

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Лысиковой Екатерины Андреевны «Новая модель фронто-темпоральной деменции на трансгенных мышях с медленно прогрессирующей FUS-протеинопатией», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология и 03.01.04 – биохимия.

Боковой амиотрофический склероз (БАС) и фронтотемпоральная деменция (ФТД) являются протеинопатиями, поражающими пациентов преимущественно пресенильного возраста. Патологические механизмы данных протеинопатий остаются не до конца исследованными, однако на сегодняшний день известно, что патологическая агрегация ДНК/РНК-связывающих белков занимает центральное место в развитии патологии, приводящей к гибели нейронов. Для разработки методов подавления данного патологического процесса актуальной задачей остается создание модельных организмов, которые сделают возможным более детальное изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе развития и прогрессии БАС и ФТД. В линии трансгенных мышей tg_hFUS[1-359] специфически в нейронах экспрессируется трансгенная кассета, кодирующая конформационно нестабильную форму белка FUS человека с высоким агрегационным потенциалом, что сопровождается образованием в двигательных нейронах передних рогов спинного мозга патогенных белковых включений и развитию фенотипа БАС. Автором диссертационного исследования была выделена сублиния животных L-FUS[1-359] с фенотипом ФТД, при экспрессии той же самой трансгенной кассеты. В работе выполнен подробный патогистологический, биохимический и поведенческий анализ полученной линии L-FUS[1-359]. Показано, что при неизменном числе копий трансгенной кассеты в геноме L-FUS[1-359] мышей по сравнению с животными оригинальной линии имело место существенное снижение уровня ее экспрессии в нейронах головного и спинного мозга. При этом было описано изменение морфологии и локализации патологических включений. Исследование когнитивных функций и социального поведения L-FUS[1-359] мышей выявило нарушения, которые характерны для ФТД. Важной научно-практической составляющей диссертационной работы является исследование собственных защитных механизмов в двигательных нейронах, которые обеспечили подавление прогрессии FUS-протеинопатии в двигательных нейронах. Методом полногеномного сиквенирования РНК были определены группы генов с изменяющейся экспрессией в спинном мозге L-FUS[1-359] мышей при компенсированной FUS-протеинопатии, что позволило выделить физиологические каскады, которые могут быть задействованы в обеспечении контролируемой деградации патогенных склонных к агрегации белков при прогрессирующих протеинопатиях.

Автореферат написан грамотным научным языком. Автором четко сформулированы цель и задачи исследования. Выводы, изложенные в данной работе, соответствуют поставленным задачам и убедительно обоснованы. Результаты работы опубликованы в отечественных и зарубежных журналах, неоднократно докладывались на конференциях. В работе использованы современные методы. Полученные результаты описывают перспективу для дальнейшего использования новой трансгенной линии мышей L-FUS[1-359] в качестве модели фронтотемпоральной деменции и для изучения молекулярных механизмов FUS-протеинопатии при разработке потенциальных терапевтических подходов для лечения БАС и ФТД.

Диссертационная работа Лысиковой Екатерины Андреевны «Новая модель фронтотемпоральной деменции на трансгенных мышях с медленно прогрессирующей FUS-протеинопатией» посвящена решению актуальной научной задачи по созданию животных моделей социально значимых заболеваний и является законченной научно-квалификационной работой, которая 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 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 14.03.03 – патологическая физиология и 03.01.04 – биохимия.

Директор ФГБУН Институт молекулярной биологии
им. В.А. Энгельгардта,
д.б.н., профессор,
академик РАН

А.А. Макаров

Подпись доктора биологических наук А. А. Макарова «заверяю»:

Ученый секретарь ФГБУН Институт молекулярной биологии
им. В.А. Энгельгардта,
к. вет.н



А.А. Бочаров

44.02.2020
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук

Адрес: ГСП-1, 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д.32, тел: 8499-135-23-11, электронная почта: isinfo@imb.ru