Российский
иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 3, стр. 501-508

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology /
Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 3, pp. 501-508

СВЕРХЭКСПРЕССИЯ *PPM1D* ПРИВОДИТ К ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОМУ ЦИТОКИНОВОМУ ПРОФИЛЮ В ОТВЕТ НА АКТИВАЦИЮ NF-κB В КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА ЧЕЛОВЕКА

Колосова Е.Д.[1, 2], Лисица Д.А.[1], Демидов О.Н.[1, 2], Богданова Д.А.[1, 2]

[1] *АНОО ВО «Научно-технологический университет “Сириус”», пгт Сириус, Краснодарский край, Россия*
[2] *ФГБУН «Институт цитологии» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

Резюме. Протеинфосфатаза PPM1D (Protein phosphatase, Mg^{2+}/Mn^{2+} dependent, 1D) является одним из ключевых регуляторов реакции на стресс, вызванной повреждением ДНК, клеточного цикла и апоптоза. Сверхэкспрессию *PPM1D* обнаруживают в большом количестве типов как солидных (рак легких, рак молочной железы и т.д.), так и гематологических (острый миелоидный лейкоз) злокачественных новообразований, что делает PPM1D важным прогностическим маркером при онкологиях. Особое внимание стоит уделить сверхэкспрессии *PPM1D* в колоректальном раке (КРР), являющемся третьим по распространенности среди всех онкологических заболеваний, потому что данный показатель коррелирует с увеличением размера опухоли, метастазированием, неблагоприятным прогнозом выживаемости и развитием лекарственной устойчивости. При этом лекарственная резистентность может быть связана с тем, что PPM1D напрямую дефосфорилирует p53 и другие компоненты сигнального пути ATM-p53, а также выступает в роли негативного регулятора NF-κB. Вероятно, что сверхэкспрессия *PPM1D* в опухолевых клетках КРР может приводить к снижению синтеза важных провоспалительных цитокинов и развитию иммуносупрессивного окружения опухоли, что может значительно ухудшать исход терапии. На данный момент роль PPM1D в регуляции воспалительного ответа в КРР остается недостаточно изученной. Целью данного исследования является сравнение эффекта химического ингибирования PPM1D путем использования его селективного ингибитора GSK2830371 и генетического нокаута *PPM1D* на линии КРР человека HT-29 в условиях индукции сигнального пути NF-κB при обработке TNF. В данной работе была использована клеточная линия КРР человека HT-29, а также ранее полученные линии HT-29 с нокаутом и с повышенной экспрес-

Адрес для переписки:
Колосова Екатерина Дмитриевна
АНОО ВО «Научно-технологический университет “Сириус”»
354349, Россия, Краснодарский край, пгт Сириус, Олимпийский пр., 1.
Тел.: 8 (921) 856-61-75.
E-mail: kolosova.ed@talantiuspeh.ru

Address for correspondence:
Ekaterina D. Kolosova
Sirius University of Science and Technology
1 Olympic Ave
Sirius settlement, Krasnodar Region
354349 Russian Federation
Phone: +7 (921) 856-61-75.
E-mail: kolosova.ed@talantiuspeh.ru

Образец цитирования:
Е.Д. Колосова, Д.А. Лисица, О.Н. Демидов, Д.А. Богданова «Сверхэкспрессия PPM1D приводит к провоспалительному цитокиновому профилю в ответ на активацию NF-κB в клеточной линии колоректального рака человека» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 501-508. doi: 10.46235/1028-7221-17190-POI

© Колосова Е.Д. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
E.D. Kolosova, D.A. Lisitsa, O.N. Demidov, D.A. Bogdanova “PPM1D overexpression is associated with proinflammatory cytokine profile in response to NF-κB activation in human colorectal cancer cell line”, Russian Journal of Immunology/ Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 501-508.
doi: 10.46235/1028-7221-17190-POI

© Kolosova E.D. et al., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17190-POI

