

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Гордеевой Ольги Федоровны «Закономерности нормального и патологического развития плюрипотентных стволовых и тератокарциномных клеток млекопитающих», представленной соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Диссертационная работа Гордеевой посвящена изучению молекулярно-генетических признаков, характеризующих статус плюрипотентных стволовых клеток на различных стадиях их дифференцировки, а также выявлению отличий этих признаков у стволовых клеток, вступивших на патологический путь развития. Данная тема безусловно актуальна, как ввиду недостаточной исследованности фундаментальных механизмов дифференцировки стволовых клеток, так и в связи с все более широким использованием таких клеток и получаемых на их основе дифференцированных клеточных линий в прикладных биомедицинских исследованиях. В том числе, выявление четкого набора генетических маркеров, характеризующих состояние плюрипотентности, совершенно необходимо для успешного мониторинга состояния стволовых клеток при использовании соответствующих линий в клеточной терапии.

В ходе работы автором был решен ряд задач вносящих значительный фундаментальный и прикладной вклад в вышеуказанную проблему. В числе наиболее существенных выводов работы следует отметить следующие положения. Было установлено, что в нормальных стволовых клетках индикаторами удаленности от базового статуса плюрипотентности могут служить уровни экспрессии генов Oct4/OCT4 и Ddx4/DDX4. Показано, что трансформированные клетки в культивируемых *in vitro* популяциях стволовых клеток могут быть выявлены на основе различий в специфических профилях раково-тестикулярных антигенов семейств MAGE-A MAGE-B. Установлено, что для поддержания недифференцированных клеток в первичном статусе плюрипотентности необходимым фактором является подавление сигнального пути BMP/Smad1/5/8, что в норме происходит в результате активизации сигнального пути ActivinA/Nodal/Lefty/Smad2/3. На моделях патологического пути дифференцировки стволовых клеток (линии тератокарциномных клеток человека и мыши) выяснено, что нарушения баланса процессов их самообновления и дифференцировки обусловлено изменениями в регуляции пролиферативных и антипролиферативных сигналов: снижением активности эндогенных сигнальных путей факторов семейства TGF $\beta$  и усилением активности PI3K/Akt и MEK/ERK-сигнальных путей.

Важным прикладным результатом работы является также разработка 3D-модели *in vitro* дифференцировки плюрипотентных стволовых клеток млекопитающих. Такая модель может служить ценным инструментом для изучения механизмов раннего развития млекопитающих и оценки эффектов фармакологических препаратов и токсических веществ.

Все основные полученные автором результаты отражены в публикациях в статьях, рекомендованных ВАК РФ, а также в тезисах докладов всероссийских и международных научных

