

## РОЛЬ ГЕНА *PPM1D* В ПАТОГЕНЕЗЕ ОПУХОЛЕЙ

А.С. Кучерявенко<sup>1</sup>, Е.А. Музыко<sup>1\*</sup>, В.Н. Перфилова<sup>1,2</sup>, К.Д. Капанов<sup>3</sup>, М.Ю. Фролов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Волгоградский государственный медицинский университет,  
400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; \*эл. почта: muzyko.elena@mail.ru

<sup>2</sup>Волгоградский медицинский научный центр, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

<sup>3</sup>Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5, корп. 22

Ген *PPM1D* и его белковый продукт (серин-треониновая протеинфосфатаза, PPM1D или Wip1) принимают участие в регуляции ответов клетки на повреждение ДНК, контроле клеточного цикла и репарации. Амплификация, сверхэкспрессия или мутации гена *PPM1D* приводят к изменению реакции клетки на воздействие стрессовых факторов и генетической нестабильности. Нарушаются процессы восстановления двухцепочечных разрывов, эксцизионная репарация нуклеотидов и эксцизионное восстановление азотистых оснований, клеточный цикл и апоптоз. PPM1D путём дефосфорилирования инактивирует белок p53, белки, реагирующие на нарушение целостности цепей ДНК, белки контрольных точек клеточного цикла, апоптотические белки. Это способствует развитию опухоли, её росту и сохранению опухолевого фенотипа. В обзоре представлены данные о роли гена *PPM1D* в формировании и поддержании различных онкологических процессов — опухолей молочных желез, яичников, предстательной железы, пищевода, желудка, кишечника, печени и поджелудочной железы, гемобластозов и других.

**Ключевые слова:** ген *PPM1D*;  $Mg^{2+}/Mn^{2+}$ -зависимая протеинфосфатаза 1D; опухолевые заболевания

**DOI:** 10.18097/PBMCR1495

### ВВЕДЕНИЕ

Ген *PPM1D* (protein phosphatase,  $Mg^{2+}/Mn^{2+}$ -dependent 1D, PP2C8 или IDDGP) расположен на длинном плече 17 хромосомы в локусе 17q22-23. Его продуктом является белок PPM1D (Wip1) — серин-треониновая протеинфосфатаза, состоящая из 605 аминокислотных остатков. Экспрессия PPM1D индуцируется “диким” типом белка p53 в ответ на неблагоприятные внешние воздействия и является ключевым регулятором клеточных ответов на повреждение ДНК. Нужно отметить, что и ген, и его белковый продукт играют важную роль в реакции клеток на воздействие стрессовых факторов, регуляции клеточного цикла, восстановлении повреждений ДНК и метаболизме опухолевых клеток [1].

Аберрации в генах реакции на повреждение ДНК являются признанными медиаторами онкогенеза и устойчивости к химио- и лучевой терапии [2]. Следовательно, амплификация, сверхэкспрессия или мутации гена *PPM1D* ассоциированы с формированием и течением опухолевых процессов в разных органах, а также с чувствительностью к терапии новообразований и дальнейшим прогнозом заболевания [2]. Необходимо также отметить, что на хромосоме 17q помимо *PPM1D* расположены несколько других генов, связанных с раком: *BRCA1*, *ERBB2*, *NF1*, *RAD51C*, *BRIP1* и *BIRC5* [3]. Таким образом, амплификация гена *PPM1D*, сопровождающаяся его сверхэкспрессией, может быть ассоциирована с повышенным образованием других онкогенов. Более того, усечённые варианты белка PPM1D накапливаются в 16 раз интенсивнее,

чем полноразмерный вариант Wip1, даже в отсутствие повреждающих факторов [4]. Это позволяет предположить, что делеции PPM1D способствуют развитию такого же эффекта, как и амплификации данного гена [4].

Одно из первых исследований, в которых идентифицировали новую человеческую протеинфосфатазу PPM1D и её взаимосвязь с онкологическими заболеваниями, было проведено Fiscella и соавт. [5]. Авторы подвергли большое количество различных клеток животного происхождения (включая клетки миелоидного лейкоза, карциному толстой кишки, карциному лёгких, фибробласты и др.) воздействию ионизирующей радиации, которое приводило к p53-зависимому образованию мРНК PPM1D. Транскрипция *PPM1D* активировалась быстро и на короткое время после влияния радиации, а экспрессируемый белок локализовывался в ядре. Изучив мышинные эмбрионы и различные клетки животных, включая клетки молочной железы, матки, яичников, надпочечников, кожи и семенников в разные периоды клеточного цикла, авторы обнаружили, что мРНК PPM1D, по-видимому, универсально экспрессируется во всех тканях [5].

В последующем была подтверждена взаимосвязь между геном PPM1D и онкологическими процессами — опухолями репродуктивной системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринных желез, гемобластомами и др. [6–13]. Таким образом, последовательное изучение гена *PPM1D* и его связи с опухолями имеют важное значение, поскольку оно способствует детальному изучению этиологии и разработке эффективной терапии онкологических заболеваний.



Целью настоящего обзора была оценка роли гена *PPM1D* в онкогенезе и в развитии различных видов опухолей.

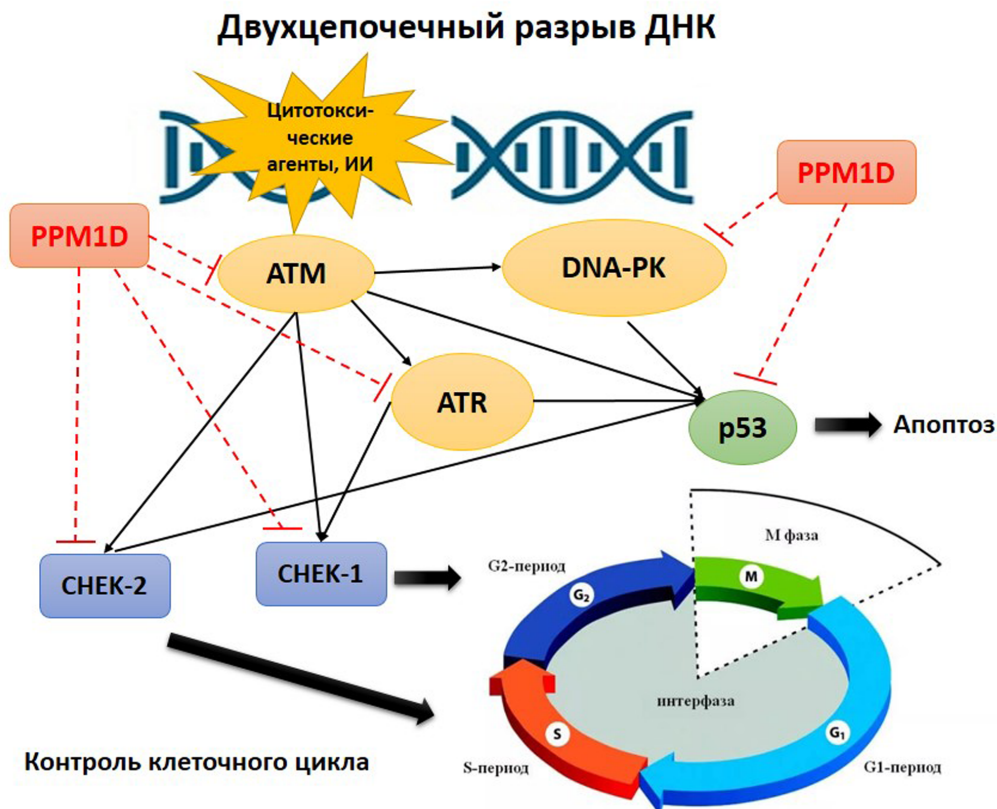
## 1. РОЛЬ ГЕНА *PPM1D* В ОНКОГЕНЕЗЕ

Ген *PPM1D* является негативным регулятором реакции клетки на повреждения ДНК — при его экспрессии белковый продукт (протеинфосфатаза) дефосфорилирует и таким образом инактивирует белок p53, белки, реагирующие на нарушение целостности цепей ДНК ATM (англ. ataxia telangiectasia mutated protein), ATR (англ. ataxia telangiectasia mutated and Rad3 related) и DNA-PK (англ. DNA-dependent protein kinase), белки контрольных точек клеточного цикла (CHEK1, CHEK2, p21), апоптотические белки (BAX, DAXX) и др. [14]. В физиологических условиях это приводит к возобновлению нормального клеточного цикла и поддержанию гомеостаза. Нарушение реакции клетки на повреждения ДНК приводит к генетической нестабильности, способствует накоплению aberrаций и опухолевому росту.