сией гена *PPM1D*. Клетки культивировали в стандартных условиях. Для проведения экспериментов использовали TNF в концентрации 20 нг/мл и GSK2830371 в концентрации 10 мкМ. Инкубирование клеток с GSK2830371 производили в течение суток и с TNF в течение 12 часов. Измерение продукции цитокинов оценивали при помощи мультиплексной технологии xMAP INTELLIFLEX, а измерение экспрессии генов оценивали методом ПЦР в реальном времени. При мультиплексной оценке уровня секреции цитокинов было обнаружено, что ни инкубация клеток с GSK2830371, ни нокаут *PPM1D* не приводят к изменениям в цитокиновом профиле без стимуляции по сравнению с интактной клеточной линией. В случае стимуляции пути NF-κB с помощью TNF и ингибировании PPM1D также не выявлено значительного увеличения продукции провоспалительных цитокинов и факторов роста. А при оценке клеточной линии HT-29 со сверхэкспрессией *PPM1D* при помощи ПЦР в реальном времени наблюдалось статистически значимое увеличение уровня экспрессии *TNF, IL-8* и *IL-1b* в ответ на обработку TNF по сравнению с линией дикого типа, что не согласуется с данными о негативной регуляции пути NF-κB фосфатазой PPM1D. В результате работы показано, что нокаут гена *PPM1D* существенно не влиял на уровень цитокинов (IL-8, GM-CSF и др.), находящихся под контролем транскрипционного фактора NF-κB в случае индукции TNF, в сравнении с использованием селективного ингибитора GSK2830371. При этом повышенная экспрессия *PPM1D* приводила к увеличению экспрессии генов провоспалительных цитокинов, таких как *IL-8*, *TNF*, *IL-1b*, при индукции пути NF-κB с помощью TNF.

Ключевые слова: колоректальный рак, PPM1D, NF-κB, TNF, IL-8, IL-1b

PPM1D OVEREXPRESSION IS ASSOCIATED WITH PROINFLAMMATORY CYTOKINE PROFILE IN RESPONSE TO NF-κB ACTIVATION IN HUMAN COLORECTAL CANCER CELL LINE

Kolosova E.D.[a, b], Lisitsa D.A.[a], Demidov O.N.[a, b], Bogdanova D.A.[a, b]

[a] *Sirius University of Science and Technology, Sirius settlement, Krasnodar Region, Russian Federation*
[b] *Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation*

Abstract. Protein phosphatase PPM1D (Protein phosphatase, Mg^{2+}/Mn^{2+} dependent, 1D) is one of the key regulators of DNA damage-induced stress response, cell cycle and apoptosis. *PPM1D* overexpression is detected in a large number of both solid (lung cancer, breast cancer, etc.) and hematological (acute myeloid leukemia) malignancies, making PPM1D an important prognostic marker in oncology. Special attention should be paid to *PPM1D* overexpression in colorectal cancer (CRC), the third most common oncological disease since this index correlates with increased tumor size, metastasis, unfavorable survival prognosis, and the development of drug resistance. Drug resistance may be associated with direct dephosphorylation of p53 and other components of the ATM-p53 signaling pathway by PPM1D, also acting as a negative regulator of NF-κB. It is likely that *PPM1D* overexpression in CRC tumor cells may lead to a decreased synthesis of important proinflammatory cytokines and development of an immunosuppressive tumor microenvironment, which may significantly worsen the outcomes of therapy. At present, the role of PPM1D in regulating the inflammatory response in CRC remains insufficiently studied. The aim of this work was to compare the effect of chemical PPM1D inhibition using its selective inhibitor GSK2830371 and genetic knockout of *PPM1D* in the human CRC cell line HT-29 under conditions of the NF-κB signaling pathway induction with TNF treatment. In this study, we used the HT-29 cell line, as well as earlier obtained HT-29 cell line with *PPM1D* gene knockout, and HT-29 cell line with *PPM1D* overexpression. The cell lines were cultured under standard conditions. For experiments, TNF (20 ng/mL) and GSK2830371 (10 μM) were supplied. The cell lines were

