

· 综述 ·

野生型 p53 诱导的磷酸酶 1 在常见慢性疾病中的作用及相关分子生物学机制

陆倩茹^{1,2}, 孙雄山^{1*}, 杨永健^{2*}

(¹ 中国人民解放军西部战区总医院心血管内科, 成都 610083; ² 西南交通大学医学院, 成都 610031)

【摘要】 野生型 p53 诱导的磷酸酶 1 (*Wip1*) 由 *PPM1D* 基因编码, 是蛋白磷酸酶 2C 家族的成员。早期研究发现, *Wip1* 在多种人类肿瘤中过度表达, 参与肿瘤发生、进展、侵袭及远处转移。在分子层面, *Wip1* 与多种信号通路网络中分子蛋白磷酸化的时空调控相关联。近年来大量研究发现, *Wip1* 还在包括神经发生、造血干细胞稳态和心血管疾病等多种生物学功能中发挥作用。本文将对 *Wip1* 在肿瘤、造血干细胞稳态、成体神经发生及心血管疾病等常见慢性疾病分子生物学中的研究进展进行综述。

【关键词】 肿瘤; 野生型 p53 诱导的磷酸酶 1; 细胞稳态; 成体神经发生; 动脉粥样硬化

【中图分类号】 R730; R34

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.08.132

Role of wild-type p53 induced phosphatase 1 in common chronic diseases and its related molecular biological mechanism

LU Qian-Ru^{1,2}, SUN Xiong-Shan^{1*}, YANG Yong-Jian^{2*}

(¹Department of Cardiology, General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China; ²Medical College of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China)

【Abstract】 As a member of the protein phosphatase type 2C (PP2C) family, wild-type p53 induced phosphatase 1 (*Wip1*) is encoded by *PPM1D*. Previous researches have shown that overexpressed in various types of human tumors, *Wip1* serves a major role in tumorigenesis, progression, invasion and distant metastasis. At the molecular level, *Wip1* plays an important role in the spatial and temporal regulation of protein phosphorylation in numerous signaling pathways. Many recent studies have found that *Wip1* also participates in several biological processes, such as neurogenesis, haematopoietic stem cell homeostasis and cardiovascular disease. In this article, we review the research progress of roles of *Wip1* in the molecular mechanism of neoplasm, haematopoietic stem cell homeostasis, adult neurogenesis, and cardiovascular disease.

【Key words】 neoplasms; wild-type p53 induced phosphatase 1; cell homeostasis; adult neurogenesis; atherosclerosis

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82100419).

Corresponding author: SUN Xiong-Shan, E-mail: shan19910927@sina.com; YANG Yong-Jian, E-mail: yangyongjian38@sina.com

野生型 p53 诱导的磷酸酶 1 (wild-type p53 induced phosphatase 1, *Wip1*) 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶, 是 2C 型蛋白磷酸酶家族成员。*Wip1* 蛋白由 *PPM1D* 基因编码, 该基因位于人类染色体 17q23 及小鼠 11 号染色体, 其活性依赖于二价阳离子 Mg^{2+}/Mn^{2+} ^[1]。*Wip1* 最早是在机体遭受电离辐射后, 作为 p53 的靶基因参与应答被发现^[2]。随着研究范围的扩展, 研究人员发现多种应激状态均可诱

导 *Wip1* 的表达^[3]。多种刺激因子 (如血小板源性生长因子等) 诱导产生的 *Wip1* 可直接与相关信号通路中的关键信号分子结合并使其去磷酸化, 从而在细胞增殖、迁移及凋亡, 细胞周期停滞和 DNA 损伤修复中发挥作用, 对机体免疫功能、衰老及炎症等进行调控^[4,5]。本文将对 *Wip1* 在肿瘤、造血干细胞稳态、神经发生及心血管疾病等常见慢性疾病中的作用及相关分子生物学机制进行综述。

收稿日期: 2021-06-30; 接受日期: 2021-09-27

基金项目: 国家自然科学基金 (82100419)

