

Протокол № 120

заседания диссертационного совета 24.1.158.02

от 25.05.2023

Председатель диссертационного совета - доктор медицинских наук, профессор
Васильев Вадим Борисович

Ученый секретарь – кандидат медицинских наук Мухин Валерий Николаевич

Слушали: Заключение экспертной комиссии о диссертационной работе
Копытовой Алены Эдуардовны, выполненной на тему «**Оценка эффективности фармакологических шаперонов глюкоцереброзидазы на первичной культуре макрофагов пациентов с болезнью Гоше и GBA-ассоциированной болезнью Паркинсона**» на соискание ученой степени кандидата наук.

По отрасли наук: биологические науки

По специальности: 1.5.4. – Биохимия

Председатель экспертной комиссии – доктор медицинских наук, профессор
Денисенко Александр Дорофеевич

Члены экспертной комиссии: доктор медицинских наук, профессор Шавловский
Михаил Михайлович, доктор биологических наук Соколов Алексей Викторович

В заключении отмечалось, что диссертационная работа Копытовой Алёны Эдуардовны посвящена **актуальной** проблеме – разработке подхода для оценки эффективности фармакологических шаперонов глюкоцереброзидазы с использованием клеток, полученных от пациентов с мутациями в гене GBA1. Полученные в рамках диссертационного исследования научные данные указывают на нарушение каталитической активности глюкоцереброзидазы, проявляющейся в снижении активности данного фермента и накоплении субстрата в клетках первичной культуры макрофагов не только пациентов с болезнью Гоше, но и пациентов с болезнью Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене GBA1. Изучение молекулярных механизмов развития патологий, связанных с дисфункцией глюкоцереброзидазы, играет ключевую роль в поиске терапевтических стратегий, направленных на повышение каталитической активности глюкоцереброзидазы.

Представленные в диссертации **результаты отличаются научной новизной:** автором показано, что клетки первичной культуры макрофагов как пациентов с болезнью Гоше, так и болезнью Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене GBA1, отражают изменение ферментативной активности глюкоцереброзидазы и накопление субстрата, наблюдаемые в крови пациентов исследуемых групп, и могут быть использованы для

оценки эффективности соединений, направленных на повышение каталитической активности глюкоцереброзидазы.

Впервые показано, что фармакологический шаперон амброксол способствует повышению активности глюкоцереброзидазы и снижению концентрации субстрата в клетках первичной культуры макрофагов пациентов с болезнью Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене GBA1. Впервые проведена оценка влияния аллостерического фармакологического шаперона NCGC607 на каталитическую активность глюкоцереброзидазы в культивируемых макрофагах как пациентов с болезнью Гоше, так и болезнью Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене GBA1, а также в дофаминергических нейронах, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, пациента с болезнью Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене GBA1. Показано, что в культивируемых макрофагах пациентов исследуемых групп эффективность фармакологических шаперонов зависит от типа мутаций в гене GBA1.

В рамках диссертационного исследования впервые проведена оценка влияния новых потенциальных фармакологических шаперонов глюкоцереброзидазы (модификаций соединения NCGC607) на восстановление функции глюкоцереброзидазы с использованием пациент-специфичных клеток пациентов с болезнью Гоше и болезнью Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене GBA1. Соединение N2 отличается большей эффективностью по сравнению с исходным соединением NCGC607 в снижении концентрации субстрата в культивируемых макрофагах как пациентов болезнью Гоше, так и болезнью Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене GBA1, а также в повышении степени транслокации GCase в лизосомы в культивируемых макрофагах пациентов с болезнью Гоше. Использование соединения N2 способствует повышению активности и количества белка глюкоцереброзидазы в клетках, а также в большей степени по сравнению с исходным соединением NCGC607 повышает транслокацию глюкоцереброзидазы в лизосомы в дофаминергических нейронах, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пациента с болезнью Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене GBA1.

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным количеством выполненных экспериментов с использованием широкого спектра современных методов исследования, а также корректной статистической обработкой.

Основные материалы диссертации полностью изложены в 7 публикациях в изданиях из утвержденного Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России перечня рецензируемых научных изданий.

Результаты работы докладывались автором на международных и российских конференциях.

В диссертации отсутствуют заимствования материалов без ссылок на автора или источник заимствования, а также результатов работ, выполненных А.Э. Копытовой в соавторстве, без ссылок на соавторов.

Выводы корректны и соответствуют поставленным задачам и представленным результатам.

Тема диссертации и ее содержание соответствуют специальности 1.5.4. – «Биохимия», как области науки, изучающей теоретические и прикладные проблемы природы и закономерностей химических превращений в живых организмах, молекулярных механизмов интеграции клеточного метаболизма, связей биохимических процессов с деятельностью органов и тканей, с жизнедеятельностью организма для решения задач сохранения здоровья человека, животных и растений, выяснения причин различных болезней и изыскания путей их эффективного лечения. Развитие методов генодиагностики, энзимодиагностики и научных принципов генотерапии и энзимотерапии. Диссертационная работа Копытовой Алёны Эдуардовны на соискание степени кандидата биологических наук выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», научный руководитель – доктор биологических наук Пчелина Софья Николаевна.

Постановили:

1. Утвердить заключение комиссии о соответствии диссертации Копытовой Алёны Эдуардовны на тему «Оценка эффективности фармакологических шаперонов глюкоцереброзидазы на первичной культуре макрофагов пациентов с болезнью Гоше и GBA-ассоциированной болезнью Паркинсона» на соискание ученой степени кандидата наук профилю диссертационного совета 24.1.158.02 и паспорту специальности 1.5.4. – Биохимия.

2. Принять диссертационную работу Копытовой А.Э. на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия к открытой защите.

3. Назначить по рассматриваемой диссертации *ведущую организацию* – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной

физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, которая является одним из ведущих научно-образовательных учреждений Российской Федерации. Сотрудники Института являются известными специалистами в области исследований молекулярных и клеточных механизмов функционирования центральной нервной системы в норме и патологии, а также молекулярных механизмов нарушений при эндокринных и нейродегенеративных заболеваниях и путей их коррекции.

4. Назначить официальных оппонентов:

Журавлеву Галину Анатольевну – доктора биологических наук, профессора кафедры генетики и биотехнологии Санкт-Петербургского государственного университета. Исследования Журавлевой Г.А. посвящены изучению молекулярно-генетических характеристик последствий нарушений терминации трансляции и механизмов их генетического и эпигенетического контроля, а также изучению роли агрегации и коагрегации белков в развитии патологий нервной системы.

Малашичеву Анну Борисовну – доктора биологических наук, заведующую лабораторией регенеративной биомедицины Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт цитологии Российской академии наук. Малашичева А. Б. является ведущим специалистом в области клеточной биологии. Исследования Малашичевой А.Б. посвящены изучению тканеспецифических особенностей сигнального пути Notch в клетках сердечно-сосудистой системы, молекулярно-генетических механизмов кальцификации сердца и сосудов.

5. Предполагаемая дата защиты – 21 сентября 2023 г.

6. Утвердить список организаций и лиц для рассылки авторефератов.

7. Разрешить опубликовать автореферат на правах рукописи.

Председатель

диссертационного совета

Ученый секретарь

диссертационного совета



Васильев

Васильев В.Б.

Мухин

Мухин В.Н.