incubated with GSK2830371 for 24 hours, and with TNF for 12 hours. Cytokine production was evaluated using xMAP INTELLIFLEX multiplex technology, and gene expression was measured by real-time PCR. Results: The multiplex assay of cytokine secretion levels revealed that, neither incubation of cells with GSK2830371 nor *PPM1D* knockout led to changes in the cytokine profile without stimulation as compared to the intact cell line, and did not cause a significant increase in production of pro-inflammatory cytokines and growth factors after TNF stimulation of the NF-κB pathway. In the case of the NF-κB pathway stimulation with TNF and PPM1D inhibition, we did not detect any significant increase in production of proinflammatory cytokines and growth factors. When evaluating the HT-29 cell line with *PPM1D* overexpression using real-time PCR, a statistically significant increase in *TNF, IL-8,* and *IL-1b* expression was observed in response to TNF treatment compared to the wild-type line. This finding is inconsistent with data on the negative regulation of NF-κB pathway by PPM1D phosphatase. In general, it was shown that *PPM1D* gene knockout didn't significantly affect the level of cytokines (IL-8, GM-CSF, etc.) controlled by NF-κB transcription factor in the case of TNF induction, as compared with effects of a selective inhibitor GSK2830371. Meanwhile, overexpression of *PPM1D* was associated with increased expression of proinflammotory cytokine genes, e.g., *IL-8*, *TNF*, *IL-1b*, upon induction of the NF-κB pathway by TNF.

Keywords: colorectal cancer, PPM1D, NF-kB, TNF, IL-8, IL-1b

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 25-25-20134).

Введение

Протеинфосфатаза PPM1D (Protein phosphatase, Mg^{2+}/Mn^{2+} dependent, 1D) участвует в большом количестве физиологически важных процессов клетки, таких как реакция на стресс, вызванная повреждением ДНК, регуляция клеточного цикла, клеточная гибель и т.д. [8]. На сегодняшний день показано, что PPM1D может выступать в роли протоонкогена [6]. Сверхэкспрессию *PPM1D* обнаруживают при нейробластоме, раке поджелудочной железы, легких, молочной железы, мочевого пузыря и т.д. [6]. Также, *PPM1D* сверхэкспрессируется в 60-80% случаев колоректального рака (КРР) [5, 6, 8]. При этом повышенная экспрессия *PPM1D* положительно коррелирует с размером опухоли и с отдельными метастазами, в том числе в лимфатические узлы [5]. Помимо этого, пациенты с повышенной экспрессией *PPM1D* имеют плохой прогноз выживаемости и резистентность к терапии, что делает *PPM1D* важным прогностическим маркером для КРР [5, 6].

КРР занимает третье место по распространенности среди всех видов рака, кроме того, у порядка 90% пациентов с метастазами наблюдается низкий эффект от противоопухолевой терапии, что связано в основном с приобретенной лекарственной резистентностью [4]. Одну из ключевых ролей в развитии резистентности КРР к применяемым препаратам может играть ген *PPM1D*, так как он способен напрямую дефосфорилировать p53, основной регулятор клеточного цикла и важный компонент пути апоптоза, а также другие белки пути ATM-p53 [3, 7]. Важно отметить, что PPM1D также является негативным регулятором NF-κB [1]. Ингибирование NF-κB через PPM1D происходит как p38-зависимым, так и независимым образом [1]. Вероятно, что сверхэкспрессия *PPM1D* в опухолевых клетках может приводить к снижению синтеза важных провоспалительных цитокинов и развитию иммуносупрессивного окружения опухоли, что может значительно ухудшать исход терапии.

Отдельно стоит отметить перспективный таргетный препарат GSK2830371, который является высокоселективным ингибитором PPM1D, связывающимся с уникальным субдоменом, расположенным рядом с каталитическим сайтом PPM1D [2]. Обработка раковых клеток GSK2830371 увеличивает фосфорилирование субстратов PPM1D и вызывает p53-зависимое ингибирование роста клеток различных типов рака, например, в линиях гемопоэтических опухолевых клеток и в клетках опухоли молочной железы, несущих *TP53* дикого типа [2].

В нашей работе мы оценили цитокиновый профиль клеток КРР человека с нокаутом и со сверхэкспрессией гена *PPM1D* как в интактном состоянии, так и в случае активации пути NF-κB с помощью TNF.

Материалы и методы

Клеточные линии

В экспериментах использовали клеточную линию КРР человека HT-29 (Kerafast, США). Также, в работе были использованы ранее полученные линия HT-29 с нокаутом гена *PPM1D* и линия HT-29 с повышенной экспрессией *PPM1D*.