Ген *PPM1D* регулирует три пути репарации повреждений ДНК: восстановление двухцепочечных разрывов, эксцизионную репарацию нуклеотидов и эксцизионное восстановление азотистых оснований [14]. Процессы репарации, необходимые для исправления повреждённой ДНК до момента репликации, являются неотъемлемой частью поддержания целостности генома, предотвращают возникновение мутации и обеспечивают нормальное функционирование клеток.

При моделировании двухцепочечных разрывов ДНК с помощью этопозида Gräff и соавт. [15] идентифицировали более 35 предполагаемых субстратов *PPM1D* в клетках остеосаркомы человека U2OS и еще 21 — в клетках колоректального рака HCT116, которые фосфорилировались по остаткам серина, а затем и глутамина. Многие субстраты *PPM1D* были связаны с хроматином. Было продемонстрировано, что при острой индукции двухцепочечных разрывов *PPM1D* дефосфорилирует белки, реагирующие на нарушение целостности цепей ДНК, — в большей степени ATM, а также ATR и DNA-PK. Таким образом, авторы делают вывод о том, что *PPM1D* ингибирует передачу сигналов ATM на двух уровнях: путём дефосфорилирования самого ATM и его субстратов (рис. 1) [15].

Показано, что сверхэкспрессия *PPM1D* подавляет эксцизионную репарацию нуклеотидов. В клетках остеосаркомы человека U2OS, в которые трансфицировали ген *PPM1D* человека или мыши, более чем на 30% снижалась эксцизионная репарация нуклеотидов по сравнению с клетками, в которые был трансфицирован пустой вектор. В условиях ультрафиолетового повреждения ДНК *PPM1D* ингибирует белки репарации ХРА (ксеродерма пигментозум, группа комплементации А; англ. xeroderma pigmentosum complementation group A) и ХРС (ксеродерма пигментозум, группа комплементации С; англ. xeroderma pigmentosum complementation group C), которые также находятся под контролем киназ ATM/ATR. Сверхэкспрессия *PPM1D*



**Рисунок 1.** Роль *PPM1D* в репарации двухцепочечных разрывов ДНК. Прерывистыми линиями показана инактивация субстратов *PPM1D* путём дефосфорилирования, ИИ — ионизирующее излучение.

ингибирует репарацию циклобутан-пиримидиновых димеров после ультрафиолетового облучения [16]. Подавление эксцизионной репарации азотистых оснований PPM1D ассоциировано с инактивацией ядерной изоформы урацил-ДНК-гликозилазы — фермента, который удаляет основания урацила, появившиеся в ДНК в результате дезаминирования цитозина (рис. 2) [17].

Другие механизмы онкогенного действия гена *PPM1D* связаны с его влиянием на регуляцию клеточного цикла и апоптоз. Одним из ключевых моментов в этих процессах является изменение активности белка p53, мутации в котором приводят к нарушению регуляции важнейших клеточных путей и способствуют неопластической трансформации клеток.

Известно, что p53 активирует образование PPM1D на уровне транскрипции [14]. В свою очередь, PPM1D дефосфорилирует p53 по Ser15 и Ser37, что является критически необходимой посттрансляционной модификацией, которая нужна для стимуляции трансактивации p53-чувствительных промоторов [18].

PPM1D также косвенно ингибирует p53 путём дефосфорилирования вышестоящих киназ — ATM, ATR [15], а также CHEK1 (англ. checkpoint kinase 1) и CHEK2 (англ. checkpoint kinase 2) [19], контролирующих клеточный цикл. Ингибирование PPM1D триоксидом мышьяка усиливает CHEK2/p53-опосредованный апоптоз [20]. Нокдаун PPM1D способствует активации сигнального пути p38 MAPK/p53 при остром миелолейкозе, что приводит к подавлению пролиферации клеток и способствует апоптозу [21].

PPM1D дефосфорилирует убиквитинлигазу E3 (англ. E3 ubiquitin ligase), которая маркирует p53 для протеасомной деградации [22]. В исследовании

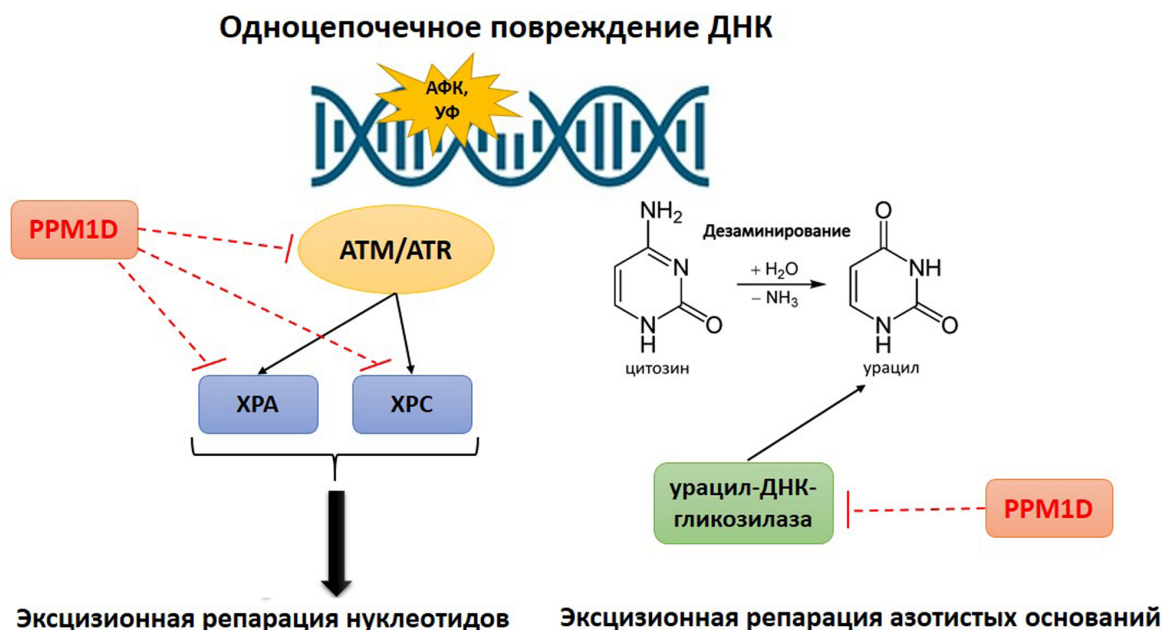
Lee и соавт. [23] выявлено снижение уровня регуляции опухолевого супрессора p53 в нескольких типах раковых клеток (клетки линии HCT116 рака толстой кишки, клетки линии A549 и H460 немелкоклеточного рака лёгких), которое часто сопровождается усилением активности фосфатазы PPM1D и убиквитинлигазы E3. Установлено, что ингибитор циклинзависимой киназы p21<sup>WAF1/CIP1</sup> (англ. cyclin-dependent kinase inhibitor) способствует связыванию p53 и убиквитинлигазы, а также снижает стабильность белка p53 через взаимодействие p53 с PPM1D. Более того, p21 сам связывается с PPM1D с образованием тримерного комплекса p53/p21/PPM1D [23].

