



**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБРНАУКИ РОССИИ)**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
(ИБХ РАН)

ул. Миклухо-Маклая, 16/10, ГСП-7, Москва, 117997. Для телеграмм: Москва В-437, Биоорганика
телефон: (495) 335-01-00 (канц.), факс: (495) 335-08-12, E-mail: office@ibch.ru, www.ibch.ru
ОКПО 02699487 ОГРН 1037739009110 ИНН/КПП 7728045419/772801001

№ _____

на № _____ от _____

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**

Рак поджелудочной железы представляет новообразование, характеризующееся высокой степенью злокачественности, и входит в число лидирующих причин смерти от рака. Несмотря на значительный объем знаний, полученных в результате изучения рака поджелудочной железы, причины возникновения и механизмы развития болезни на молекулярном уровне окончательно не установлены. Известно, что опухоли поджелудочной железы представлены чрезвычайно гетерогенными и генетически разнообразными популяциями клеток. Длительный период развития болезни от возникновения и до клинически выраженных признаков позволяет злокачественным клеткам накапливать сложные генетические изменения, что, вероятно, объясняет факт часто развивающейся устойчивости этого типа рака к химио- и лучевой терапии. Таким образом, фундаментальные исследования различных аспектов канцерогенеза поджелудочной железы служат необходимой базой для разработки новых подходов к диагностике и лечению данного вида опухолей.

Диссертационная работа Кондратьевой Л.Г. посвящена исследованию в

злокачественных клетках поджелудочной железы экспрессионной активности ключевых генов, кодирующих транскрипционные факторы, типичные для эмбриональной поджелудочной железы, оценки их взаимовлияния и вовлеченности в процесс эпителиально-мезенхимального перехода, который является важной премеагастатической стадией канцерогенеза, а также изучению возможности использования этих факторов для воздействия на раковые клетки с терапевтическими целями. Безусловно, диссертационная работа Кондратьевой Л.Г. является актуальным исследованием.

В работе изучена сравнительная экспрессия пяти так называемых эмбриональных «мастер генов» поджелудочной железы – *PDX1*, *SOX9*, *PTF1a*, *GATA4* и *HNF1b* в нормальных, фетальных и опухолевых образцах. Все изучаемые факторы вовлечены в сложную систему, характеризующуюся наличием большого числа внутренних связей, прямых и обратных влияний. Данное обстоятельство затрудняет определение выборки изучаемых объектов по сугубо-формальным признакам. Тем не менее, наряду с высокой гетерогенностью уровней экспрессии изучаемых факторов, была обнаружена корреляция активности у двух пар генов. Полученные результаты позволили сделать вывод, что экспрессия этих генов в тканях опухоли поджелудочной железы не достигает уровня экспрессии, типичного для эмбриональных тканей. Кроме того, в ходе работы был смоделирован процесс эпителиально-мезенхимального перехода в клетках рака поджелудочной железы, а также изучена активность генов транскрипционных регуляторов эмбриогенеза поджелудочной железы, генов-маркеров эпителиальных и мезенхимальных характеристик во время этого процесса. Принципиальным результатом и достоинством работы является обнаружение способности гена *PDX1* снижать миграцию клеток рака поджелудочной железы, для чего были созданы линии клеток, конститутивно трансдуцированные рекомбинантным геном *PDX1*. Это позволило оценить влияние уровня экспрессии белка *PDX1* на активность генов, кодирующих транскрипционные регуляторы эмбриогенеза поджелудочной железы, а также маркеры эпителиальных и мезенхимальных характеристик клеток. Также выполнены *in vitro* эксперименты по анализу миграционной способности клеток, экспрессирующих ген *PDX1* на высоком уровне. Полученный результат, а именно - способность активного гена *PDX1* снижать миграцию клеток рака поджелудочной железы, полностью соответствует целям работы, поскольку был успешно подтвержден в экспериментах *in vivo* с использованием организменной модели двухдневных эмбрионов *Danio rerio*.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, с применением разнообразных техник и подходов, применяемым в современной молекулярной и клеточной биологии. Представленные результаты достоверны, выводы хорошо обоснованы. Публикации по теме диссертации в полной мере отражают ее содержание. По полученным результатам опубликовано 10 статей в рецензируемых журналах.

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.

Кандидат химических наук (специальность 02.00.10. – «биоорганическая химия»)
Данилкович Алексей Викторович,
н.с., Лаборатория фармакологической кинетики,
ФГБУН Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук (ФИБХ РАН)
142290, Российская Федерация, Московская обл., Пущино,
проспект Науки, дом 6
Тел. +7(985)360-6299
E-mail: atuskus@gmail.com



Данилкович А. В.

17.06.2020