

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Валетдиновой Камилы Робертовны «Получение модельной системы спинальной мышечной атрофии на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 - генетика

Спинальная мышечная атрофия – группа тяжелых нейродегенеративных заболеваний, приводящих к ранней смертности или инвалидизации пациентов. Изучение СМА на модельных объектах осложняется несоответствием генетических механизмов этого заболевания у человека и животных. Поэтому поиск адекватной модельной системы для изучения данной патологии является важной исследовательской задачей, имеющей также и большую практическую значимость. Одним из перспективных направлений в этой сфере является применение дифференцированных производных плюрипотентных стволовых клеток человека, в том числе полученных от пациентов и имеющих генотип, характерный для данного заболевания.

Диссертационная работа К.Р. Валетдиновой посвящена созданию новых клеточных моделей СМА, позволяющих воспроизвести на клеточном уровне особенности биологических процессов, свойственные исследуемой патологии. В ходе проведенной работы были получены и охарактеризованы модельные системы спинальной мышечной атрофии человека I и II типов на основе плюрипотентных стволовых клеток. Автор провел репрограммирование к плюрипотентному состоянию с помощью эписомных векторов, практически не интегрирующихся в геном кольцевых молекул ДНК. Это один из наиболее безопасных с точки зрения сохранения генетической стабильности методов репрограммирования, что может быть особенно важно при использовании данных модельных систем для последующих клинических исследований. Полученные линии ИПСК полностью охарактеризованы с помощью соответствующих тестов на плюрипотентность, включая тератомный тест. Генотипы пациент-специфичных ИПСК соответствуют генотипам пациентов, включая отсутствие 7 и 8 экзона гена *SMN1* и характерное число копий гена *SMN2*. Показано, однако, что некоторые линии ИПСК накапливают хромосомные нарушения в процессе культивирования. В ходе работы авторами также проведена направленная дифференцировка пациент-специфичных клеточных линий в моторные нейроны – целевой тип клеток, в которых проявляются генетические нарушения при СМА.

Анализируя результаты выполненного исследования можно заключить, что полученная в работе модельная система ИПСК от пациентов с СМА I и II типов и их дифференцированных производных может стать основой для изучения особенностей патогенеза данного заболевания на молекулярном и клеточном уровнях, для разработки способов генетической коррективки и анализа потенциальных фармакологических препаратов. Это определяет практическую

значимость проведенного исследования для дальнейшего комплексного изучения патогенеза спинальной мышечной атрофии и получения специализированных клеточных линий в целях клеточной терапии заболеваний человека.

Есть незначительное замечание, касающееся оформления автореферата: на стр. 15 дана ссылка на рисунок 9, тогда как в реальности этого рисунка нет, а соответствующая информация отражена на рисунке 8 (Д). Данное замечание не умаляет ценности проведенной работы и принципиального значения не имеет. В целом, диссертационное исследование Валетдиновой К.Р. является завершенной научно-квалификационной работой, отличающейся новизной и практической значимостью полученных результатов. Экспериментальные методы, использованные в работе, являются современными и адекватными для решения поставленных задач. Положения, выносимые на защиту, доказаны, а выводы являются обоснованными и логично вытекают из результатов проведенного исследования. Основные результаты работы опубликованы в специализированных научных журналах, входящих в перечень ВАК РФ. Материал автореферата позволяет 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.

9 января 2016 г.

Научный сотрудник  
лаборатории цитогенетики  
НИИ медицинской генетики  
Томского национального исследовательского  
медицинского центра  
Российской академии наук,  
кандидат биологических наук

  
Т.В. Никитина

Подпись Т.В. Никитиной ЗАВЕРЯЮ  
Специалист отдела кадров  
НИИ медицинской генетики ТНИИМЦ



О.В. Елецкая

Сведения о составителе отзыва  
Никитина Татьяна Владимировна,  
Кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории цитогенетики  
Научно-исследовательского института медицинской генетики ФГБНУ  
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской  
академии наук»  
Тел. 8(3822)51-31-46  
Факс 8(3822)51-37-44  
e-mail: t.nikitina@medgenetics.ru