

Elena Vasileva, PhD

Postdoctoral Researcher

Cancer and Blood Disease Institute

Children's Hospital Los Angeles

evasileva@chla.usc.edu

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Парфеньева Сергея Евгеньевича на тему “*Подавление онкосупрессорной активности p53 с помощью транскрипционного фактора эпителиально-мезенхимального перехода Zeb1 в клетках рака молочной железы*”, представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – молекулярная биология

В диссертационной работе Парфеньева С. Е., выполненной под руководством д.б.н. Николая Анатольевича Барлева, изучена роль транскрипционного фактора Zeb1 в регуляции одного из важнейших онкосупрессоров человека, белка p53, в процессе эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) в клетках рака молочной железы человека (РМЖ). В своей работе Парфеньев С. Е., прежде всего, показал, что экспрессия транскрипционного фактора Zeb1 в клетках РМЖ приводит к приобретению ими мезенхимального фенотипа, что позволит успешно моделировать и изучать процесс ЭМП при раке молочной железы *in vitro*. Важным результатом работы является продемонстрированная вовлеченность транскрипционного фактора Zeb1 в регуляцию онкосупрессора p53. Парфеньев С. Е. показал, что Zeb1 подавляет экспрессию гена TP53 на уровне транскрипции, что приводит к снижению экспрессии генов-мишеней p53. Кроме того, было показано, что запуск ЭМП за счет гиперэкспрессии Zeb1 в клетках РМЖ способствует резистентности клеток к генотоксическим препаратам, за счет активации негомологичной репарации (NHEJ) поврежденной ДНК. Интересно, что нокдаун p53, наоборот, снижает устойчивость клеток РМЖ к генотоксическим препаратам. Наконец, на основе масс-спектрометрического анализа белков-интерактанов Zeb1, в работе был сделан вывод, что онкосупрессор p53 влияет на межбелковые взаимодействия Zeb1, что отражается на выживаемости пациентов с РМЖ. Таким образом, диссертационная работа имеет важное практическое значение, поскольку представленные данные могут рассматриваться как задел для дальнейшего применения полученных знаний в терапии пациентов с РМЖ.

Обзор литературы написан понятным научным языком и освещает современное состояние науки в области диссертационного исследования. В своей диссертационной работе Парфеньев С.Е. использовал широкий спектр современных молекулярно-биологических методов и подходов: получение и культивирование модифицированных клеточных линий, колориметрический МТТ-тест для оценки метаболической активности клеток, анализ пролиферационного и миграционного потенциала с использованием системы xCELLigence RTCA DP, проточная цитофлуориметрия, ПЦР- в реальном времени, белковая ко-иммунопреципитация, электрофорез, иммуноблоттинг, масс-спектрометрический анализ белков.

Все использованные в работе методы адекватны поставленным задачам. Все полученные результаты являются достоверными, а выводы обоснованными и соответствуют поставленным задачам. Материалы диссертационной работы отражены в 3 научных статьях, опубликованных в рецензируемых журналах, и 4 тезисах конференций. Апробация проводилась на международных зарубежных и отечественных конференциях. По своей новизне, актуальности, достоверности результатов и научно-практической значимости диссертационная работа С.Е. Парфеньева “*Подавление онкосупрессорной активности p53 с помощью транскрипционного фактора эпителиально-мезенхимального перехода Zeb1 в клетках рака молочной железы*”, соответствует требованиям ВАК, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3– молекулярная биология.

Васильева Елена Андреевна, к.б. н.



22 февраля 2022