PPM1D играет важную роль в поддержании опухолевого фенотипа. PPM1D регулирует сигнальный путь PI3K/Akt, который участвует в выживании и поддержании роста опухолевых клеток, контролируя активность белков-супрессоров опухолевого роста, включая p53 [24]. PPM1D способствует пролиферации опухолевых клеток через p21 и mTOR (англ. mechanistic target of rapamycin or mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина у млекопитающих), которые являются нисходящими мишенями p53, а также через NF-κB — положительный транскрипционный регулятор протеинфосфатазы PPM1D [7].

Основные механизмы влияния PPM1D на онкогенез представлены на рисунке 3.

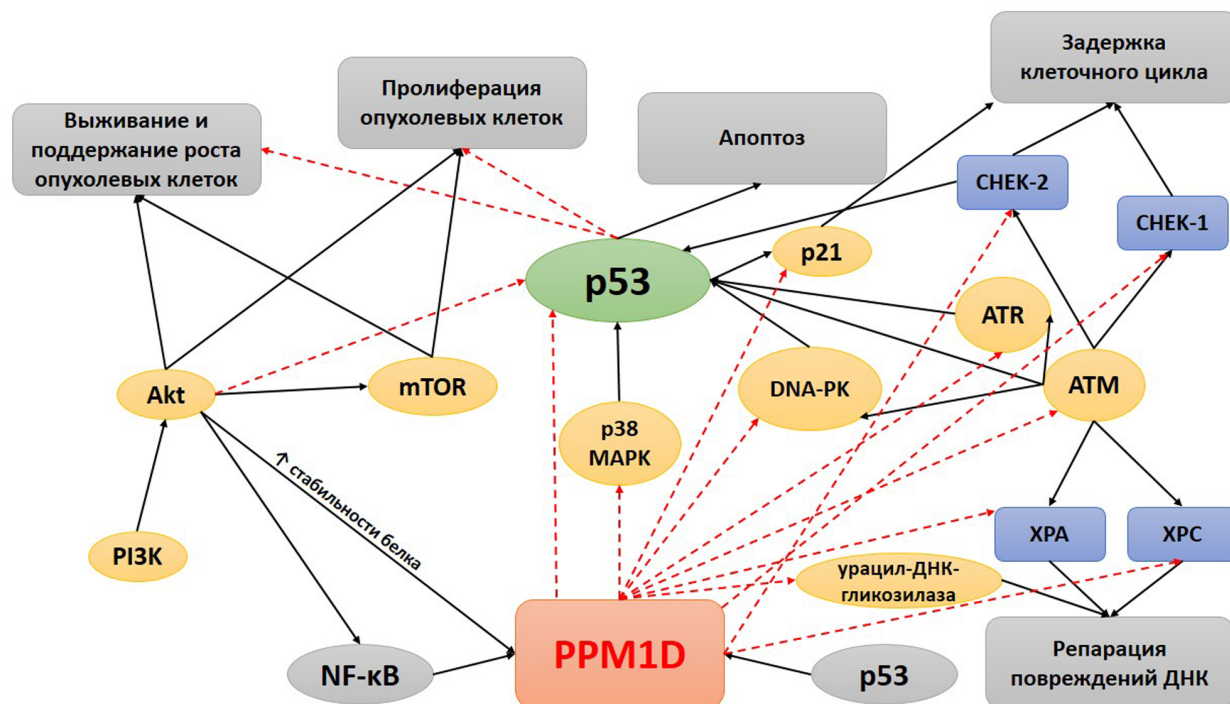
## 2. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Существует взаимосвязь между геном *PPM1D* и раком молочной железы [1]. На примере анализа опухолевого материала 245 пациентов с инвазивным раком молочной железы, прошедших хирургическое вмешательство с последующей



**Рисунок 2.** Роль PPM1D в эксцизионной репарации нуклеотидов и эксцизионной репарации азотистых оснований. Прерывистыми линиями показана инактивация субстратов PPM1D путём дефосфорилирования, АФК – активные формы кислорода, УФ – ультрафиолетовое облучение.





**Рисунок 3.** Роль PPM1D в онкогенезе. Прерывистыми линиями показана инактивация субстратов PPM1D путём дефосфорилирования.

адьювантной химиотерапией на основе антрациклинов, показана сверхэкспрессия и амплификация *PPM1D* в 25% и 6% случаев соответственно [25]. В свою очередь, амплификация *PPM1D* ассоциирована со сверхэкспрессией и многократным увеличением *ERBB2*, кодирующего рецептор эпидермального фактора роста 2 типа HER2 (англ. human epidermal growth factor receptor 2) [25]. Избыточная экспрессия *ERBB2* наблюдается примерно в 20% инвазивного рака молочной железы и при отсутствии специализированной терапии ассоциируется с плохим прогнозом. HER2-позитивный рак молочной железы имеет тенденцию к более агрессивному течению по сравнению с другими типами рака молочной железы и хуже поддается гормональной терапии [26]. Показано, что HER2 способствует раннему метастазированию при раке молочной железы через подавление сигнального пути p38-MK2-Hsp27. На p38 MAPK и сигнальный путь p38-MK2-Hsp27 также действует *PPM1D*. Ингибирование этой фосфатазы приводит к подавлению диссеминации опухолевых клеток как *in vitro*, так и в мышинных моделях HER2-позитивного рака молочной железы [27].

Инактивация фосфатазы PPM1D ингибирует онкогенез молочной железы через активацию сигнальных путей p53 и p16(Ink4a)-p19(Arf) с последующей передачей сигнала митоген-активируемой протеинкиназе p38 MAPK, что подавляет трансформацию *in vitro* фибробластов эмбрионов мыши онкогенами. У мышей, которые несли онкогены вируса опухоли молочной железы мыши (MMTV), управляемые промотором *ERBB2*, *in vivo* деляция PPM1D нарушала канцерогенез в молочной железе. В то же время уменьшение

экспрессии p16 и p19 за счёт индуцированного метилированием сайленсинга генов или инактивации p38 MAPK коррелировало с процессом опухолевого роста [28]. В исследовании, проведённом Inoue и соавт. [8], было выявлено, что экспрессия *PPM1D* при инвазивной протоковой карциноме молочной железы может быть независимой от регуляции p53, а сама опухоль способна к злокачественному росту без мутации p53. Авторы обнаружили, что уровень белка *PPM1D* может регулироваться посредством амплификации *PPM1D* независимо от статуса гена *TP53*. При этом повышение уровня ядерного белка *PPM1D* и понижение уровня внутриклеточного белка-ингибитора циклин-зависимой киназы 1A p21 были ассоциированы с наихудшим прогнозом заболевания и предполагали потерю функции p53 [8].

В когортном исследовании, проведённом Canevari и соавт. [29], было продемонстрировано, что активация генов *B3GNT7*, *PPM1D*, *TNKS2*, *PHB* и *GTSE1* у пациентов с инвазивным протоковым раком молочной железы обуславливает развитие отдалённых метастазов в течение 5 лет после операции [29]. В исследовании с использованием технологии секвенирования нового поколения (NGS) было обнаружено, что мутация гена *PPM1D*, приводит к повышенному риску возникновения двустороннего рака молочной железы. Результаты показали, что у 719 пациенток с раком молочной железы частота мутаций составляла менее 0,3%, но преобладали делеции в 6 экзоне. Эти мутации, которые могли возникнуть на фоне химиотерапии, имеют решающее значение в раннем возникновении опухолей и приводят к 90% случаев наследственного рака молочной железы [30].

