

Отзыв
на автореферат диссертации
Живень Марии Константиновны
**«Модуляция экспрессии HIF2A в плюрипотентных
стволовых клетках человека с использованием
системы CRISPR/CAS9»,**

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.7. – Генетика.

Актуальность. Диссертационное исследование Живень М.К. посвящено получению эмбриональных стволовых клеток человека с повышенной экспрессией HIF2A, с их последующей дифференцировкой в эндотелиальные клетки для исследования их ангиогенных свойств. Действительно факторы, индуцируемые гипоксией (HIFs), являются ключевыми регуляторами клеточного ответа на гипоксическое воздействие у млекопитающих. Эти факторы через активацию ряда посредников активируют гликолиз, ангиогенез, эритропоэз, сосудистый тонус и клеточную выживаемость. Их экспрессия повышена в клетках опухолей, а снижение уровня экспрессии HIFs предлагается использовать для ингибирования ангиогенеза в тканях опухолей. С другой стороны активация этих факторов может быть использована для индукции ангиогенеза при ишемии тканей. Одним из вариантов индукции экспрессии HIF2A является подход, основанный на снижении уровня экспрессии его ингибитора EIF3E что приводит к замедлению деградации HIF2A, активации посредников и, в конечном счете, ангиогенеза. Если реализовать такой вариант регуляции экспрессии HIF2A в эндотелиальных клетках, то можно индуцировать ангиогенез в ишемических тканях, что, несомненно, является актуальной научно-практической задачей.

Новизна научной работы заключается в получении при помощи CRISPR/Cas9-опосредованной делеции участка одного аллеля гена EIF3E эмбриональных стволовых клеток человека с подтвержденной повышенной экспрессией гена HIF2A. Показано, что полученные из этих клеток эндотелиальные клетки человека, стабильно экспрессируют HIF2A, обладают ангиогенным потенциалом в тестах *in vitro*.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в расширении возможностей исследования фундаментальных молекулярных механизмов HIF зависимого ангиогенеза, сигнальных каскадов, управляемых HIFs. Полученные данные могут быть использованы для активации ангиогенеза при ишемии тканей или, напротив, для его ингибирования в опухолевых тканях.

Автореферат написан хорошим языком, в нем приведены все этапы работы, он снабжен достаточным для понимания и подтверждения полученных результатов количеством иллюстраций.

Представленная диссертация является интересным, актуальным и перспективным исследованием. Она выполнена на высоком методическом и научном уровне.

В целом, диссертация Живень М.К. по своей актуальности, новизне, объему проведенных исследований является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, несомненно, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 1.5.7 – Генетика

Лактионов Павел Петрович,
кандидат биологических наук,
главный научный сотрудник
лаборатории молекулярной медицины,
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института химической биологии и
фундаментальной медицины Сибирского
отделения Российской академии наук



Адрес: РФ, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д.8;
телефон: (383) 363-51-43; e-mail: lakt@niboch.nsc.ru

Я, Лактионов Павел Петрович, даю согласие на включение моих персональных данных в документы, связанные с защитой Живень Марии Константиновны