Клеточные линии культивировали в культуральной среде DMEM (Servicebio, Китай), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (Cytiva, США), 150 мг L-глутамина (Thermo Fisher, США) и 10 мг пенициллина и стрептомицина (Servicebio, Китай). Клетки культивировали в пластиковых фласках с адгезионным покрытием (Eppendorf, Германия) в CO_2-инкубаторе (Binder, Германия) в атмосфере 5% CO_2 и при температуре 37 °C.

Измерение продукции цитокинов

Анализ продукции цитокинов в культуральной среде от клеточных линий проводили с использованием мультиплексной технологии xMAP INTELLIFLEX (Luminex, США) и набора MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (Merck, США) в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем. Для нормализации полученных данных был использован Z-score анализ.

Измерение экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени

Тотальную РНК выделяли из клеток при помощи реагента ExtractRNA (Евроген, Россия) в соответствии со стандартным протоколом производителя. Одноцепочечную комплементарную ДНК (кДНК) получали путем обратной транскрипции 1000 нг РНК с использованием набора RT-PCR MINT (Евроген, Россия). ПЦР в реальном времени проводили с помощью реагента 5X qPCRmix-HS SYBR + LowROX (Евроген, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Данные нормировали на экспрессию гена домашнего хозяйства *GAPDH*. Режим амплификации был одинаков для всех праймеров: 95 °C 5 минут, 40 циклов 95 °C 15 секунд и 60 °C 60 секунд. Каждый образец анализировали в трех технических повторностях. Экспрессию генов анализировали методом $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Последовательности праймеров для гена *GAPDH* (прямой: *GTCTCCTCTGACTTCACCAGCG*, обратный: *ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA*), для гена *TNF* (прямой: *CTCTTCTGCCTGCTGCACTTTG*, обратный: *ATGGGCTACAGGCTTGTCACTC)*, для гена *IL-8* (прямой: *GTTTTTGAAGAGGGCTGAGAATTC*, обратный: *ATGAAGTGTTGAAGTAGATTTGCTTG*) и для гена *IL-1b* (прямой: *AGCTACGAATCTCCGACCAC*, обратный: *CGTTATCCCATGTGTCGAAGAA*).

Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовали программу GraphPad Prism 9.5. Экспериментальные данные анализировали при помощи теста One-way ANOVA. Различия считали достоверными при * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$, ns (non-significant) – нет разницы.

Результаты и обсуждение

Предыдущие исследования показали, что PPM1D является негативным регулятором пути NF-κB и нокаут данного гена приводит к увеличению воспалительного ответа [1]. В рамках нашего исследования мы провели сравнительный анализ химического ингибирования PPM1D посредством селективного ингибитора GSK2830371 и генетического нокаута *PPM1D* на линии КРР человека HT-29 в условиях индукции сигнального пути NF-κB при обработке TNF. По результатам мультиплексного анализа цитокинов было обнаружено, что ни инкубация клеток с GSK2830371, ни нокаут *PPM1D* не приводят к изменениям в цитокиновом профиле без стимуляции по сравнению с интактной клеточной линией (рис. 1А). Предполагалось, что нокаут *PPM1D* или инкубация с GSK2830371 приведет к увеличению секреции TNF-индуцированных воспалительных цитокинов. Однако общая тенденция показывает, что нокаут *PPM1D* и использование химического ингибитора GSK2830371 не приводят к значительному увеличению продукции провоспалительных цитокинов и факторов роста (рис. 1А). Ранее J. Chew и соавт. показали, что нокаут *PPM1D* в клеточной линии HeLa приводит к увеличению экспрессии *TNF* и *IL-8* в ответ на *IL-1* [1]. В данном случае ни нокаут *PPM1D*, ни ингибирование с помощью GSK2830371 не приводили к увеличению секреции IL-8 в ответ на TNF (рис. 1Б).