### 3. ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Мутации гена *PPM1D* ассоциированы с повышенным риском развития рака яичников [31]. В исследовании Akbari и соавт. [31] было проведено сравнение частоты мутаций *PPM1D* в лейкоцитах 1295 пациентов с раком яичников и 834 человек контрольной группы. Авторы обнаружили усечённую мутацию (мутация, приводящая к синтезу более короткой версии белка) у 20 пациентов по сравнению с 1 женщиной контрольной группы (отношение шансов [ОШ] = 13,07; 95% доверительный интервал [ДИ] = от 1,75 до 97,55;  $p < 0,001$ ). При этом смертность пациентов в течение 12 лет наблюдения в случае мутаций в гене *PPM1D* была выше, чем без неё (ОШ = 2,02; 95% ДИ = 1,21–3,39;  $p = 0,007$ ). Кроме того, трое из 20 женщин с мутацией *PPM1D* в анамнезе имели рак молочной железы (ОШ = 6,69; 95% ДИ = от 1,86 до 24,11;  $p = 0,007$ ) [31]. Это позволило предположить, что мозаичные мутации *PPM1D* увеличивают у женщин риск рака молочной железы и яичников при отсутствии отягощённого семейного анамнеза.

Показано, что у 0,37% (12 из 3236) пациенток с эпителиальным раком яичников присутствовали мозаичные мутации *PPM1D* в ДНК лимфоцитов [32]. Авторы связывают наличие мутаций в гене *PPM1D* именно с проведённой химиотерапией [32]. К аналогичным выводам пришли Swisher и соавт. [6], используя массовое параллельное секвенирование для количественной оценки мутаций в мононуклеарных клетках периферической крови у 686 женщин с первичным ( $n=412$ , из них 326 без химиотерапии и 86, подвергавшихся лечению) и рецидивирующим раком яичников ( $n=274$ ). Мозаичные мутации в *PPM1D* встречались статистически значимо чаще у пациенток, получавших химиотерапию ( $p < 0,001$ ). Наличие мутаций *PPM1D* у пациенток с рецидивирующим раком яичников также было связано с количеством предыдущих схем химиотерапии: у 21 из 138 женщин (15,2%) после 1 схемы против 35 из 130 женщин (26,9%) после 2 схем ( $p = 0,02$ ). Для дальнейшей оценки влияния химиотерапии на наличие или частоту соматических мозаичных мутаций, было проведено глубокое секвенирование пар образцов мононуклеарных клеток, полученных от 13 пациенток при постановке диагноза эпителиального рака яичников и затем при рецидиве. В первом случае исследуемые мутации в *PPM1D* либо не были обнаружены, либо присутствовали в значительно меньшем количестве, чем во втором. Однако необходимо отметить, что у 3 пациенток мутации *PPM1D* наблюдались в высокой доле прочтений (30–37%) при постановке диагноза и не учащались после воздействия химиотерапии [6].

Повышенная экспрессия и амплификация гена *PPM1D* прямо коррелирует с плохим прогнозом при гормонозависимых злокачественных новообразованиях. При обработке клеток карциномы молочной железы человека ZR-75-1 различными концентрациями эстрадиола (E2) (1 нМ, 10 нМ, 100 нМ) в течение 4 ч, 8 ч, 16 ч и 24 ч обнаружено,

что экспрессия *PPM1D* достигла пика через 16 ч (10 нМ E2). Метод иммуопреципитации подтвердил прямое связывание рецептора эстрогена (ER)  $\alpha$  с промотором *PPM1D* [33].

Белковый продукт гена *PPM1D* — магний-зависимая протеинфосфатаза 1-дельта — играет важную роль в повышении устойчивости клеток рака яичников и шейки матки к лекарственной терапии. Резистентность к цисплатину ассоциирована с активацией онкогенной серин/треониновой киназы Akt, которая регулирует уровень белка *PPM1D* и увеличивает его содержание в химиорефрактерных клетках. Далее *PPM1D* инактивирует белок p53 через его дефосфорилирование (Ser 15), что значительно снижает его проапоптотическую активность [34].

В то же время было выявлено, что белок *PPM1D* независимым от p53 сигнальным путём подавляет инвазию, миграцию, эпителиально-мезенхимальный переход и метастазирование при серозной карциноме яичника посредством негативной регуляции протеинкиназы p-ATM (англ. phosphorylated ATM — ataxia telangiectasia mutated, мутантный при атаксии-телеангиэктазии фосфорилированный белок), p-Akt (англ. phosphorylated Akt, фосфорилированная протеинкиназа B) и белок цинковых пальцев Snail (англ. zinc finger protein) [35].

В исследовании Jiao и соавт. [36] было обнаружено, что *PPM1D* активно синтезируется в тканях и клеточных линиях рака предстательной железы (РПЖ). Уровень *PPM1D* в тканях РПЖ, полученных после радикальной простатэктомии, была значительно выше, чем в ткани доброкачественной гиперплазии простаты. Кроме того, синтез *PPM1D* прямо коррелировал со шкалой Глисона ( $p = 0,022$ ), стадией T ( $p = 0,015$ ) и наличием метастазов в лимфатических узлах ( $p = 0,016$ ) [36]. Наличие повышенной экспрессии *PPM1D* ассоциировано с высоким риском рецидива и низкой выживаемостью [36].

Выявлена ассоциация мутаций в гене *PPM1D* с РПЖ [37]. При оценке их распространенности в лейкоцитах путём секвенирования кодирующей области экзона 6 у 462 пациентов с ранним и/или семейным/наследственным РПЖ обнаружены укороченные генетические варианты *PPM1D* и несинонимичные мутации в зародышевых клетках [37]. При этом у трёх пациентов был выявлен один и тот же миссенс-вариант (с.1607G>A, p.Arg536Lys), который отсутствовал у мужчин из контрольной группы [37]. Изучены наследственные мутации и их связь с клиническими особенностями и ответом на лечение у пациентов с РПЖ с ранним началом. У 22 пациентов были подтверждены 62 зародышевые мутации в 45 генах, одним из которых являлся *PPM1D* [13]. Частота встречаемости составляла 8,3% (2/24) [13].

### 4. РАК ПИЩЕВОДА, ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА

Доказано, что ген *PPM1D* участвует в развитии и прогрессировании широкого спектра новообразований, в том числе опухолей желудочно-кишечного тракта [10, 38]. Сверхэкспрессия *PPM1D* связана с плохим

прогнозом при плоскоклеточном раке пищевода [10]. Иммуногистохимическое исследование, проведённое у 101 пациента с этим заболеванием, показало, что повышенное образование белка PPM1D в опухолевых тканях приходится на 70 случаев из 101 (69,3%). Кроме того, уровень PPM1D напрямую связан со стадией TNM (международная классификация стадий злокачественных новообразований: T — размеры и распространённость первичной опухоли, N — вовлечённость лимфоузлов, M — наличие метастазов), дифференцировкой опухоли и наличием метастазов в лимфатические узлы ( $p<0,01$ ), но не была связана с полом и возрастом пациентов. Примечательно, что экспрессия PPM1D у пациентов с метастатическим плоскоклеточным раком пищевода была заметно выше, чем у пациентов с неметастатической формой ( $p<0,01$ ). Данные последующего наблюдения показали, что 5-летняя выживаемость пациентов с сверхэкспрессией PPM1D в опухолях составляет менее 20% [10]. Курение и употребление алкоголя являются предрасполагающими факторами для мутации гена PPM1D. Кроме того, количество мутаций этого гена увеличивается с возрастом: люди старше 76 лет более склонны к развитию рака пищевода [38].

