

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы **Кондратьевой Лии Германовны**  
**«Роль регуляторных мастер генов в развитии рака поджелудочной железы»,**  
представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук  
по специальности 03.01.03 – молекулярная биология

Диссертационная работа Кондратьевой Л.Г. посвящена молекулярно-биологическим исследованиям протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, которая является крайне агрессивной формой рака. В диссертации рассматривается возможность использования генов ключевых регуляторов эмбрионального развития (мастер генов) в качестве мишеней для терапевтического воздействия на злокачественные клетки поджелудочной железы. Информация о регуляции генов ключевых белков программ эмбрионального развития может быть использована для выработки новых стратегий терапии рака. Проведенное диссертантом исследование, несомненно, посвящено актуальной проблеме, а задачи, которые ставит перед собой автор диссертации, помогают разносторонне раскрыть роль регуляторных мастер генов в процессе канцерогенеза поджелудочной железы.

Первая часть диссертации посвящена проверке гипотезы о рекапитуляции эмбриональных генов во время злокачественной трансформации и сравнению уровней экспрессии пяти генов ключевых регуляторов эмбриогенеза поджелудочной железы человека *SOX9*, *PDX1*, *PTF1a*, *GATA4* и *HNF1b* в образцах опухолей поджелудочной железы, нормальной взрослой поджелудочной железы и в фетальных тканях поджелудочной железы. Показано, что вопреки ожиданиям, для этих генов повышения уровня экспрессии до эмбрионального при раке поджелудочной железы не происходит, что можно объяснить высокой гетерогенностью клеток данного типа опухолей, наличием большого объема опухолевого микроокружения, различными механизмами онкогенеза и возможностью злокачественной трансформации через разные предраковые состояния. Показана положительная корреляция экспрессии в опухолевых тканях двух пар исследованных генов - *SOX9* и *PDX1*, *GATA4* и *PDX1*.

Вторая часть посвящена исследованию выбранных мастер генов в процессе эпителиально-мезенхимального перехода и в процессе метастазирования. Проведено сопоставление экспрессии генов эмбриональных регуляторов поджелудочной железы и генов эпителиальных и мезенхимальных характеристик в пяти линиях рака поджелудочной железы. Выбрана клеточная модель для исследования процесса эпителиально-мезенхимального перехода и поведения выбранных мастер генов после

запуска этой программы. Показано, что в процесс эпителиально-мезенхимального перехода могут быть вовлечены гены *SOX9*, *GATA4* и *FOXA2*.

Большим достоинством работы является часть, посвященная исследованию эффектов сверхэкспрессии мастер гена *PDX1* на клетки линий рака поджелудочной железы. В трансдуцированных геном *PDX1* клетках показаны изменения в уровнях транскрипции генов эмбриональных регуляторов поджелудочной железы и генов эпителиальных и мезенхимальных характеристик. Показано ускорение роста клеток трансдуцированных геном *PDX1*. Проведены эксперименты *in vitro* и *in vivo* на организменной модели двухдневных эмбрионов *Danio rerio* по анализу способности клеток к инвазии, была определена их подвижность. Впервые показано, что экспрессия гена *PDX1* в клетках рака поджелудочной железы снижает способность клеток к миграции. При этом ингибирование *PDX1* в экспрессирующих его на высоком уровне клетках вызывает увеличение подвижности клеток.

Следует отметить, что диссертационная работа выполнена на высоком уровне с использованием современных методов (генная инженерия, культуральные методы, проточная цитофлуориметрия, количественная ПЦР, иммуноблоттинг и др.), использованы клинические образцы, а также модели *in vitro* и *in vivo*. Достоверность и обоснованность представленных результатов сомнений не вызывает. По полученным результатам в рецензируемых журналах опубликовано 10 статей, которые в полной мере отражают содержание работы.

Автореферат диссертации Кондратьевой Лии Германовны удовлетворяет требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – Молекулярная биология.

Научный сотрудник

Лаборатории структурно-функциональной организации хромосом

ФГБУН Институт биологии гена РАН

к.б.н. Ковина Анастасия Павловна

(специальность 03.01.03 – молекулярная биология)

anastasiya.kovina@mail.ru

8-499-135-97-87



Подпись Ковина А.П.  
Завещаю  
Ученый секретарь ИБГ РАН Набировкина Е.Н.

19.06.2020