通信作者: 孙雄山, E-mail: shan19910927@sina.com; 杨永健, E-mail: yangyongjian38@sina.com

1 Wip1 在肿瘤发生中的作用

肿瘤作为威胁人类健康的首要疾病,近年来对其作用机制的研究不断深入。机体在各种因素的刺激下,会引起 DNA 损伤。部分学说认为细胞在进化中逐步形成一个 DNA 损伤反应系统,主要包括细胞周期检查点、衰老和凋亡^[6]。若该系统不能修复损伤的 DNA,则可能造成基因突变和染色体重排或丢失,从而诱发肿瘤^[7]。早期研究证实 *Wip1* 是一种原癌基因,通过抑制 DNA 损伤反应系统,在多种类型的人类肿瘤发生、进展、治疗和预后中发挥重要作用^[8]。有研究表明,*Wip1* 通过去磷酸化 DNA 损伤反应系统中的几种关键蛋白,包括肿瘤抑制蛋白 p53、共济失调毛细血管扩张突变 (ataxia telangiectasia mutation, ATM)、细胞周期检测点激酶 1 (cell cycle checkpoint kinase 1, Chk1)、Chk2、鼠双微体蛋白 2 (murine double minute 2, MDM2) 及 p38 丝裂素活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 等,形成负反馈循环,从而抑制细胞周期阻滞及凋亡,促进肿瘤形成^[9-11]。在这些循环中,*Wip1* 对 p53 的负性调控最为重要^[12]。p53 是一种重要的抑癌基因,*Wip1* 不仅能直接去磷酸化 p53 蛋白,还可通过 p38MAPK 和 MDM2 间接灭活 p53 蛋白,从而减弱其功能^[3,9]。此外,*Wip1* 对 p53 发生作用所导致的有丝分裂重新启动和不受控制的多倍体复制,也可能是肿瘤进展的潜在机制^[12]。

近期研究发现,*Wip1* 在多种肿瘤中过度表达。与非癌组织相比,*Wip1* 在肝细胞癌组织中过表达,高水平的 *Wip1* 表达与更晚期的肿瘤淋巴结转移有关,且是其显著的独立预后因素^[13]。*Wip1*-p53 及 *Wip1*-MDM2-p53 信号通路在神经母细胞瘤的发生过程中发挥重要作用,促使肿瘤进展到更晚期阶段,导致化疗耐药和预后不良^[14,15]。此外,Buss 等^[16] 研究表明,*Wip1* 表达上调与髓母细胞瘤预后不良有关。Sun 等^[17] 研究发现,*Wip1* 对鼻咽癌有致癌作用,*Wip1* 的高表达会导致更具侵袭性的分级、远处转移和不良预后。以上研究表明 *Wip1* 在肿瘤发生、迁移及侵袭中发挥重要作用。*Wip1* 表达水平可预示疾病预后,或可成为潜在的肿瘤标志物、治疗靶点和预后指标。

2 Wip1 在造血干细胞稳态中的作用

造血干细胞 (hematopoietic stem cells, HSC) 是一种多能细胞,由长期造血干细胞 (long-term hematopoietic stem cells, LT-HSC) 和短期造血干细胞 (short-term hematopoietic stem cells, ST-HSC) 组成。

ST-HSC 为 LT-HSC 不对称分裂后产生的早期前体细胞^[18]。有研究发现,*Wip1* 在 LT-HSC 中的表达水平高于其在 ST-HSC 中的表达水平,且 *Wip1* 在 LT-HSC 中的表达量随着年龄增长而逐渐降低。此外,一项竞争性移植试验发现,接受 *Wip1*^{-/-} HSC 移植小鼠骨髓中移植 HSC 的再生能力明显降低,其分化为造血祖细胞的比例也进一步降低,表明 *Wip1* 可能参与了造血干细胞的分化和活性的调节^[19]。有动物实验表明,*Wip1* 可调节多能 HSC 早期阶段的分化和活性。*Wip1*^{-/-} 小鼠出现早衰的表型,进一步研究发现 *Wip1*^{-/-} 小鼠的 HSC 亦有早衰的现象,表现为髓系 HSC 的数量增加、造血分化偏斜和再增殖能力受损^[20]。最新研究发现,在顺铂治疗后的急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征患者中,HSC 介导的异常细胞增殖与 *Wip1* 突变相关。Hsu 等^[21] 的体外实验发现,*Wip1* 突变细胞经顺铂筛选具有生长优势,通过抵抗药物诱导的细胞凋亡,提高突变 HSC 细胞存活率,产生克隆性造血。另有文献称,*Wip1* 突变在化疗后赋予造血细胞选择性优势和化疗抗性,并指出 *Wip1* 通过抑制 DNA 损伤反应系统所导致的细胞凋亡减少、细胞周期改变和线粒体功能受损等,可能是产生耐药表型的原因^[22]。以上研究揭示 *Wip1* 在调节 HSC 功能活性和分化中具有重要作用。在生理条件下,*Wip1* 的活性致力于维持 HSC 的静止状态,促进 HSC 的分化;而 *Wip1* 缺乏会导致 HSC 过早衰老,并伴随着较高的自我增殖率和较低的分化能力,导致骨髓细胞的再生能力降低。在血液系统肿瘤中,*Wip1* 突变引起的 HSC 的生长优势和化疗抗性,会加速疾病进展。