Данные иммуногистохимического анализа, проведённого у 800 пациентов с раком желудка до химиотерапии, свидетельствуют о том, что уровень PPM1D был значительно выше в опухолевых клетках, чем в прилегающей нормальной ткани (48% против 9,5%;  $p<0,001$ ). Установлена прямая сопряжённость избыточного синтеза PPM1D с метастазами в лимфатические узлы, отдалёнными метастазами и сосудистой инвазией. У пациентов со сверхэкспрессией PPM1D 5-летняя выживаемость была существенно ниже по сравнению с группой пациентов без экспрессии PPM1D (41% против 72%;  $p=0,0012$ ). Полученные результаты позволяют рассматривать сверхэкспрессию PPM1D в качестве индикатора неблагоприятного прогноза у пациентов с раком желудка [39]. Была продемонстрирована взаимосвязь между образованием PPM1D и размером опухоли ( $p=0,0497$ ), а также с процессом дефосфорилирования CHEK2 ( $p=0,0213$ ) — серин-треониновой киназы, которая участвует в репарации ДНК. Активация PPM1D на уровне белка была обнаружена в клетках рака желудка MKN-74 под действием ионизирующего излучения. В этом случае был нарушен механизм регуляции клеточного цикла вследствие ингибирования CHEK2. Однако, ингибитор протеасом Z-Leu-Leu-Leu (ZLLL) эффективно повышал уровень PPM1D как в присутствии, так и в отсутствие ионизирующего излучения, что позволило сделать вывод о посттранскрипционной модуляции экспрессии белка PPM1D [40].

Увеличение экспрессии мРНК и белка PPM1D также ассоциировано с развитием рака кишечника [41]. Показано, что уровень PPM1D значительно выше в тканях колоректального рака (85% (102/120)) по сравнению с нормальными окружающими тканями (30% (36/120)) ( $p<0,05$ ). Аналогичная тенденция

наблюдалась и в случае экспрессии мРНК PPM1D ( $1,113\pm0,018$  против  $0,658\pm0,036$  соответственно,  $p<0,05$ ). Уровень белка PPM1D не взаимосвязан ни с возрастом, ни с полом или местом опухоли, однако ассоциирован с метастазами в лимфатические узлы, стадией рака по Дьюксу и метастазами в печени [41].

В исследовании *in vitro* показано, что в клетках колоректального рака HCT15 сверхэкспрессия PPM1D приводила к подавлению работы CHEK2 в фазе клеточного цикла G2/M при повреждении ДНК и способствовала злокачественному прогрессированию рака [42]. В работе Bai и соавт. [7] выявлено, что транскрипционный фактор NF-κB служил положительным регулятором образования мРНК PPM1D в клетках колоректального рака. В свою очередь, PPM1D способствовал пролиферации клеток колоректального рака через белки p21 и mTOR, которые являются нижестоящими мишенями p53 [7]. В исследовании Wang и соавт. [43] показан другой путь влияния PPM1D на пролиферацию и миграцию клеток колоректального рака. Обнаружено, что этот белок может взаимодействовать с KPNA2 (англ. karyopherin subunit alpha 2, субъединица кариоферина альфа 2), возможно, p53-зависимым образом, через сигнальный путь AKT/GSK-3β [43].

## 5. РАК ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Увеличение экспрессии мРНК PPM1D служит прогностическим маркером гепатоцеллюлярной карциномы [44]. Уровень мРНК и белка PPM1D был статистически значимо выше в опухолевой ткани по сравнению с нормальной. При этом экспрессия PPM1D при гепатоцеллюлярной карциноме взаимосвязана с семейным анамнезом, размером опухоли, уровнем альфа-фетопroteина (α-FP) и стадией рака. Трёхлетняя выживаемость пациентов с высокой экспрессией мРНК PPM1D составляет 0%, тогда как у пациентов с низкой экспрессией близка к 40% [44]. Эти результаты позволяют предположить, что высокая экспрессия мРНК PPM1D связана с плохим клиническим прогнозом [45]. Такая закономерность была подтверждена в исследовании Yu и соавт. [12]. Кроме того, авторами было обнаружено, что высокая экспрессия мРНК PPM1D сопряжена с инфильтрацией опухолевых клеток моноцитами, опухолеассоциированными M1- и M2-макрофагами, дендритными клетками, Т-хелперами и регуляторными Т-лимфоцитами [12].

Ген PPM1D и его белковый продукт также играют роль в развитии и патогенезе рака поджелудочной железы [45]. PPM1D сверхэкспрессируется в тканях и клеточных линиях рака поджелудочной железы человека MIA PaCa-2 и PANC-1, при этом количество белка напрямую сопряжено с ростом опухоли и метастазированием. PPM1D способствует миграции и инвазии опухолевых клеток через активацию сигнального пути Wnt/β-катенин и подавление стимулирующего апоптоз белка 2 p53 (ASPP2, англ. apoptosis-stimulating of p53 protein 2), что приводит к снижению уровня ASPP2

в тканях рака поджелудочной железы. Кроме того, PPM1D подавляет апоптоз клеток опухоли посредством ингибирования пути p38 MAPK/p53 вследствие дефосфорилирования p38 MAPK. Показано, что PPM1D способствует росту злокачественной опухоли поджелудочной железы *in vivo* [45].

## 6. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ

Сверхэкспрессия гена PPM1D ассоциирована с большинством гемобластозов [9, 46, 47]. В исследовании Silver и соавт. [9] у 2728 человек были обнаружены 77 специфических мутаций, характерных для гематологических опухолей. Среди них мутации PPM1D были ассоциированы с миелодиспластическим синдромом, лейкозами и лимфомой [9].

Преобладающая их часть, выявленная в образцах крови и костного мозга пациентов с гемобластомами, расположена в экзоне 6. Примечательно, что мутации возникают в результате лечения опухоли, включая препараты платины, ингибиторы топоизомеразы I и II и лучевую терапию [46]. Обнаружено, что миелодиспластический синдром связан с гиперэкспрессией PPM1D, а также с мутациями в PPM1D и TP53, возникающими после химиотерапии [47]. Показано, что мутации в гене PPM1D присутствовали у 20% пациентов с острым миелобластным лейкозом, а также миелодиспластическим синдромом, развившимся после терапии алкилирующими агентами [4]. Клеточные линии со сверхэкспрессией PPM1D размножаются и вытесняют нормальные клетки после воздействия цитотоксических агентов, повреждающих ДНК. Этот эффект опосредован преимущественно повышенной устойчивостью к апоптозу. Более того, гетерозиготные гемопоэтические клетки с мутантным PPM1D превосходили свои аналоги дикого типа *in vivo* после воздействия цисплатина и доксорубина [4].

Выявлено, что экспрессия PPM1D увеличивается в клеточной линии промиелоцитарного лейкоза человека HL-60 при индукции дифференцировки в нейтрофилы [48]. Ингибитор PPM1D может повысить долю HL-60, трансформирующихся в нейтрофилы, а также задерживать клетки в фазе клеточного цикла G1. Эти результаты позволяют предположить, что PPM1D может быть потенциальной терапевтической мишенью при заболеваниях, связанных с нарушением кроветворения [48].

Трансгенные мыши со сверхэкспрессией PPM1D имели опухоли фенотипически и генетически сходные с опухолями у мышей с дисфункциональным белком p53 [3]. Т-лимфобластная лимфома была наиболее частым вариантом злокачественной опухоли, наблюдавшейся у животных (55%), далее по частоте встречаемости следовали аденокарциномы (24%), лейкозы (12%) и другие солидные новообразования, включая нейробластома [3]. Развитие Т-клеточных лимфом у мышей

со сверхэкспрессией PPM1D было ассоциировано с делецией гена-супрессора опухолевого роста *Pten* (кодирует фермент протеинтирозинфосфатазу PTEN) и нарушением функции белка p53. Кроме того, у PPM1D-трансгенных мышей часто выявлялись мутации гена трансмембранного рецепторного белка человека Notch1 [3], которые периодически наблюдаются при Т-клеточной острой лимфобластной лимфоме [3]. Показано, что усеченный вариант гена PPM1D снижает самообновление гемопоэтических стволовых клеток и способствует развитию агрессивного острого миелобластного лейкоза после воздействия ионизирующей радиации [49].