Показано, что NF-κB является активатором транскрипции в том числе и *PPM1D*, что создает петлю негативной обратной связи, так как PPM1D дефосфорилирует NF-κB (рис. 2А) [1]. При этом опухоли КРР часто сверхэкспрессируют *PPM1D* [5, 6]. Была проведена оценка экспрессии генов провоспалительных цитокинов под контролем транскрипционного фактора NF-κB методом ПЦР в реальном времени на линиях HT-29 дикого типа и со сверхэкспрессией

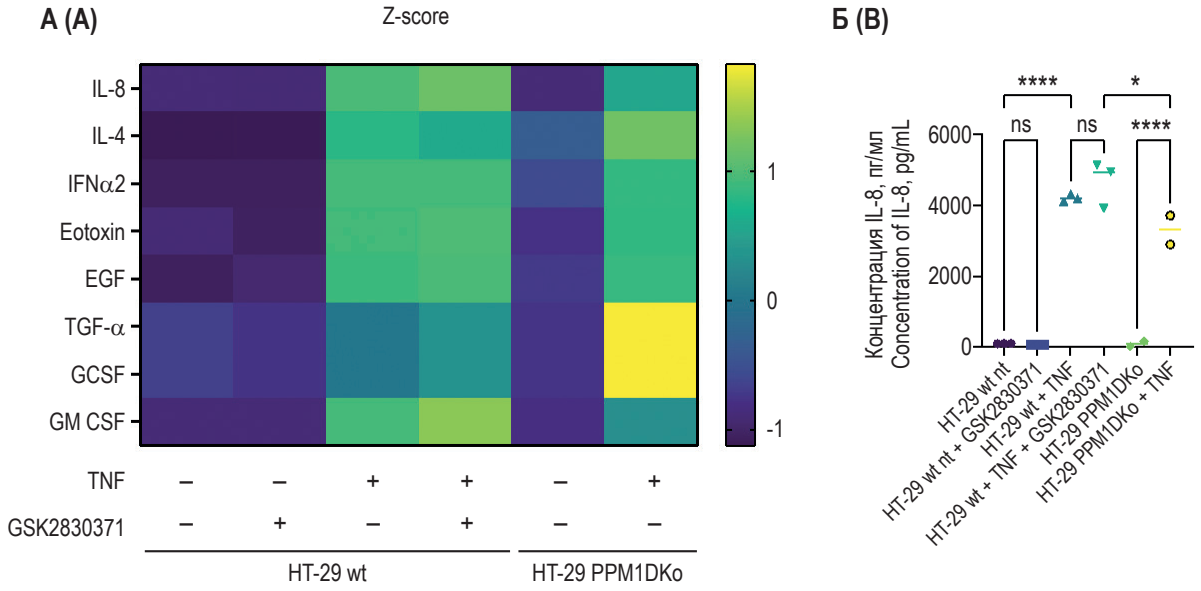

Рисунок 1. Уровень концентрации цитокинов в культуральной среде от клеточных линий HT-29 дикого типа и с нокаутом PPM1D при нормальных условиях, при ингибировании GSK2830371 и при их индукции TNF

Примечание. А – относительная экспрессия различных цитокинов и факторов роста в клеточной линии HT-29 дикого типа (HT-29 wt) при инкубации с TNF (20 нг/мл) и с инкубацией с селективным ингибитором PPM1D GSK2830371 (10 мкМ) и относительная экспрессия различных цитокинов и факторов роста клеточной линии HT-29 с нокаутом гена PPM1D (HT-29 PPM1DKo) при инкубации с TNF (20 нг/мл). Инкубацию с GSK2830371 производили в течение суток. Инкубирование клеток с TNF производили в течение 12 часов. Данные нормализованы и представлены в виде Z-оценок. Б – концентрация цитокина IL-8 (пг/мл). Статистический анализ проведен с помощью One-way ANOVA теста; * – p < 0,05, ** – p < 0,0001, ns (non-significant) – нет разницы.**

Figure 1. Cytokine concentration levels in culture medium from wild-type and PPM1D knockout HT-29 cell lines under normal conditions, upon inhibition with GSK2830371, and upon their induction by TNF

Note. A, relative expression of various cytokines and growth factors in the wild-type HT-29 cell line (HT-29 wt) during incubation with TNF (20 ng/mL) and with the selective PPM1D inhibitor GSK2830371 (10 μM), and relative expression of various cytokines and growth factors in the PPM1D gene knockout HT-29 cell line (HT-29 PPM1DKo) during incubation with TNF (20 ng/mL). Incubation with GSK2830371 was performed for 24 hours. Incubation of cells with TNF was carried out for 12 hours. Data are normalized and presented as Z-scores. B, IL-8 cytokine concentration (pg/mL). Statistical analysis was performed using the One-way ANOVA test; *, p < 0.05, ****, p < 0.0001, ns (non-significant) – no difference.

