

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

**Блиновой Варвары Глебовны «Пролиферативная и супрессорная активность регуляторных Т-клеток человека с селективной экспрессией сплайс-вариантов FoxP3», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. - Биохимия.**

Изучение и модуляция активности регуляторных Т-клеток является актуальной задачей, находящейся на стыке молекулярной биологии, клеточной биологии и инженерии. В диссертационной работе Блиновой Варвары Глебовны удалось изменить пролиферативную и супрессорную активность данных клеток как у здоровых доноров, так и у пациентов с аутоиммунным заболеванием – боковым амиотрофическим склерозом. Активность была модулирована путём направленного воздействия на альтернативный сплайсинг пре-мРНК FoxP3, ключевого регулятора функционирования Трег.

В данной работе впервые произвели оценку уровней экспрессии четырех сплайс-вариантов FoxP3 в Трег периферической крови здоровых доноров и пациентов с аутоиммунными заболеваниями (рассеянным склерозом, боковым амиотрофическим склерозом и болезнью Шегрена) и выявили изменение профиля экспрессируемых сплайс-вариантов в группах пациентов в сторону вариантов с делециями. Для получения Трег, экспрессирующих индивидуальные сплайс-варианты FoxP3, впервые подобрали размер и комбинацию переключающих сплайсинг олигонуклеотидов. Впервые показано, что использование двух переключающих сплайсинг олигонуклеотидов позволило достичь селективной экспрессии определенного сплайс-варианта FoxP3. Данный подход позволил проследить взаимосвязь между делецией экзонов и уменьшением пролиферативной и супрессорной активности, в то время как инсерция экзонов и экспрессия полноразмерного сплайс-варианта FoxP3 сопровождалась повышением пролиферативной и супрессорной активности. Кроме того, в работе провели оценку иммунофенотипа и уровня синтеза супрессорных молекул у Трег, экспрессирующих каждый отдельный сплайс-вариант.

Работа обладает выраженной прикладной направленностью: разработанный подход по модуляции альтернативного сплайсинга пре-мРНК FoxP3, позволяющий увеличить активность Трег, представляет собой платформу, потенциально применимую при аутоиммунных заболеваниях и других состояниях, патогенез которых сопряжен с понижением количества и нарушением функционирования Трег.

Работа выполнена на достаточно высоком методологическом уровне с использованием современных подходов. Автореферат диссертации Блиновой Варвары Глебовны полностью отражает содержание и научный уровень работы. Результаты исследования были опубликованы в 6 рецензируемых журналах и 6 сборниках материалов научных конференций.

К представленному тексту автореферата имеются следующие замечания:

1. В разделе «Материалы и методы исследования» отсутствует стратификация групп пациентов по стадиям заболевания.
2. В работе не приведен анализ межиндивидуальной вариабельности профиля сплайс-вариантов внутри групп пациентов.