## 7. ДРУГИЕ ВИДЫ ОПУХОЛЕЙ

Ген PPM1D играет важную роль в развитии и прогрессировании немелкоклеточного рака лёгких [51]. Анализ выживаемости Каплана-Мейера и модели пропорциональных рисков (регрессии Кокса) показали, что экспрессия мРНК PPM1D была значимо повышена в ткани опухоли по сравнению со здоровыми тканями ( $p < 0,001$ ) и взаимосвязана со степенью злокачественности ( $p = 0,006$ ), размером ( $p = 0,017$ ), клинической стадией ( $p = 0,001$ ) и метастазами в лимфатические узлы ( $p = 0,002$ ). Сверхэкспрессия PPM1D ассоциирована с плохим прогнозом у пациентов с немелкоклеточным раком лёгких ( $p < 0,001$ ) [50]. Также выявлено наличие белка PPM1D в тканях немелкоклеточного рака лёгких в 63,3% (38/60) и его отсутствие в нормальной ткани лёгких (0/20;  $p < 0,01$ ). Кроме того, повышенное образование PPM1D было взаимосвязано с размером и дифференцировкой опухоли ( $p = 0,008$  и  $p = 0,03$  соответственно). Выявлена обратная корреляция экспрессии PPM1D с уровнем экспрессии p38MAPK, p53 и p16 ( $r = -0,284$ ,  $-0,352$  и  $-0,348$  соответственно), контролирующих апоптоз и клеточный цикл [51]. Ещё одним сигнальным путём, участвующим в развитии немелкоклеточного рака лёгких является каскад Wip1-p38-MK2-HSP27 [52].

В 113 образцах тканей щитовидной железы детей (30 доброкачественных новообразований и 83 злокачественных) с помощью секвенирования были идентифицированы мутации в различных генах, включая PPM1D [53]. Сверхэкспрессия PPM1D была подтверждена в клинических образцах тканей папиллярной карциномы щитовидной железы [11]. Нокдаун PPM1D в клеточных линиях рака щитовидной железы подавлял пролиферацию, миграцию и инвазию, но способствовал апоптозу клеток [11]. Уровни белков фосфорилированной митоген-активируемой протеинкиназы p38 (MAPK), p53 и Wch увеличены в клетках с нокдауном PPM1D, в то время как ингибирование фосфорилирования p38 восстанавливало миграцию, пролиферацию и апоптоз клеток. Таким образом, белок PPM1D участвует в регуляции сигнального пути p38 MAPK и p53, способствуя прогрессированию рака щитовидной железы [11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амплификация, сверхэкспрессия или мутации гена *PPM1D* могут стимулировать неконтролируемый клеточный рост, тем самым приводя к озлокачествлению опухоли. Ген *PPM1D* является привлекательной терапевтической мишенью, учитывая его распространенность во многих видах рака и онкогенный потенциал. Скрининг пациентов и обнаружение мутаций *PPM1D* может быть актуальным у онкологических больных до планирования цитостатического лечения и, возможно, иметь значение в выборе новых таргетных агентов.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Deng W., Li J., Dorrah K., Jimenez-Tapia D., Arriaga B., Hao Q., Cao W., Gao Z., Vadgama J., Wu Y. (2020) The role of PPM1D in cancer and advances in studies of its inhibitors. *Biomed. Pharmacother.*, **125**, 109956. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109956
- Nahia R., Castellino R.C. (2021) Phosphatase magnesium-dependent 18 (PPM1D), serine/threonine protein phosphatase and novel pharmacological target in cancer. *Biochem. Pharmacol.*, **184**, 114362. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114362
- Milosevic J., Fransson S., Gulyas M., Olsen T.K., Gallo-Oller G., Treis D., Elfman L.H.M., Wilhelm M., Martinsson T., Baryawno N., Kogner P., Johnsen J.I. (2021) High expression of PPM1D induces tumors phenotypically similar to TP53 loss-of-function mutations in mice. *Cancers*, **21**(13), 5493. DOI: 10.3390/cancers13215493
- Hsu J.I., Dayaram T., Tovy A., de Braekeleer E., Jeong M., Wang F., Zhang J., Heffernan T.P., Gera S., Kovacs J.J., Marszalek J.R., Bristow C., Yan Y., Garcia-Manero G., Kantarjian H., Vassiliou G., Futreal P.A., Donehower L.A., Takahashi K., Goodell M.A. (2018) PPM1D mutations drive clonal hematopoiesis in response to cytotoxic chemotherapy. *Cell Stem Cell*, **23**(5), 700–713.e6. DOI: 10.1016/j.stem.2018.10.004
- Fiscella M., Zhang H., Fan S., Sakaguchi K., Shen S., Mercer W.E., Vande Woude G.F., O'Connor P.M., Appella E. (1997) Wip1, a novel human protein phosphatase that is induced in response to ionizing radiation in a p53-dependent manner. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**(12), 6048–6053. DOI: 10.1073/pnas.94.12.6048
- Swisher E.M., Harrell M.I., Norquist B.M., Walsh T., Brady M., Lee M., Hershberg R., Kalli K.R., Lankes H., Konnick E.Q., Pritchard C.C., Monk B.J., Chan J.K., Burger R., Kaufmann S.H., Birrer M.J. (2016) Somatic mosaic mutations in PPM1D and TP53 in the blood of women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncology*, **3**(2), 370–372. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.6053
- Bai F., Zhou H., Fu Z., Xie J., Hu Y., Nie S. (2018) NF-κB-induced WIP1 expression promotes colorectal cancer cell proliferation through mTOR signaling. *Biomed. Pharmacother.*, **99**, 402–410. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.01.075
- Inoue Y., Yamashita N., Kitao H., Tanaka K., Saeki H., Oki E., Oda Y., Tokunaga E., Maehara Y. (2018) Clinical significance of the wild type p53-induced phosphatase 1 expression in invasive breast cancer. *Clin. Breast Cancer*, **18**(4), e643–e650. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.11.008
- Silver A.J., Jaiswal S. (2019) Clonal hematopoiesis: Pre-cancer PLUS. *Adv. Cancer Res.*, **141**, 85–128. DOI: 10.1016/bs.acr.2018.12.003
- Li K., Liu Y., Xu S., Wang J. (2020) PPM1D functions as oncogene and is associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Pathol. Oncol. Res.*, **26**(1), 387–395. DOI: 10.1007/s12253-018-0518-1
- Lu Z.W., Wen D., Wei W.J., Han L.T., Xiang J., Wang Y.L., Wang Y., Liao T., Ji Q.H. (2020) Silencing of PPM1D inhibits cell proliferation and invasion through the p38 MAPK and p53 signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Oncol. Rep.*, **43**(3), 783–794. DOI: 10.3892/or.2020.7458
- Yu Z., Song Y., Cai M., Jiang B., Zhang Z., Wang L., Jiang Y., Zou L., Liu X., Yu N., Mao X., Peng C., Liu S. (2021) PPM1D is a potential prognostic biomarker and correlates with immune cell infiltration in hepatocellular carcinoma. *Aging (Albany NY)*, **17**(13), 21294–21308. DOI: 10.18632/aging.203459
- Tang T., Tan X., Wang Z., Wang S., Wang Y., Xu J., Wei X., Zhang D., Liu Q., Jiang J. (2021) Germline mutations in patients with early-onset prostate cancer. *Front. Oncol.*, **12**, 826778. DOI: 10.3389/fonc.2022.826778
- Zhang L., Hsu J.I., Goodell M.A. (2022) PPM1D in solid and hematologic malignancies: friend and foe? *Mol. Cancer Res.*, **20**(9), 1365–1378. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-21-1018
- Gräf J.F., Mikicic I., Ping X., Scalera C., Mayr K., Stelzl L.S., Beli P., Wagner S.A. (2022) Substrate spectrum of PPM1D in the cellular response to DNA double-strand breaks. *iScience*, **25**(9), 104892. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104892
- Nguyen T.A., Slattery S.D., Moon S.H., Darlington Y.F., Lu X., Donehower L.A. (2010) The oncogenic phosphatase WIP1 negatively regulates nucleotide excision repair. *DNA Repair*, **9**(7), 813–823. DOI: 10.1016/j.dnarep.2010.04.005
- Lu X., Bocangel D., Nannenga B., Yamaguchi H., Appella E., Donehower L.A. (2004) The p53-induced oncogenic phosphatase PPM1D interacts with uracil DNA glycosylase and suppresses base excision repair. *Mol. Cell*, **15**(4), 621–634. DOI: 10.1016/j.molcel.2004.08.007
- Loughery J., Cox M., Smith L.M., Meek D.W. (2014) Critical role for p53-serine 15 phosphorylation in stimulating transactivation at p53-responsive promoters. *Nucleic Acids Res.*, **42**(12), 7666–7680. DOI: 10.1093/nar/gku501
- Lu X., Nannenga B., Donehower L.A. (2005) PPM1D dephosphorylates Chk1 and p53 and abrogates cell cycle checkpoints. *Genes Dev.*, **19**(10), 1162–1174. DOI: 10.1101/gad.1291305



