

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

Работа Валетдиновой К.Р. посвящена созданию клеточных моделей спинально мышечной атрофии. Спинальной мышечная атрофия (СМА), группа аутосомно-рецессивных расстройств человека характеризуется поражением (гибелью) специализированных нервных клеток - моторных нейронов. Моторные нейроны расположены в передних рогах спинного мозга и в ядрах ствола головного мозга и ответственны за мышечный тонус ног, шеи и головы. По мере того как нейроны погибают, мышцы ослабевают и истощаются вследствие чего возникает мышечная атрофия. В тяжелых случаях СМА может затрагивает группу мышц, участвующих в процессах дыхания и глотания. В зависимости от возраста возникновения заболевания различают четыре типа спинальной мышечной атрофии I, II, III и IV типы. СМА является генетическим заболеванием, связано с мутациями в гене SMN1. Оно не имеет терапевтического лечения, больным получают лишь поддерживающую терапию, основанную на симптоматических проявлениях заболевания. Создание терапевтических средств для лечения этого недуга особенно актуально.

Использование точных экспериментальных моделей заболевания спинальной мышечной атрофии имеют важное значение для понимания патогенеза и открывают новые возможности для разработки новых терапевтических средств.

На основании вышесказанного, актуальность работы Валетдиновой К.Р. не оставляет никакого сомнения.

Одним из подходов для поиска новых лекарственных и терапевтических средств является моделирование конкретных заболеваний с использованием экспериментальных животных или трансформированные клеточные линии. Однако ни тот, ни другой способ не дают особых преимуществ из-за больших физиологических различий между животными, трансформированными клеточными линиями и клетками пациента. Решение такого вида проблем может быть осуществлено с помощью пациент-специфические стволовых клеток, которые обладают безграничными возможностями к самообновлению и способностью к дифференцировке в любой тип клеток.

Целью диссертационной работы было получить и охарактеризовать модельную систему спинальной мышечной атрофии на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (ИПСК).

Несомненно, что успешное решение поставленных перед автором задач стало возможным благодаря новой технологии, разработанной в лаборатории Синъя Яманаки по репрограммированию соматических клеток в плюрипотентные стволовые клетки.

Данные клетки обладают всеми необходимыми свойствами для создания клеточной модели СМА. Преимуществом работы Валетдиновой К.Р. было то, что ИПСК клетки были получены с помощью эписомальных векторов, которые практически не внедряются в геном, таким образом сохраняя генотип клеток пациента. В данной работе были взяты фибробласты от трех реципиентов: от пациента с СМА I типа, СМА II типа и здорового человека. В результате был получен и проанализирован 71 клон, из которых были отобраны 9 клеточных линий, которые имели все необходимые морфологические и молекулярные признаки, свойственные эмбриональным стволовым клеткам человека. Автором работы достоверно показана способность полученных линий к спонтанной дифференцировке в трех направлениях зародышевых листков как *in vitro*, так и *in vivo*, что является одним из основных доказательств плюрипотентности клеток.

Валетдиновой К.Р. проведена направленная дифференцировка ИПСК клеток в моторные нейроны, которая составила 56%. Учитывая сложность получения 100% дифференцировки клеток, этот результат является хорошим и имеет перспективы для использования этих клеток в скрининге лекарственных препаратов. Необходимо отметить большой объем и тщательность выполненной работы. В работе использованы все необходимые контроли и использованы современные методы. Основные результаты диссертационной работы Валетдиновой К.Р. хорошо аргументированы, их достоверность не вызывает сомнений, заключение и выводы обоснованы.

К незначительным замечаниям следует отметить отсутствие информации о количестве клеток фибробластов кожи пациентов, изначально взятых для создания ИПСК. Однако, данное замечание не является существенным в связи с ограниченностью объема автореферата и не влияет на высокую оценку диссертационной работы.

Таким образом, диссертационная работа Валетдиновой К.Р. является самостоятельной завершенной квалификационной научно-исследовательской работой, а результаты работы представляет собой новую мощную технологию для изучения роли конкретных генов при генетически сложных расстройствах человека. Диссертационная работа Валетдиновой К.Р. «Получение модельной системы спинальной мышечной атрофии на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека», отвечает все 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.

Зав. группой

Молекулярно-генетических механизмов онтогенеза

К.б.н.

Микаелян А.С.

18.01.2017

arshmikael@gmail.com

тел. 8(916)-383-54-34

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Института Биологии Развития РАН (ИБР)
119334, Россия, Москва,
ул. Вавилова, д. 26

„Подпись завершено“

Генеральный секретарь ИБР РАН
К.б.н., доц



Кабарова М.Ю