PPM1D. Данные линии инкубировались с TNF в концентрации 20 нг/мл в течение 3 часов. Было обнаружено, что в клеточной линии HT-29 со сверхэкспрессией происходит значительное увеличение уровня экспрессии таких цитокинов, как *TNF, IL-8* и *IL-1b*, по сравнению с линией HT-29 дикого типа в ответ на обработку TNF (рис. 2Б). Однако это не согласуется с данными о том, что PPM1D является негативным регулятором пути NF-κB [1]. При этом H. Zhong и соавт. показали, что повышение уровня экспрессии *PPM1D* в случае нейровоспаления ретинальных астроцитов наблюдается совместно с увеличением экспрессии мРНК провоспалительных цитокинов (*TNF*, *IL-8*, *IL-6*, *IL-1b*) [9]. Данные литературы противоречивы, и наша работа подчеркивает, что PPM1D может оказывать различное влияние на сигнальный путь NF-κB, что требует дальнейшего изучения. Особенно актуальным это является в опухолевых моделях КРР, где высокий процент пациентов с сверхэкспрессией *PPM1D*. При этом стоит отметить, что такой эффект может быть обусловлен генетической нестабильностью в опухолевых клеточных линиях, где сверхэкспрессия или нокаут одного гена могут приводить к компенсаторным механизмам.

Выводы

В результате работы показано, что нокаут гена *PPM1D* существенно не влиял на уровень цитокинов (IL-8, GM-CSF и др.), находящихся под контролем транскрипционного фактора NF-κB в случае индукции TNF, в сравнении с использованием селективного ингибитора GSK2830371. При этом повышенная экспрессия *PPM1D* приводила