20. Yoda A., Toyoshima K., Watanabe Y., Onishi N., Hazaka Y., Tsukuda Y., Tsukada J., Kondo T., Tanaka Y., Minami Y. (2008) Arsenic trioxide augments Chk2/p53-mediated apoptosis by inhibiting oncogenic Wip1 phosphatase. *J. Biol. Chem.*, **283**(27), 18969–18979. DOI: 10.1074/jbc.M800560200
21. Li B., Hu J., He D., Chen Q., Liu S., Zhu X., Yu M. (2020) PPM1D knockdown suppresses cell proliferation, promotes cell apoptosis, and activates p38 MAPK/p53 signaling pathway in acute myeloid leukemia. *Technol. Cancer Res. Treat.*, **19**, 1533033820942312. DOI: 10.1177/1533033820942312
22. Lu X., Ma O., Nguyen T.A., Jones S.N., Oren M., Donehower L.A. (2007) The Wip1 phosphatase acts as a gatekeeper in the p53-Mdm2 autoregulatory loop. *Cancer Cell*, **12**(4), 342–354. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.08.033
23. Lee J., Kim J., Kim E.M., Kim U., Kang A.R., Park J.K., Um H.D. (2021) p21<sup>WAF1/CIP1</sup> promotes p53 protein degradation by facilitating p53-Wip1 and p53-Mdm2 interaction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **543**, 23–28. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.01.074
24. Ali A.Y., Farrand L., Kim J.Y., Byun S., Suh J.Y., Lee H.J., Tsang B.K. (2012) Molecular determinants of ovarian cancer chemoresistance: new insights into an old conundrum. *Ann. NY Acad. Sci.*, **1271**(1), 58–67. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06734.x
25. Lambros M.B., Natrajan R., Geyer F.C., Lopez-Garcia M.A., Dedes K.J., Savage K., Lacroix-Triki M., Jones R.L., Lord C.J., Linardopoulos S., Ashworth A., Reis-Filho J.S. (2010) PPM1D gene amplification and overexpression in breast cancer: a qRT-PCR and chromogenic *in situ* hybridization study. *Modern Pathology*, **23**(10), 1334–1345. DOI: 10.1038/modpathol.2010.121
26. He L., Lv S., Ma X., Jiang S., Zhou F., Zhang Y., Yu R., Zhao Y. (2022) ErbB2 promotes breast cancer metastatic potential via HSF1/LDHA axis-mediated glycolysis. *Med. Oncol.*, **39**(4), 45. DOI: 10.1007/s12032-021-01641-4
27. Wang J., Wang G., Cheng D., Huang S., Chang A., Tan X., Wang Q., Zhao S., Wu D., Liu A.T., Yang S., Xiang R., Sun P. (2020) Her2 promotes early dissemination of breast cancer by suppressing the p38-MK2-Hsp27 pathway that is targetable by Wip1 inhibition. *Oncogene*, **39**(40), 6313–6326. DOI: 10.1038/s41388-020-01437-2
28. Bulavin D.V., Phillips C., Nannenga B., Timofeev O., Donehower L.A., Anderson C.W., Appella E., Fornace A.J. Jr. (2004) Inactivation of the Wip1 phosphatase inhibits mammary tumorigenesis through p38 MAPK-mediated activation of the p16(Ink4a)-p19(Arf) pathway. *Nat. Genet.*, **36**(4), 343–350. DOI: 10.1038/ng1317
29. Canevari R.A., Marchi F.A., Domingues M.A., de Andrade V.P., Caldeira J.R., Verjovski-Almeida S., Rogatto S.R., Reis E.M. (2016) Identification of novel biomarkers associated with poor patient outcomes in invasive breast carcinoma. *Tumor Biol.*, **37**(10), 13855–13870. DOI: 10.1007/s13277-016-5133-8
30. Mahdavi M., Nassiri M., Kooshyar M.M., Vakili-Azghandi M., Avan A., Sandry R., Pillai S., Lam A.K., Gopalan V. (2019) Hereditary breast cancer: genetic penetrance and current status with BRCA. *J. Cell. Physiol.*, **234**(5), 5741–5750. DOI: 10.1002/jcp.27464
31. Akbari M.R., Lepage P., Rosen B., McLaughlin J., Risch H., Minden M., Narod S.A. (2014) PPM1D mutations in circulating white blood cells and the risk for ovarian cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **106**(1), djt323. DOI: 10.1093/jnci/djt323
32. Pharoah P.D.P., Song H., Dicks E., Intermaggio M.P., Harrington P., Baynes C., Alsop K., Bogdanova N., Cicek M.S., Cunningham J.M., Fridley B.L., Gentry-Maharaj A., Hillemanns P., Lele S., Lester J., McGuire V., Moysich K.B., Poblete S., Sieh W., Sucheston-Campbell L., Widschwendter M., Whittemore A.S., Dork T., Menon U., Odunsi K., Goode E.L., Karlan B.Y., Bowtell D.D., Gayther S.A., Ramus S.J. (2016) PPM1D mosaic truncating variants in ovarian cancer cases may be treatment-related somatic mutations. *J. Natl. Cancer Inst.*, **108**(3), djv347. DOI: 10.1093/jnci/djv347
33. Han H.-S., Yu E., Song J.-Y., Park J.-Y., Jang S.J., Choi J. (2009) The estrogen receptor alpha pathway induces oncogenic Wip1 phosphatase gene expression. *Mol. Cancer Res.*, **7**(5), 713–723. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-08-0247
34. Ali A.Y., Kim J.Y., Pelletier J.-F., Vanderhyden B.C., Bachvarov D.R., Tsang B.K. (2015) Akt confers cisplatin chemoresistance in human gynecological carcinoma cells by modulating PPM1D stability. *Mol. Carcinog.*, **54**(11), 1301–1314. DOI: 10.1002/mc.22205
35. Yin S., Wang P., Yang L., Liu Y., Wang Y., Liu M., Qi Z., Meng J., Shi T.Y., Yang G., Zang R. (2016) Wip1 suppresses ovarian cancer metastasis through the ATM/AKT/Snail mediated signaling. *Oncotarget*, **20**(7), 29359–29370. DOI: 10.18632/oncotarget.8833
36. Jiao L., Shen D., Liu G., Jia J., Geng J., Wang H., Sun Y. (2014) PPM1D as a novel biomarker for prostate cancer after radical prostatectomy. *Anticancer Res.*, **34**(6), 2919–2925.
37. Cardoso M., Paulo P., Maia S., Teixeira M.R. (2016) Truncating and missense PPM1D mutations in early-onset and/or familial/hereditary prostate cancer patients. *Genes Chromosomes Cancer*, **55**(12), 954–961. DOI: 10.1002/gcc.22393
38. Yokoyama A., Kakiuchi N., Yoshizato T., Nannya Y., Suzuki H., Takeuchi Y., Shiozawa Y., Sato Y., Aoki K., Kim S.K., Fujii Y., Yoshida K., Kataoka K., Nakagawa M.M., Inoue Y., Hirano T., Shiraishi Y., Chiba K., Tanaka H., Sanada M., Nishikawa Y., Amanuma Y., Ohashi S., Aoyama I., Horimatsu T., Miyamoto S., Tsunoda S., Sakai Y., Narahara M., Brown J.B., Sato Y., Sawada G., Mimori K., Minamiguchi S., Haga H., Seno H., Miyano S., Makishima H., Muto M., Ogawa S. (2019) Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers. *Nature*, **565**(7739), 312–317. DOI: 10.1038/s41586-018-0811-x
39. Ma D., Zhang C.-J., Chen Z.-L., Yang H. (2014) Prognostic value of PPM1D in 800 gastric cancer patients. *Mol. Med. Rep.*, **10**(1), 191–194. DOI: 10.3892/mmr.2014.2165
40. Fuku T., Semba S., Yutori H., Yokozaki H. (2007) Increased wild-type p53-induced phosphatase 1 (Wip1 or PPM1D) expression correlated with downregulation of checkpoint kinase 2 in human gastric carcinoma. *Pathology Int.*, **57**(9), 566–571. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2007.02140.x
41. Li Z.-T., Zhang L., Gao X.-Z., Jiang X.-H., Sun L.-Q. (2013) Expression and significance of the Wip1 proto-oncogene in colorectal cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, **14**(3), 1975–1979. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.3.1975
42. Oliva-Trastoy M., Berthonaud V., Chevalier A., Ducrot C., Marsolier-Kergoat M.C., Mann C., Leteurtre F. (2007) The Wip1 phosphatase (PPM1D) antagonizes activation of the Chk2 tumour suppressor kinase. *Oncogene*, **26**(10), 1449–1458. DOI: 10.1038/sj.onc.1209927
43. Wang P., Zhao Y., Liu K., Liu X., Liang J., Zhou H., Wang Z., Zhou Z., Xu N. (2019) Wip1 cooperates with KPNA2 to modulate the cell proliferation and migration of colorectal cancer via a p53-dependent manner. *J. Cell. Biochem.*, **120**(9), 15709–15718. DOI: 10.1002/jcb.28840