3 Wip1 在神经发生中的作用

众所周知,神经系统对高级生物的生理功能活动起主导作用。作为神经系统最基本的结构和功能单位,神经元的持续更新是大脑可塑性的重要组成部分。神经发生是神经祖细胞 (neural progenitor cells, NPC) 增殖、分化为新的神经元的过程,有助于脑内环境的稳定,对神经可塑性、学习和记忆等多种大脑生理功能有重要作用^[23]。在成年哺乳动物脑中,前脑的脑室下区 (subventricular zone, SVZ) 和海马颗粒下区是神经干细胞所在区域,这里多能干细胞不断产生祖细胞,最终形成成熟的神经元和神经胶质细胞^[24]。体外研究发现,p53 活性的升高限制了 SVZ NPC 的再生能力^[25],而 *Wip1* 可通过去磷酸化或负反馈环抑制 p53^[8]。另有文献称,*Wip1* 通过抑制 p38 MAPK 通路及细胞周期素依赖性激酶 4 抑

制蛋白/可变读框区通路,提升 NPC 的自我更新能力^[26,27]。然而,一项动物实验发现,p38MAPK 在 SVZ NPC 有丝分裂过程中被磷酸化,抑制 p38 MAPK 会干扰 SVZ NPC 细胞的增殖和自我更新^[28]。*Wip1* 对 NPC 的影响还需更多体内外实验进行验证。另一项关于神经发生的研究发现,ATM 作为介导 DNA 损伤引起的未成熟 NPC 凋亡的关键分子^[29],而其活性受 *Wip1* 调控。以上研究表明 *Wip1* 在神经发生中发挥着重要作用,*Wip1* 可能通过去磷酸化 p53、p38MAPK 及 ATM 等靶点分子调节 NPC 的数量,参与 NPC 内在调控。

4 *Wip1* 在心血管疾病中的作用

随着我国老龄化进程的加快,心血管疾病发病率逐年上升。*Wip1* 在心血管疾病病理生理中的作用,目前研究主要集中在动脉粥样硬化和心肌梗死。动脉粥样硬化是大中型动脉慢性炎性血管壁病变,其发展涉及动脉内膜中各种细胞类型的激活(包括内皮细胞、平滑肌细胞、淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞),从而导致局部炎症反应^[30]。最近研究发现,*Wip1* 对动脉粥样硬化有促进作用^[31,32]。早期动物实验发现,*Wip1*^{-/-}小鼠通过调控 ATM-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路,阻止早期泡沫细胞的形成,最终减缓动脉粥样硬化斑块的形成^[33]。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)作为血管壁的主要组成部分,在维持血管功能上发挥重要作用^[34]。现有证据表明,VSMC 异常增殖和迁移在心血管疾病进展中发挥重要作用^[35]。*Wip1* 可通过调控单磷酸腺苷激活蛋白激酶实现对 VSMC 增殖的调控^[31]。上述实验均说明,*Wip1* 作为负性调节因子促进动脉粥样硬化性疾病的发生发展。此外,Tang 等^[32]的体外实验发现,*Wip1* 可以在动脉粥样硬化斑块形成过程中抑制巨噬细胞的迁移和吞噬功能,*Wip1*^{-/-}的巨噬细胞通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路,增强细胞迁移能力。但该研究并未重复体内实验,尚不能证实 *Wip1* 介导巨噬细胞的迁移、吞噬及抑制,与动脉粥样硬化的直接关系。而目前关于 *Wip1* 对心脏病理生理作用及相关机制的研究有限。Liu 等^[36]研究表明,*Wip1* 可以减轻心肌梗死所致的缺血性心肌损伤,但尚无相关分子调控机制报道,仍需进一步探索。

5 总结

综上所述,*Wip1* 通过在多种分子网络信号通路中参与蛋白质磷酸化的时空调控对各种慢性疾病发

挥作用。一方面,*Wip1* 通过去磷酸化 DNA 损伤反应系统中几种关键蛋白,引起细胞周期阻滞,抑制细胞凋亡,促进肿瘤形成并导致更具侵袭性的分级、预后不良和化疗耐药。另一方面,*Wip1* 的表达可促进神经祖细胞的增殖及造血干细胞的分化。此外,*Wip1* 通过调节细胞自噬、凋亡、胆固醇外流及巨噬细胞的迁移,促进动脉粥样硬化斑块的发生、发展。但在发生心肌梗死后,却可以保护心脏的缺血性损伤。因此,在常见慢性疾病中,调控 *Wip1* 的表达和活性变化,对于疾病的生物学效应及药物靶点的研发十分关键。

