

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы ЛЫСИКОВОЙ Екатерины Андреевны «Новая модель фронто-темпоральной деменции на трансгенных мышцах с медленно прогрессирующей FUS-протеинопатией», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология и 03.01.04 – биохимия.

Изучение роли конформационно нестабильных белков в патогенезе нейродегенеративных заболеваний является актуальной проблемой современной биомедицинской науки. К конформационно нестабильным белкам по своей структуре относится белок FUS из семейства ДНК/РНК-связывающих белков. Патологическая агрегация белка FUS обнаруживается в цитоплазме и ядре клеток нервной системы при таких заболеваниях, как боковой амиотрофический склероз (БАС) и фронто-темпоральная деменция (ФТД). Разработка адекватных моделей нейродегенеративных заболеваний, в том числе ФТД, необходима для исследования механизмов данных заболеваний и определения молекулярных мишеней при разработке стратегии патогенетической терапии, что свидетельствует о важности и актуальности темы диссертационной работы Е.А. Лысиковой.

При выполнении диссертационного исследования Е.А. Лысиковой проведено изучение трансгенных животных линии L-FUS[1-359], в нервной системе которых экспрессируется мутантная форма FUS человека. Животные линии L-FUS[1-359] имеют низкий уровень нейрональной экспрессии трансгенной кассеты с укороченной с С-конца молекулой белка FUS человека, что увеличивает склонность данной молекулы белка к агрегации. Выполненные автором гистологические исследования подтвердили образование включений белка FUS в нейронах фронтальной коры. Проведенная батарея поведенческих тестов, направленных на оценку конфликта интересов животных между боязнью и исследованием нового пространства, оценку стереотипического и социального поведения позволила выявить у животных линии L-FUS[1-359] ряд когнитивных нарушений, характерных для пациентов с ФТД. Однако изучение нарушений локомоторной функции не выявили у животных L-FUS[1-359] развития какого-либо нейродегенеративного процесса в двигательных нейронах. Более интересными полученные автором результаты предстают в контексте сравнения мышей линии L-FUS[1-359] с животными оригинальной линии tg_hFUS[1-359], из которой они были получены в серии обратных скрещиваний. У животных tg_hFUS[1-359] в геноме детектируется более высокий уровень экспрессии той же трансгенной кассеты с мутантным белком FUS человека. Для данной линии мышей характерной является агрегация белка FUS в двигательных нейронах, приводящая к

развитию их прогрессирующей дегенерации, развитию мышечной атрофии и быстрой гибели животных. Зарегистрированные различия между двумя линиями животных при отличающихся уровнях экспрессии одной трансгенной кассеты позволили автору выдвинуть предположение о том, что данные изменения могут быть связаны с активацией клеточных механизмов компенсации потенциального разрушительного эффекта от экспрессии патогенной формы белка FUS.

Представленный автореферат диссертации Е.А. Лысиковой отражает большой объем проделанной аналитической и экспериментальной работы, включающий патофизиологические и биохимические исследования. Методология исследования является современной и оригинальной. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам. Материалы диссертации отражены в 15 научных публикациях, в том числе 3 статьях в рецензируемых журналах. Замечаний по автореферату и его оформлению нет.

Учитывая актуальность темы исследования, новизну полученных автором результатов, значительную теоретическую и практическую ценность работы, обоснованность сделанных выводов, можно заключить, что диссертационная работа «Новая модель фронто-темпоральной деменции на трансгенных мышцах с медленно прогрессирующей FUS-протеинопатией» представляет собой законченную научно-квалификационную работу и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, Лысикова Екатерина Андреевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология и 03.01.04 – биохимия.

Доктор биологических наук, старший научный сотрудник кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова
(E-mail – nlevitskaya@gmail.com)

ngl

/ Н.Г. Левицкая /

10.02.2020

ngl