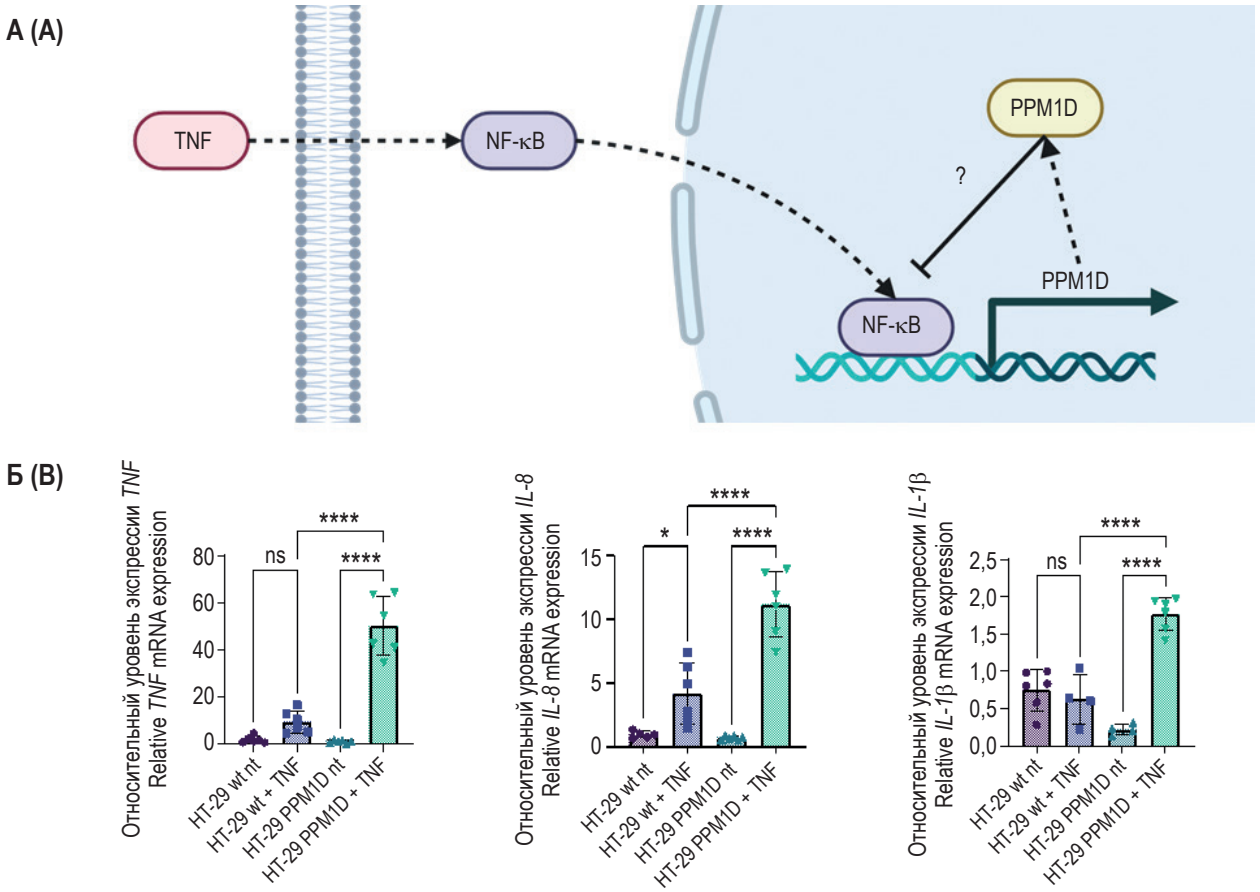

Рисунок 2. Относительный уровень экспрессии *TNF*, *IL-8* и *IL-1b* в клетках HT-29 дикого типа и со сверхэкспрессией *PPM1D*

Примечание. А – схема негативной обратной связи NF-κB и PPM1D (схема адаптирована из [7]). Б – относительный уровень экспрессии *TNF, IL-8* и *IL-1*β, нормированные по гену домашнего хозяйства *GAPDH*, у линии HT-29 дикого типа (HT-29 wt) и у линии HT-29 со сверхэкспрессией *PPM1D* (HT-29 PPM1D). Инкубация с TNF (20 нг/мл) проводили в течение 3 часов. Статистический анализ проведен с помощью One-way ANOVA теста; * – p < 0,05, ** – p < 0,0001, ns (non-significant) – нет разницы.**

Figure 2. Relative expression levels of *TNF, IL-8* and *IL-1b* in wild-type and *PPM1D*-overexpressing HT-29 cells

Note. A, negative regulation of NF-κB and PPM1D (adapted from [7]). B, relative expression levels of *TNF*, *IL-8* and *IL-1b* normalized to the housekeeping gene *GAPDH* in wild-type HT-29 (HT-29 wt) and *PPM1D*-overexpressing HT-29 (HT-29 PPM1D) cells. Incubation with TNF (20 ng/mL) was performed for 3 hours. Statistical analysis was performed using the One-way ANOVA test; *, p < 0.05, ****, p < 0.0001, ns (non-significant) – no difference.

к увеличению экспрессии генов провоспалительных цитокинов, таких как *IL-8, TNF, IL-1*β, при индукции пути NF-κB с помощью TNF.

Это исследование выявило парадоксальную роль PPM1D в регуляции пути NF-κB в линии КРР человека. Данные, полученные на клеточной линии HT-29, противоречащие результатам, опубликованным на других клеточных линиях, могут объясняться отличным паттерном экспрессии других фосфатаз семейства PP2C, к которому принадлежит данная фосфатаза, в HT-29 [1, 9]. Обнаруженный фенотип может приводить к иммуномодуляции в онкогенезе КРР и требует дальнейшего изучения. Хроническое воспаление провоцирует малигнизацию опухоли, при этом применение химических ингибиторов PPM1D может нивелировать эти последствия.

Благодарности

Выражаем искреннюю благодарность Prof. D. Mannel (Tübingen) за любезно предоставленный рекомбинантный человеческий TNF. Также выражаем благодарность С.А. Недоспасову за ценные комментарии по тексту рукописи.

Список литературы / References

1. Chew J., Biswas S., Shreeram S., Humaidi M., Wong E.T., Dhillion M.K., Teo H., Hazra A., Fang C.C., López-Collazo E., Bulavin D.V., Tergaonkar V. WIP1 phosphatase is a negative regulator of NF-kappaB signalling. *Nat. Cell Biol., 2009, Vol. 11, no. 5, pp. 659-666.*

