертация представляет собой исследование, выполненное на высоком методическом уровне, с применением разнообразных современных методов клеточной биологии, включая методы дифференцировки индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека *in vitro* и *in vivo*, проточную цитометрию, иммунофлуоресцентное окрашивание, ПЦР в реальном времени и другие. Основные результаты четко и грамотно изложены. Выводы конкретны и

отражают полученные результаты. Объем выполненной работы и ее высокий методический уровень позволяют высоко оценить полученные результаты.

Материалы работы доложены на российских и международных конференциях. По материалам диссертации опубликовано 4 печатные работы, из них 2 статьи в журналах из перечня ВАК РФ.

Таким образом, можно заключить, что диссертационная работа Валетдиновой 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.

Лядова Ирина Владимировна,
д.м.н., в.н.с.,
зав. Лабораторией биотехнологии
ФГБНУ «ЦНИИТ»
Яузская аллея, 2, Москва, 107564
ivlyadova@mail.ru
Тел. +7 (499) 785-9035

Подпись д.м.н. И.В. Лядовой ЗАВЕРЯЮ
Ученый секретарь ФГБНУ «ЦНИИТ»
д.м.н. Л.И. Русакова



Дата

6х 2171 / 88
06.12.2016г.