

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации

Валетдиновой Камилы Робертовны

на тему:

«ПОЛУЧЕНИЕ МОДЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ НА ОСНОВЕ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА»

по специальности 03.02.07 – генетика

Диссертация Валетдиновой К.Р. посвящена актуальной как для фундаментальной науки, так и для практической медицины теме – разработке клеточной модели одного из самых распространенных наследственных нейродегенеративных заболеваний - спинальной мышечной атрофии (СМА), характеризующейся прогрессирующей дегенерацией периферических моторных нейронов, и как следствие – прогрессирующим параличом поперечно-полосатой мускулатуры. Тяжелые формы этого заболевания (СМА I и II типа) проявляются уже в раннем детстве, приводя к ранней смертности. Эффективное лечение СМА отсутствует, поддерживающая терапия не обеспечивает приемлемого качества жизни, которое остается крайне низким. Хотя мутации в гене *SMN1*, отвечающие за развитие этого заболевания, идентифицированы, многие аспекты этио-патогенетических механизмов СМА остаются не изученными, например, не ясны все эффекты мутаций *SMN1*, не до конца расшифрована роль такого модифицирующего фактора, как количество копий гена *SMN2*. Все это затрудняет разработку оптимального метода лечения. Для решения этой проблемы крайне необходима адекватная клеточная модель спинальной мышечной атрофии, которая и была разработана в данном диссертационном исследовании.

Для разработки клеточной модели СМА автор использовала получение пациент-специфических моторных нейронов из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), которые в свою очередь были получены из фибробластов больных СМА I и II типа.

В процессе разработки модели автором проведена оптимизация получения ИПСК с помощью эписомальных векторов – кольцевых молекул ДНК, практически не интегрирующихся в геном клеток-реципиентов, но обеспечивающих достаточно длительную работу трансгенов для успешного

репрограммирования. Получение ИПСК без вирусных векторов создает возможность последующей трансляции результатов работы в клинические исследования, например, использование получаемых мотонейронов для заместительной терапии, в частности, после коррекции мутаций.

Для подтверждения плюрипотентного статуса полученных клеточных линий автором использован адекватный набор тестов, включающих оценку морфологии колоний, полученных из пациент-специфичных фибробластов, и окраску, демонстрирующую экспрессию щелочной фосфатазы, оценку профиля экспрессии генов, участвующих в поддержании плюрипотентности, исследование спонтанной дифференцировки полученных клеточных линий в эмбрионидных тельцах и формирование тератом *in vivo*. Результаты этих тестов не оставляют сомнения в том, что полученные из пациент-специфических фибробластов клеточные линии представляют собой именно ИПСК.

Далее автором была проведена направленная дифференцировка пациент-специфичных ИПСК в моторные нейроны, получение которых было также тщательно подтверждено наличием экспрессии целого ряда маркеров зрелых двигательных нейронов.

Таким образом, в результате проведенного исследования автором разработана новая клеточная модель спинальной мышечной атрофии I и II типа, состоящая из пациент-специфичных двигательных нейронов и контрольных нейронов здорового человека. Полученная модель может быть использована для изучения молекулярных и клеточных механизмов развития и течения данного заболевания, для разработки методов коррекции мутаций или тестирования потенциальных лекарственных препаратов. Помимо этого, метод получения пациент-специфических мотонейронов может быть применен для заместительной клеточной терапии нейродегенеративных заболеваний. Все это в целом определяет большую научную и практическую значимость диссертационной работы Валетдиновой К.Р.

В целом автореферат написан хорошим литературным языком, отражает предпосылки к проведенному исследованию, а содержание и этапы работы демонстрируют всесторонний анализ полученных данных. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, 2 из которых в научных журналах, рекомендованных ВАК.

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.

Руководитель лаборатории ангиогенеза

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор

Е.В. Парфенова

Адрес: 121552, Москва, 3-я Черепковская улица, 15-а,

ФГБУ «Российский кардиологический

научно-производственный комплекс» МЗ РФ,

тел.+7(495)414-67-13; e-mail: yeparfyon@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.В. Парфеновой заверяю.

Ученый секретарь

Института экспериментальной кардиологии

ФГБУ «Российский кардиологический

научно-производственный комплекс» МЗ РФ



С.А. Левашова