2. Gilmartin A.G., Faitg T.H., Richter M., Groy A., Seefeld M.A., Darcy M.G., Peng X., Federowicz K., Yang J., Zhang S.Y., Minthorn E., Jaworski J.P., Schaber M., Martens S., McNulty D.E., Sinnamon R.H., Zhang H., Kirkpatrick R.B., Nevins N., Cui G., Pietrak B., Diaz E., Jones A., Brandt M., Schwartz B., Heerding D.A., Kumar R. Allosteric Wip1 phosphatase inhibition through flap-subdomain interaction. *Nat. Chem. Biol., 2014, Vol. 10, no. 3, pp. 181-187.*

3. Lagorgette L., Bogdanova D.A., Belotserkovskaya E.V., Garrido C., Demidov O.N. PP2C phosphatases – terminators of suicidal thoughts. *Cell Death Dis., 2024, Vol. 15, no. 12, 919.* doi: 10.1038/s41419-024-07269-2.

4. Lee G.-Y., Lee J.-S., Son C.-G., Lee N.-H. Combating Drug Resistance in Colorectal Cancer Using Herbal Medicines. *Chin. J. Integr. Med., 2021, Vol. 27, no. 7, pp. 551-560.*

5. Li Z.-T., Zhang L., Gao X.-Z., Jiang X.-H., Sun L.-Q. Expression and significance of the Wip1 proto-oncogene in colorectal cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev., 2013, Vol. 14, no. 3, pp. 1975-1979.*

6. Peng T.S., He Y.H., Nie T., Hu X.D., Lu H.Y., Yi J., Shuai Y.F., Luo M. PPM1D is a prognostic marker and therapeutic target in colorectal cancer. *Exp. Ther. Med., 2014, Vol. 8, no. 2, pp. 430-434.*

7. Uyanik B., Grigorash B.B., Goloudina A.R., Demidov O.N. DNA damage-induced phosphatase Wip1 in regulation of hematopoiesis, immune system and inflammation. *Cell Death Discov., 2017, Vol. 3, 17018.* doi: 10.1038/cddiscovery.2017.18.

8. Zhang L., Hsu J.I., Goodell M.A. PPM1D in Solid and Hematologic Malignancies: Friend and Foe? *Mol. Cancer Res., 2022, Vol. 20, no. 9, pp. 1365-1378.*

9. Zhong H., Cui L., Xu F., Chen L., Jiang L., Huang H., Xu J., Zhao X., Li L., Zeng S., Li M. Up-regulation of Wip1 involves in neuroinflammation of retinal astrocytes after optic nerve crush via NF-κB signaling pathway. *Inflamm. Res., 2016, Vol. 65, no. 9, pp. 709-715.*

Авторы:

Колосова Е.Д. *— лаборант-исследователь, направление «Иммунобиология и биомедицина», АНОО ВО «Научно-технологический университет “Сириус”», пгт Сириус, Краснодарский край; лаборант-исследователь ФГБУН «Институт цитологии» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

Лисица Д.А. *— лаборант-исследователь, направление «Иммунобиология и биомедицина», АНОО ВО «Научно-технологический университет “Сириус”», пгт Сириус, Краснодарский край*

Authors:

Kolosova E.D., *Laboratory Assistant, Sirius University of Science and Technology, Sirius settlement, Krasnodar Region; Laboratory Assistant, Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation*

Lisitsa D.A., *Laboratory Assistant, Sirius University of Science and Technology, Sirius settlement, Krasnodar Region, Russian Federation*

Демидов О.Н. *— д.м.н., профессор АНОО ВО «Научно-технологический университет “Сириус”», пгт Сириус, Краснодарский край; ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт цитологии» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

Богданова Д.А. *— аспирант, младший научный сотрудник, направление «Иммунобиология и биомедицина», АНОО ВО «Научно-технологический университет “Сириус”», пгт Сириус, Краснодарский край; младший научный сотрудник ФГБУН «Институт цитологии» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

Demidov O.N., *PhD, MD (Medicine), Professor, Sirius University of Science and Technology, Sirius settlement, Krasnodar Region; Leading Researcher, Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation*

Bogdanova D.A., *Postgraduate Student, Junior Researcher, Sirius University of Science and Technology, Sirius settlement, Krasnodar Region; Junior Researcher, Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation*

Поступила 05.05.2025
Отправлена на доработку 06.05.2025
Принята к печати 25.05.2025

Received 05.05.2025
Revision received 06.05.2025
Accepted 25.05.2025