

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛЕТОК С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *Ppm1d* К ДЕЙСТВИЮ КЛАССИЧЕСКОЙ КОМБИНАЦИИ ХИМИОПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

© 2019 г. Е. Ю. Кочеткова^{1, *}, Б. Б. Григораш^{1, 2}, О. Н. Демидов^{1, 2}

¹Институт Цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

²INSERM UMR 1231, Университет Бургундии, Дижон, Франция

*E-mail: lena.linnaea@gmail.com

Поступила в редакцию 10.01.2019 г.

После доработки 25.01.2019 г.

Принята к публикации 25.01.2019 г.

Мутации и амплификации гена *Ppm1d*, кодирующего фосфатазу Wip1, были обнаружены в различных опухолях. Новейшие исследования показали, что наличие устойчивой мутантной формы Wip1 после химиотерапии позволяет предполагать участие Wip1 в устойчивости злокачественных клеток к действию химиотерапевтических препаратов. В настоящей работе исследовали роль Wip1 в ответе клеток рака толстой кишки на действие противоопухолевых препаратов 5-фторурацила и оксалиплатины. Методом лентивирусной трансфекции были получены линии с увеличенным уровнем экспрессии гена *Ppm1d*. Показано, что гиперэкспрессия Wip1 способствует поддержанию жизнеспособности клеток при действии оксалиплатины, тогда как делеция гена *Ppm1d* снижает жизнеспособность и клоногенную выживаемость клеток как при совместном действии двух препаратов, так и по отдельности. Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение уровня Wip1 в раковых клетках в ходе химиотерапии может способствовать развитию резистентности раковых клеток к противоопухолевой терапии. Методы, направленные на снижение уровня или активности Wip1, позволят увеличить эффективность терапии рака толстой кишки.

Ключевые слова: Wip1, *Ppm1d*, 5-фторурацил, оксалиплатина, противоопухолевая терапия

DOI: 10.1134/S004137711905002X

Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта занимают лидирующие позиции среди онкологических заболеваний в России и мире. На сегодняшний день одним из основных методов лечения рака кишечника остается комбинированная химиотерапия. Чаще других используется комбинация химиопрепаратов, получившая название FOLFOX (фолиевая кислота, 5-фторурацил и оксалиплатина (Giuliani, Bonetti, 2018)). Чувствительность раковых клеток к этим препаратам является одним из определяющих факторов успешности противоопухолевой терапии.

Индукцируемая диким типом белка p53 фосфатаза Wip1 является одной из его мишеней — ключевого регулятора ответа клетки на повреждения ДНК (Fiscella et al., 1997). Будучи активированной, Wip1 дефосфорилирует ряд белков, вовлеченных в ответ на повреждения ДНК — гистон H2AX, киназу ATM,

Chk1,2, а также сам фактор p53 (Shreeram et al., 2006; Goloudina et al., 2016). Таким образом, фосфатаза Wip1 является регулятором ответа на повреждение ДНК (DDR, DNA damage response), инактивируя ключевые молекулы-участники этого процесса. Согласно многочисленным исследованиям, Wip1 может проявлять свойства онкогена. Она способна модулировать чувствительность раковых клеток к ДНК-повреждающим агентам (Goloudina et al., 2016). Было показано, что мутации и амплификации гена *Ppm1d*, кодирующего Wip1, обнаружены в опухолях рака легкого (Natrajan et al., 2009), яичников (Tan et al., 2009), а также ряде других видов опухолей (Saito-Ohara et al., 2003; Castellino et al., 2008; Liang et al., 2012; Peng et al., 2014; Richter et al., 2015).

В последнее время появились многочисленные работы, показывающие, что ген *Ppm1d* чаще других подвергается мутациям при химиотерапии (Coombs et al., 2017; Gibson et al., 2017). Индуцируемые химиопрепаратами мутации гена *Ppm1d* располагаются в последних двух экзонах гена и приводят к экспрессии более стабильной укороченной, но сохраняющей

Принятые сокращения: WT — клетки дикого типа, Wip1On — клетки, характеризующиеся гиперэкспрессией Wip1, Wip1KO — клетки с делецией Wip1, ФУ — 5-фторурацил, ОП — оксалиплатина.