

Отзыв на автореферат диссертации Копытовой Алены Эдуардовны на тему: «Оценка эффективности фармакологических шаперонов глюкоцереброзидазы на первичной культуре макрофагов пациентов с болезнью Гоше и GBA-ассоциированной болезнью Паркинсона», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия

Разработка стратегий прецизионной и таргетной терапии наследственных болезней, основанных на знании о персональном геноме пациента, является одним из приоритетных направлений современной биомедицины. Успехи в данном направлении в значительной степени определяются расшифровкой патогенетических механизмов развития заболеваний, в том числе на клеточном и молекулярном уровне. В то же время, становится очевидным, что решение задач как по описанию патогенетики заболевания, так и по способам ее коррекции, неизбежно сталкивается с выбором целевых типов клеток, в которых развивается патологический процесс. Представленный на отзыв автореферат диссертации Копытовой Алены Эдуардовны является ярким примером приложения современных клеточных и биохимических технологий для разработки стратегии скрининга фармакологических шаперонов глюкоцереброзидазы (GCase) на их способность к эффективному компенсаторному восстановлению функций данного фермента у пациентов с болезнью Гоше и болезнью Паркинсона, носителей патогенетически значимых вариантов в гене *GBA1*.

В результате проведенных исследований убедительно показано, что клетки первичной культуры макрофагов, а также дофаминэргические нейроны, дифференцированные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пациентов, являются информативной модельной системой для тестирования фармакологических эффектов молекулярных шаперонов. Одним из основных итогов работы явилось достижение компенсаторного эффекта ряд исследуемых шаперонов (амброксол, N07, N2) на активность фермента и концентрацию его субстрата в клетках пациентов с наследственными заболеваниями – как с болезнью Гоше, так и с болезнью Паркинсона, ассоциированной с генетическими вариантами в *GBA1*. Примечательно, что зарегистрированные сходные биохимические изменения в одних и других группах пациентов подчеркивают общность патогенетических механизмов двух разных заболеваний. В то же время, существенным результатом исследования является демонстрация дифференциальной активности фармакологических шаперонов для носителей различных вариантов гена *GBA1*. Очевидно, что данную фармакогенетическую особенность необходимо будет принимать во внимание в дальнейших доклинических и клинических исследованиях, а также при назначении потенциального терапевтического препарата в будущем.

Диссертационное исследование Копытовой А.Э. выполнено на современном высоком методическом уровне, с применением совокупности адекватных и информативных методов биохимии, генетики и клеточной биологии. По результатам работы опубликовано 7 статей в рецензируемых международных и отечественных журналах, в том числе в журналах уровня Q1 (International Journal of Molecular Sciences и Movement Disorders). Основные положения диссертационного исследования были апробированы на широком круге отечественных и зарубежных научных конференций.

По объему выполненных исследований, значимости полученных научных результатов, высокому уровню публикаций и апробации работы считаю, что диссертация Копытовой А.Э. на тему «Оценка эффективности фармакологических шаперонов глюкоцереброзидазы на первичной культуре макрофагов пациентов с болезнью Гоше и GBA-ассоциированной болезнью Паркинсона» полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. – Биохимия.

Даю своё согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных в работе диссертационного совета 24.1.158.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины».

Заместитель директора по научной работе
Томского национального исследовательского
медицинского центра Российской академии наук,
руководитель лаборатории онтогенетики
Научно-исследовательского института
медицинской генетики Томского НИМЦ
доктор биологических наук (1.5.7 – генетика),
профессор РАН

 Лебедев Игорь Николаевич

Подпись И.Н. Лебедева заверяю
Ученый секретарь Томского национального
исследовательского медицинского центра
Российской академии наук, к.б.н.

 Хитринская Ирина Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук» (Томский НИМЦ)
634050, г. Томск, Набережная р. Ушайки, д. 10
Тел. 8 (3822) 51-11-09; e-mail.: igor.lebedev@medgenetics.ru