

## 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»

Диссертационная работа К. Р. Валетдиновой посвящена разработке научных основ моделирования нейродегенеративных заболеваний (в частности, спинальной мышечной атрофии) с использованием индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (иПСК). Следует отметить, что в течение последней декады активизировались попытки воспроизведения моделей заболеваний с использованием клеток человека, что, прежде всего, инициировано открытием иПСК. Автор справедливо отмечает, что применяемые в настоящее время экспериментальные модели на животных, их тканях и изолированных клетках обладают рядом принципиальных недостатков, поэтому разработка моделей с использованием стволовых клеток человека обеспечит прогресс в изучении патогенеза заболеваний, поиске молекул-маркеров и молекул-мишеней, сформирует платформу для персонализации диагностических и терапевтических подходов. В связи с этим диссертация К.Р. Валетдиновой, несомненно, актуальна и современна.

Методология работы соответствует заявленным цели и задачам исследования, связанным с получением и изучением новой модельной системы спинальной мышечной атрофии на основе иПСК человека. Автором применены современные методы молекулярной генетики, клеточной и молекулярной биологии, молекулярного профилирования. Важным достоинством работы считаю выполненный автором скрупулезный контроль качества всех протоколов, позволивший оценить эффективность каждого этапа и достоверность полученных результатов, которая – благодаря такому подходу - не вызывает сомнений.

Автором осуществлено репрограммирование пациент-специфичных фибробластов, охарактеризованы особенности экспрессии генов в полученных линиях иПСК, важных для регуляции транскрипции, адгезии и межклеточных взаимодействий, а также характеризующих генетические изменения, специфичные для спинальной мышечной атрофии I и II типов. В работе

охарактеризована динамика элиминации эписомной ДНК, обеспечивающей транзиторную экспрессию факторов репрограммирования. Плюрипотентный статус полученных линий иПСК подтвержден в протоколах спонтанной дифференцировки *in vitro* и *in vivo*. Автор получил убедительные доказательства того, что использование иПСК на ранних пассажах культивирования обеспечивает сохранность их генотипа при последующем репрограммировании. С использованием иПСК автором получены моторные нейроны, экспрессирующие ключевые маркеры этого типа клеток, что, с учетом достигнутого уровня эффективности дифференцировки, позволяет признать разработанный автором протокол получения модельной системы приемлемым для воспроизведения указанной клеточной модели и ее применения в нейробиологии и нейрофармакологии.

В целом, научная новизна работы определяется получением новой клеточной модели спинальной мышечной атрофии I и II типов с применением иПСК человека и эписомных векторов. Теоретическая и практическая значимость исследования определяется перспективами применения разработанных подходов и собственно модели при решении задач исследовательского плана (например, разработка модельных систем для других видов патологии) и внедренческого плана (например, применение клеточных моделей для тестирования эффективности новых фармакотерапевтических подходов).

Выносимые на защиту положения и выводы основаны на полученных результатах, соответствуют заявленным цели и задачам исследования. Результаты исследования доложены на всероссийских и международных научных форумах. По теме диссертации опубликовано 5 работ, из них 2 статьи в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus.

Автореферат имеет четкую структуру, информативен, дает полное наглядное представление о дизайне исследования и полученных результатах. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

В целом, судя по автореферату, диссертационная работа К.Р. Валетдиновой представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, выполненное методологически правильно, на современном уровне, в котором содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для

генетики, молекулярной и клеточной биологии. Считаю, что диссертационное исследование Валетдиновой Камилы Робертовны «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 его автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 – «генетика».

Заведующая кафедрой биологической химии  
с курсами медицинской, фармацевтической  
и токсикологической химии, проректор  
по инновационному развитию и международной  
деятельности, руководитель НИИ молекулярной  
медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО  
«Красноярский государственный медицинский университет  
имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»  
Министерства здравоохранения РФ  
доктор медицинских наук, профессор

 Салмина Алла Борисовна

10 января 2017 года

Подпись проф. Салминой А.Б. подтверждаю  
Начальник Управления кадров ФГБОУ ВО  
КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

 Д.В. Челнаков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; 8 (391) 220-13-95, 8 (391) 228-07-69; [rector@krasgmu.ru](mailto:rector@krasgmu.ru); [allasalmina@mail.ru](mailto:allasalmina@mail.ru)