【参考文献】

- [1] Lu X, Nguyen TA, Moon SH, *et al.* The type 2C phosphatase *Wip1*: an oncogenic regulator of tumor suppressor and DNA damage response pathways [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2008, 27(2): 123-135. DOI: 10.1007/s10555-008-9127-x.
- [2] Li CQ, Robles AI, Hanigan CL, *et al.* Apoptotic signaling pathways induced by nitric oxide in human lymphoblastoid cells expressing wild-type or mutant p53 [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(9): 3022-3029. DOI: 10.1158/0008-5472.can-03-1880.
- [3] Lowe J, Cha H, Lee MO, *et al.* Regulation of the *Wip1* phosphatase and its effects on the stress response [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2012, 17(4): 1480-1498. DOI: 10.2741/3999.
- [4] Shen XF, Zhao Y, Jiang JP, *et al.* Phosphatase *Wip1* in immunity: an overview and update [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 8. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00008.
- [5] Zhu Y, Demidov ON, Goh AM, *et al.* Phosphatase *WIP1* regulates adult neurogenesis and WNT signaling during aging [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(7): 3263-3273. DOI: 10.1172/JCI73015.
- [6] O'Connor MJ. Targeting the DNA damage response in cancer [J]. *Mol Cell*, 2015, 60(4): 547-560. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.10.040.
- [7] Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy [J]. *Nature*, 2012, 481(7381): 287-294. DOI: 10.1038/nature10760.
- [8] Le Guezennec X, Bulavin DV. *WIP1* phosphatase at the crossroads of cancer and aging [J]. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(2): 109-114. DOI: 10.1016/j.tibs.2009.09.005.
- [9] Goloudina AR, Kochetkova EY, Pospelova TV, *et al.* *Wip1* phosphatase: between p53 and MAPK kinases pathways [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 31563-31571. DOI: 10.18632/oncotarget.7325.
- [10] Zhan XH, Xu QY, Tian R, *et al.* MicroRNA16 regulates glioma cell proliferation, apoptosis and invasion by targeting *Wip1*-ATM-p53 feedback loop [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33): 54788-54798. DOI: 10.18632/oncotarget.18510.
- [11] Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M, *et al.* CHEK2 germline variants in cancer predisposition: stalemate rather than checkmate [J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2675. DOI: 10.3390/cells9122675.
- [12] Crescenzi E, Raia Z, Pacifico F, *et al.* Down-regulation of wild-

