

ОТЗЫВ научного консультанта

на исследовательскую работу Алжанұлы Бахытжана *«Разработка подхода клеточной терапии диабета путем регуляции синтеза инсулина в β -клетках»*
на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «6D060700–Биология»

Общая характеристика соискателя

Алжанұлы Бахытжан в 2013 году с отличием окончил КазНУ им. аль-Фараби по специальности «Биотехнология», а далее будучи обладателем стипендии «Болашақ» в 2017 году успешно завершил магистратуру в университете Нью-Йорка (США). Имея приоритет учиться дальше и получить больше исследовательского опыта, поступил на PhD докторантуру в КазНУ имени аль-Фараби по целевому гранту Института молекулярной биологии и биохимии им. М.А.Айтхожина, и на протяжении 6 лет занимается исследованием по изучению вопросов клеточной терапии сахарного диабета 1 типа.

Алжанұлы Б. отличается целеустремленностью и профессиональным отношением к выполнению работ в рамках научно-исследовательских проектов. Относится к выполнению заданий с полной отдачей, постоянно является инициатором оптимизации рабочего процесса и активным участником научных мероприятий.

Полученные соискателем теоретические и практические результаты позволяют сделать вывод о высокой квалификации автора, способного глубоко осмысливать, анализировать предмет исследования, планировать эксперименты, грамотно обрабатывать и интерпретировать полученные результаты.

Актуальность темы диссертации, теоретическая и практическая значимость результатов исследования.

Диссертация Алжанұлы Б. посвящена изучению и разработке подхода клеточной терапии для сахарного диабета 1 типа с применением технологии редактирования геномов CRISPR в эмбриональных стволовых клетках человека.

На сегодня отсутствует способ полноценного излечения от диабета 1 типа, а единственной поддерживающей терапией является инъекция инсулина для сохранения жизни больных. С научной точки зрения самым потенциальным лечением считается пересадка здоровых инсулин-продуцирующих клеток в организм пациента. Однако, острая нехватка донорского материала ограничивает возможности и побуждает к поиску альтернативных решений. Для этой цели изучение и использование эмбриональных стволовых клеток является целесообразным так как они предоставят неограниченное количество необходимых для терапии клеток.

В ходе исследования соискателем получены новые фундаментальные и прикладные знания в области клеточной и молекулярной биологии. В частности, экспериментально продемонстрирована возможность модуляции экспрессии инсулина методом CRISPR в человеческих клетках HEK 293 и далее в эмбриональных стволовых клетках линии H1. Проведена *in vitro* дифференциация отредактированных CRISPR стволовых клеток до инсулин-вырабатывающих β -клеток поджелудочной железы. Показаны особенности функции комплекса CRISPR и отдельных его генов в условиях процесса дифференциации.

Полученные соискателем результаты являются очень значимыми в вопросе разработки новых способов лечения сахарного диабета 1 типа, а также имеет значение для медицины и науки в целом. Необходимо отметить, что потребуются больше времени для совершенствования качеств полученных β -клеток (здоровые и чувствительные к глюкозе), но на данной стадии полученные результаты являются значительным научным заданием для

продолжения исследований.

Результаты работы, описанные в диссертации соискателя, многократно рецензировались и обсуждались положительной оценкой на национальных и международных научно-практических конференциях. Отражены в общем количестве 13 печатных работах, в том числе в виде 2 статей и 1 тезиса в зарубежных журналах входящих в базу данных Web of Science и/или Scopus, 3 статей в республиканских научных изданиях из списка КОКНВО МНВО РК, а также в материалах различных конференций.

Личный вклад соискателя в полученные результаты

Диссертация Алжанұлы Б. является завершенной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком научном и методическом уровне.

Лично соискателем созданы дизайны направляющих РНК (нРНК) для нацеливания CRISPR комплекса к промотору гена инсулина и на основе лентивируса создан вектор для доставки выбранных нРНК в таргетные клетки. Получены линии человеческих НЕК 293 клеток, стабильно экспрессирующие нуклеазу dCas9 и синтетический активатор транскрипции VP64 и репрессор транскрипции KRAB домен. Показана эффективность разработанного комплекса CRISPR (dCas9 нуклеаза, нРНК, регулятор транскрипции) активировать и далее снижать экспрессию инсулина в НЕК 293 клетках. Далее разработанные автором конструкции успешно внедрены в эмбриональные стволовые клетки H1, протестированы, и проведена их направленная *in vitro* дифференциация в инсулин-синтезирующие панкреатические β -клетки. В итоге соискателем успешно получены клетки, экспрессирующие ключевые маркеры естественных β -клеток такие как NKX 6.1, MAFA и инсулин.

Соискатель под руководством научного консультанта самостоятельно планировал и выполнил все исследования и эксперименты, описанные в диссертации. А также лично обработал полученные результаты, составил рисунки, провел поиск литературы и собственноручно написал свою диссертационную работу.

Общее заключение

Учитывая личностные качества соискателя, его компетенции в области исследования, профессиональный рост за время выполнения диссертации, актуальность исследования, а также теоретическую и практическую значимость полученных им результатов, считаю исследовательскую работу Алжанұлы Б. достойной присуждения ученой степени доктора философии (PhD) по специальности «6D060700–Биология».

Отечественный научный консультант
Генеральный директор Института молекулярной
биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина
д.б.н., профессор



К. О. Шарипов

Подпись К.О. Шарипова заверяю:

Инспектор по кадрам
Института молекулярной биологии
и биохимии им. М.А.Айтхожина



А.С. Джумабаева