

## 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

Диссертационная работа Парфеньева С.Е. выполнена под руководством д.б.н. Н.А. Барлева, в лаборатории, основным научным направлением которой является изучение одного из важнейших онкосупрессоров человека - белка p53. Работа посвящена исследованию роли транскрипционного фактора Zeb1 в регуляции процесса эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) в клетках рака молочной железы человека (РМЖ). Парфеньев С.Е., владея большим количеством современных методов молекулярной и клеточной биологии, смог на модели клеточной линии РМЖ с экспрессией транскрипционного фактора Zeb1 доказать, что экспрессия в этих клетках приводит к приобретению ими мезенхимального фенотипа. Таким образом получена и подробно описана модель для изучения *in vitro* процесса ЭМП, крайне значимого для прогноза заболевания при раке молочной железы. Значимым выводом исследования является доказательство того, что транскрипционный фактор Zeb1 способен подавлять транскрипцию онкосупрессора p53, напрямую связываясь с его промотором. Одновременно это приводит к тому, что Zeb1 опосредованно подавляет экспрессию генов - мишеней p53. Активация ЭМП в результате оверэкспрессии Zeb1 в клетках РМЖ приводит к появлению выраженной устойчивости опухолевых клеток к генотоксическим препаратам. Парфеньев С.Е. показал, что эта устойчивость возникает за счет активации определенного процесса репарации двунитевых разрывов ДНК - негомологического воссоединения концов (NHEJ). При этом нокдаун p53, напротив, повышает чувствительность клеток РМЖ к генотоксическим препаратам. Причина этого явления очень интересно обсуждена в работе. Последним выводом диссертационного исследования Сергея Евгеньевича являются доказательства влияния белка p53 на спектр белков, с которыми взаимодействует Zeb1, полученные методом масс-спектрометрического анализа. Эти данные, как и работа в целом, важны для прогноза выживаемости пациентов с РМЖ. Для клиницистов, занимающихся