

Заключение диссертационного совета МГУ.015.1
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «26» мая 2023 г. № 39

О присуждении Богомяковой Маргарите Евгеньевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Иммуногенность дифференцированных производных плюрипотентных стволовых клеток человека» по специальности 3.2.7 – «Иммунология» принята к защите диссертационным советом 18.04.2023 г., протокол № 37.

Соискатель Богомякова Маргарита Евгеньевна, 1995 года рождения, в 2018 году окончила биологический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова, в 2022 году окончила очную аспирантуру биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова.

Соискатель работает научным сотрудником лаборатории клеточной биологии ФГБУ Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина ФМБА России.

Диссертация выполнена в лаборатории клеточной биологии ФГБУ Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина ФМБА России.

Научный руководитель – доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, Лагарькова Мария Андреевна, генеральный директор ФГБУ Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина ФМБА России.

Официальные оппоненты:

Томилин Алексей Николаевич, доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ Института цитологии Российской академии наук

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий

лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Коваленко Елена Ивановна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных взаимодействий ФГБУН Института биоорганической химии имени академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова Российской академии наук

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 5 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 4 работы, из них 4 статьи, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности.

Научные статьи по теме диссертации, опубликованные в научных изданиях, индексируемых в Web of Science, Scopus и RSCI (в скобках приведен объем публикации в условных печатных листах и вклад автора в условных печатных листах):

1. **Богомякова М.Е.**, Еремеев А.В., Лагарькова М.А. «Свой среди чужих»: можно ли создать гипоиммуногенные линии плюрипотентных стволовых клеток? // Молекулярная биология. – 2019. – Т. 53. – №. 5. – С. 725–740. Импакт-фактор (WoS) – 1.540. (1,85/1,48)
2. **Bogomiakova M.E.**, Sekretova E.K., Ereemeev A.V., Shuvalova L.D., Bobrovsky P.A., Zerkalenkova E.A., Lebedeva O.S., Lagarkova M.A. Derivation of induced pluripotent stem cells line (RCPCMi007-A-1) with inactivation of the beta-2-microglobulin gene by CRISPR/Cas9 genome editing. // Stem Cell Research. – 2021. – Т. 55. – С. 102451. Импакт-фактор (WoS) – 1.587. (0.58/0.35)
3. Ereemeev A.V., Lebedeva O.S., **Bogomiakova M.E.**, Lagarkova M.A., Bogomazova A.N. Cerebral Organoids-Challenges to Establish a Brain Prototype. // Cells. – 2021. – Т. 10(7) – С. 1790. Импакт-фактор (WoS) – 7.666. (1.96/0.3)
4. **Bogomiakova M.E.**, Sekretova E.K., Anufrieva K.S., Khabarova P.O., Kazakova A.N., Bobrovsky P.A., Grigoryeva T.V., Ereemeev A.V., Lebedeva O.S., Bogomazova

A.N., Lagarkova M.A. iPSC-derived cells lack immune tolerance to autologous NK-cells due to imbalance in ligands for activating and inhibitory NK-cell receptors. // Stem Cell Research & Therapy. – 2023. – Т. 14. – С. 77. Импакт-фактор (WoS) – 8.079. (2,08/1,56)

На диссертацию и автореферат поступило 3 дополнительных отзыва, все положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью в соответствующей отрасли науки, подтвержденной учеными степенями, учеными званиями, а также публикациями в области иммунологии, биологии плюрипотентных стволовых клеток и NK-клеток.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для развития иммунологии.

В ходе работы впервые было проведено сравнение иммуногенности дифференцированных производных ИПСК и исходных соматических клеток, использованных для репрограммирования, по отношению к аутологичным и аллогенным иммунным клеткам. Впервые было показано отсутствие полной иммунологической толерантности дифференцированных производных ИПСК к NK-клеткам, в том числе и аутологичного происхождения. Анализ данных РНК-секвенирования показал, что причиной обнаруженной восприимчивости фибробластоподобных производных ИПСК к действию NK-клеток является дисбаланс лигандов к основным ингибирующим и активирующим рецепторам NK-клеток. Далее в ходе работы были предложены способы модуляции экспрессии NK-клеточных лигандов. Установлено, что предварительная стимуляция производных ИПСК провоспалительным цитокином IFN γ возвращает у них баланс лигандов в равновесное состояние и снижает в опытах с совместным культивированием дегрануляцию и цитотоксичность NK-клеток. Таким образом, полученные в ходе работы данные о неполной иммунологической толерантности клеток, дифференцированных из ИПСК, а

также предложенные способы ее устранения могут иметь существенную значимость для регенеративной медицины.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

- 1) Фибробластоподобные клетки, дифференцированные из аутологичных ИПСК, не вызывают существенной активации Т-лимфоцитов в условиях *in vitro*.
- 2) Дифференцированные производные ИПСК чувствительны к цитотоксическим свойствам аутологичных и аллогенных НК-клеток, независимо от наличия или отсутствия HLA класса I.
- 3) Повышенный ответ НК-клеток при сокультивировании с дифференцированными производными ИПСК обусловлен дисбалансом лигандов к активирующим и ингибирующим рецепторам НК-клеток.
- 4) Баланс НК-клеточных лигандов в дифференцированных производных ИПСК может быть возвращен в нормальное состояние за счет предварительной обработки клеточных культур IFN γ .

На заседании 26 мая 2023 г. диссертационный совет принял решение присудить Богомяковой Маргарите Евгеньевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 6 докторов наук по специальности 3.2.7 – «Иммунология», участвовавших в заседании, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 15, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель

диссертационного совета

С.А.Недоспасов

Ученый секретарь

диссертационного совета

Д.Б.Киселевский

26.05.2023 г.