- type p53-induced phosphatase 1 (Wip1) plays a critical role in regulating several p53-dependent functions in premature senescent tumor cells[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(23): 16212–16224. DOI: 10.1074/jbc.M112.435149.
- [13] Li GB, Zhang XL, Yuan L, *et al.* Protein phosphatase magnesium-dependent 1delta (PPM1D) mRNA expression is a prognosis marker for hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e60775. DOI: 10.1371/journal.pone.0060775.
- [14] Barone G, Tweddle DA, Shohet JM, *et al.* MDM2-p53 interaction in paediatric solid tumours; preclinical rationale, biomarkers and resistance[J]. *Curr Drug Targets*, 2014, 15(1): 114–123. DOI: 10.2174/13894501113149990194.
- [15] Richter M, Dayaram T, Gilmartin AG, *et al.* WIP1 phosphatase as a potential therapeutic target in neuroblastoma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e115635. DOI: 10.1371/journal.pone.0115635.
- [16] Buss MC, Remke M, Lee J, *et al.* The WIP1 oncogene promotes progression and invasion of aggressive medulloblastoma variants[J]. *Oncogene*, 2015, 34(9): 1126–1140. DOI: 10.1038/onc.2014.37.
- [17] Sun GG, Zhang J, Ma XB, *et al.* Overexpression of wild-type p53-induced phosphatase 1 confers poor prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21(2): 283–291. DOI: 10.1007/s12253-014-9819-1.
- [18] Uyanik B, Grigorash BB, Goloudina AR, *et al.* DNA damage-induced phosphatase Wip1 in regulation of hematopoiesis, immune system and inflammation[J]. *Cell Death Discov*, 2017, 3: 17018. DOI: 10.1038/cddiscovery.2017.18.
- [19] Chen Z, Yi W, Morita Y, *et al.* Wip1 deficiency impairs haematopoietic stem cell function *via* p53 and mTORC1 pathways[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6808. DOI: 10.1038/ncomms7808.
- [20] Geiger H, de Haan G, Florian MC. The ageing haematopoietic stem cell compartment[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(5): 376–389. DOI: 10.1038/nri3433.
- [21] Hsu JI, Dayaram T, Tovy A, *et al.* PPM1D mutations drive clonal hematopoiesis in response to cytotoxic chemotherapy [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(5): 700–713. DOI: 10.1016/j.stem.2018.10.004.
- [22] Kahn JD, Miller PG, Silver AJ, *et al.* PPM1D-truncating mutations confer resistance to chemotherapy and sensitivity to PPM1D inhibition in hematopoietic cells [J]. *Blood*, 2018, 132(11): 1095–1105. DOI: 10.1182/blood-2018-05-850339.
- [23] Chandwani MN, Creisher PS, O'Donnell LA. Understanding the role of antiviral cytokines and chemokines on neural stem/progenitor cell activity and survival[J]. *Viral Immunol*, 2019, 32(1): 15–24. DOI: 10.1089/vim.2018.0091.
- [24] Vieira MS, Santos AK, Vasconcelos R, *et al.* Neural stem cell differentiation into mature neurons; mechanisms of regulation and biotechnological applications[J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(7): 1946–1970. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.08.002.
- [25] Xia X, Lu H, Li C, *et al.* miR-106b regulates the proliferation and differentiation of neural stem/progenitor cells through Tp53inp1-Tp53-Cdkn1a axis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 282. DOI: 10.1186/s13287-019-1387-6.
- [26] Bulavin DV, Phillips C, Nannenga B, *et al.* Inactivation of the Wip1 phosphatase inhibits mammary tumorigenesis through p38 MAPK-mediated activation of the p16(Ink4a)-p19(Arf) pathway[J]. *Nat Genet*, 2004, 36(4): 343–350. DOI: 10.1038/ng1317.
- [27] Yamada D, Hoshii T, Tanaka S, *et al.* Loss of Tsc1 accelerates malignant gliomagenesis when combined with oncogenic signals[J]. *J Biochem*, 2014, 155(4): 227–233. DOI: 10.1093/jb/mvt112.
- [28] Chen X, Wu H, Chen H, *et al.* Astragaloside VI promotes neural stem cell proliferation and enhances neurological function recovery in transient cerebral ischemic injury *via* activating EGFR/MAPK signaling cascades[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(4): 3053–3067. DOI: 10.1007/s12035-018-1294-3.
- [29] Enriquez-Rios V, Dumitrache LG, Downing SM, *et al.* DNA-PKcs, ATM, and ATR interplay maintains genome integrity during neurogenesis[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(4): 893–905. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4213-15.2016.
- [30] Gui T, Shimokoda A, Sun Y, *et al.* Diverse roles of macrophages in atherosclerosis; from inflammatory biology to biomarker discovery[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 693083. DOI: 10.1155/2012/693083.
- [31] Sun X, Li S, Gan X, *et al.* Wild-type p53-induced phosphatase 1 promotes vascular smooth muscle cell proliferation and neointima hyperplasia after vascular injury *via* p-adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin complex 1 pathway [J]. *J Hypertens*, 2019, 37(11): 2256–2268. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002159.
- [32] Tang Y, Pan B, Zhou X, *et al.* Wip1-dependent modulation of macrophage migration and phagocytosis [J]. *Redox Biol*, 2017, 13: 665–673. DOI: 10.1016/j.redox.2017.08.006.
- [33] Brichkina A, Bulavin DV. WIP-ing out atherosclerosis with autophagy [J]. *Autophagy*, 2012, 8(10): 1545–1547. DOI: 10.4161/auto.21402.
- [34] Aherrahrou R, Guo L, Nagraj VP, *et al.* Genetic regulation of atherosclerosis-relevant phenotypes in human vascular smooth muscle cells [J]. *Circ Res*, 2020, 127(12): 1552–1565. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317415.
- [35] Shi J, Yang Y, Cheng A, *et al.* Metabolism of vascular smooth muscle cells in vascular diseases [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(3): H613–H631. DOI: 10.1152/ajpheart.00220.2020.
- [36] Liu KM, Zhang HH, Wang YN, *et al.* Wild-type p53-induced phosphatase 1 deficiency exacerbates myocardial infarction-induced ischemic injury [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(11): 1333–1341. DOI: 10.4103/0366-6999.206353.