

## ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертационной работы Некрасова Евгения Дмитриевича «Моделирование болезни Гентингтона с помощью индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 - генетика.

Диссертационная работа Некрасова Е.Д. посвящена актуальной проблеме – моделированию наследственного нейродегенеративного заболевания хорей Гентингтона с использованием индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека. Точные молекулярно-генетические причины заболевания еще не установлены, оно является неизлечимым, а существующие методы терапии позволяют лишь снизить проявления симптомов. Однако известна мутация, приводящая к развитию данного заболевания. Трансгенные модели на животных воспроизводят заболевание лишь частично, именно поэтому разработка новых, более адекватных модельных систем является актуальной задачей.

В данной работе был применен современный подход, который позволил получить новые знания о молекулярных механизмах болезни Гентингтона. Автором были получены и охарактеризованы индуцированные плюрипотентные стволовые клетки от трех пациентов с болезнью Гентингтона. Далее был разработан эффективный способ дифференцировки плюрипотентных стволовых клеток в нейроны стриатума, гибель которых является основным проявлением болезни. С использованием целого спектра молекулярно-биологических методов автор продемонстрировал проявления болезни Гентингтона в мутантных нейронах, дифференцированных из плюрипотентных стволовых клеток человека в сравнении с контрольными. Это искривление клеточных ядер, аутофагия повышенная гибель и другие. Проведенный автором сравнительный анализ экспрессии генов в мутантных и нормальных нейронах, позволил выявить 183 гена, экспрессия которых повышена в мутантных нейронах. Автором также было продемонстрировано, что химическое соединение EVP4593 способно вернуть к норме некоторые из наблюдаемых в данной модельной системе проявлений болезни, что делает EVP4593 перспективной основой для разработки нового лекарства.

В целом работа выполнена на высоком профессиональном уровне, с использованием современных методов генетики, молекулярной и клеточной биологии, а также применением корректных биоинформатических методов и статистической

обработки данных. Исследование грамотно спланировано и четко направлено на решение поставленных задач. Полученные результаты подробно изложены и корректно интерпретированы. Выводы логично вытекают из экспериментальных данных.

В целом, отраженная в автореферате диссертационная работа Некрасова Евгения Дмитриевича является интересным законченным исследованием, обладающим несомненной новизной, результаты которого важны как для фундаментальной биологии, так и для прикладных областей разработки новых лекарственных средств. Представленный в автореферате материал позволяет заключить, что по актуальности полученных результатов, их научной новизне и практической значимости диссертационная работа Некрасова Е.Д. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» №842, утвержденного Правительством Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., а ее автор Некрасов Евгений Дмитриевич заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.07 - генетика.

Алексей Николаевич Томилин д.б.н., чл.-корр. РАН,

по специальности:

03.00.25 - Гистология, цитология, клеточная биология.

Зав. лаб. молекулярной биологии стволовых клеток,

Институт цитологии РАН, 194064, Санкт-Петербург,

Тихорецкий пр. 4

тел./факс: +7-(812)-297-4519

моб: +7-(960)-2869239



08.12.2015