44. Li G.B., Zhang X.L., Yuan L., Jiao Q.Q., Liu D.J., Liu J. (2013) Protein phosphatase magnesium-dependent 1δ (PPM1D) mRNA expression is a prognosis marker for hepatocellular carcinoma. *PLOS One*, **8**(3), e60775. DOI: 10.1371/journal.pone.0060775
45. Wu B., Guo B.-M., Kang J., Deng X.-Z., Fan Y.-B., Zhang X.-P., Ai K.-X. (2016) PPM1D exerts its oncogenic properties in human pancreatic cancer through multiple mechanisms. *Apoptosis*, **21**(3), 365–378. DOI: 10.1007/s10495-015-1211-4
46. Coombs C.C., Zehir A., Devlin S.M., Kishtagari A., Syed A., Jonsson P., Hyman D.M., Solit D.B., Robson M.E., Baselga J., Arcila M.E., Ladanyi M., Tallman M.S., Levine R.L., Berger M.F. (2017) Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. *Cell Stem Cell*, **21**(3), 374–382.e4. DOI: 10.1016/j.stem.2017.07.010
47. Xie M., Lu C., Wang J., McLellan M.D., Johnson K.J., Wendt M.C., McMichael J.F., Schmidt H.K., Yellapantula V., Miller C.A., Ozenberger B.A., Welch J.S., Link D.C., Walter M.J., Mardis E.R., Dpersio J.F., Chen F., Wilson R.K., Ley T.J., Ding L. (2014) Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat. Med.*, **20**(12), 1472–1478. DOI: 10.1038/nm.3733
48. Kamada R., Kudoh F., Yoshimura F., Tanino K., Sakaguchi K. (2017) Inhibition of Ser/Thr phosphatase PPM1D induces neutrophil differentiation in HL-60 cells. *J. Biochemistry*, **162**(4), 303–308. DOI: 10.1093/jb/mvx032
49. Burocziova M., Danek P., Oravetzova A., Chalupova Z., Alberich-Jorda M., Macurek L. (2023) Ppm1d truncating mutations promote the development of genotoxic stress-induced AML. *Leukemia*, **37**(11), 2209–2220. DOI: 10.1038/s41375-023-02030-8
50. Yang H., Gao X.-Y., Li P., Jiang T.-S. (2015) PPM1D overexpression predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Tumor Biol.*, **36**(3), 2179–2184. DOI: 10.1007/s13277-014-2828-6
51. Yang S., Dong S., Qu X., Zhong X., Zhang Q. (2017) Clinical significance of Wip1 overexpression and its association with the p38MAPK/p53/p16 pathway in NSCLC. *Mol. Med. Rep.*, **15**(2), 719–723. DOI: 10.3892/mmr.2016.6032
52. Deng K., Liu L., Tan X., Zhang Z., Li J., Ou Y., Wang X., Yang S., Xiang R., Sun P. (2020) WIP1 promotes cancer stem cell properties by inhibiting p38 MAPK in NSCLC. *Signal Transduct. Target. Ther.*, **5**(1), 36. DOI: 10.1038/s41392-020-0126-x
53. Pekova B., Dvorakova S., Sykorova V., Vacinova G., Vaclavikova E., Moravcova J., Katra R., Vlcek P., Sykorova P., Kodetova D., Vcelak J., Bendlova B. (2019) Somatic genetic alterations in a large cohort of pediatric thyroid nodules. *Endocrine Connections*, **8**(6), 796–805.

Поступила в редакцию: 10. 07. 2024.  
После доработки: 07. 09. 2024.  
Принята к печати: 19. 09. 2024.

## THE ROLE OF THE *PPM1D* GENE IN TUMOR PATHOGENESIS

*A.S. Kucheryavenko<sup>1</sup>, E.A. Muzyko<sup>1\*</sup>, V.N. Perfilova<sup>1,2</sup>, K.D. Kaplanov<sup>3</sup>, M.Yu. Frolov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University,

1 Pavshih Bortsov sq., Volgograd, 400131 Russia; \*e-mail: muzyko.elena@mail.ru

<sup>2</sup>Volgograd Medical Research Center, 1 Pavshih Bortsov sq., Volgograd, 400131 Russia

<sup>3</sup>Botkin Hospital, 5, 2nd Botkinsky dr., Moscow, 5125284 Russia

The *PPM1D* gene and its protein product (serine-threonine protein phosphatase, PPM1D or Wip1) are involved in regulation of cell's DNA damage response, cell cycle control, and repair. Amplification, overexpression, or mutations of the *PPM1D* gene have a significant impact on cell responses to stress factors and genetic instability as well as impairments of processes of double-strand break repair, nucleotide excision repair, base excision repair, cell cycle, and apoptosis. PPM1D dephosphorylates and thus inactivates p53, proteins that respond to DNA strand integrity damage, cell cycle checkpoint proteins, and apoptotic proteins. This contributes to tumor development, growth, and maintenance of the tumor phenotype. In this review we consider data on the role of the *PPM1D* gene in the formation and maintenance of various oncological processes, including tumors of the mammary glands, ovaries, prostate gland, esophagus, stomach, intestines, liver and pancreas, hemoblastoses, and others.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

**Keywords:** *PPM1D* gene; Mg<sup>2+</sup>/Mn<sup>2+</sup>-dependent protein phosphatase 1D; tumor diseases

**Funding.** The authors declare no external sources of funding.

Received: 10.07.2024; revised: 07.09.2024; accepted: 19.09.2024.