

· 综述 ·

脯氨酰顺反异构酶 Pin1 在乳腺癌中的研究进展

陈阳¹ 姚燕丹² 罗曼莉² 黄松音¹

【摘要】 蛋白磷酸化信号通过影响蛋白的构象变化而调控细胞周期、细胞增殖和分化等许多细胞内过程。脯氨酰顺反异构酶 Pin1 (protein interaction with NIMA1) 特异性识别并催化蛋白分子中磷酸化丝氨酸/苏氨酸-脯氨酸 (pSer/Thr-Pro) 的构象变化, 进而控制蛋白分子与底物的作用、蛋白分子之间的相互作用以及影响底物稳定性等。作为蛋白分子的“时间控制器”, Pin1 参与多个肿瘤发生通路。在细胞表型方面, Pin1 高表达可抑制肿瘤细胞凋亡, 促进肿瘤细胞生长、侵袭和转移, 促进肿瘤血管生成, 引起治疗药物耐受, 以及促进肿瘤干细胞自我更新; 在分子机制方面, Pin1 可促进癌基因转录, 提高其蛋白活性, 抑制其降解, 还可降低抑癌基因的表达或活性。此外, Pin1 基因敲除小鼠的正常乳腺干细胞以及孕期乳腺上皮细胞的增殖都受到抑制。在临床研究中, Pin1 的表达水平也与乳腺癌的发生及预后密切相关。因此, Pin1 作为治疗乳腺癌的新靶标具有良好的应用前景。

【关键词】 脯氨酸; 磷酸化; 肽基脯氨酰异构酶; 他莫昔芬; 乳腺肿瘤; 肿瘤干细胞; HER-2

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

磷酸化丝氨酸/苏氨酸-脯氨酸 (pSer/Thr-Pro), 是乳腺和乳腺癌生长的关键信号机制, 许多在细胞增殖和乳腺癌发生中起重要作用的关键蛋白分子都受到这一机制的调控^[1-2]。脯氨酰顺反异构酶 Pin1 (protein interaction with NIMA1) 能特异性识别蛋白的 pSer/Thr-Pro 结构域, 在细胞周期、转录调控、细胞增殖和分化中起着重要的作用。Pin1 有两个独立的结构域, WW 结构域特异性结合 pSer/Thr-Pro, PPIase 结构域负责催化底物异构。Pin1 的两个结构域紧密合作催化底物蛋白的顺反异构, 这种构象改变能显著影响 Pin1 的许多底物蛋白的功能^[1]。例如, 真核细胞有丝分裂的关键激酶如 Polo 样激酶 1 和周期依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDK) 2 以及它们的底物都与 Pin1 相互作用, 通过这些调控网络, Pin1 能在空间和时间上影响有丝分裂的进程^[3-4]。此外, 许多与乳腺癌相关的蛋白如 c-myc、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和 p53 都受到 pSer/Thr-Pro 信号机制的调节^[5-7]。

不同类型乳腺癌的发病机制存在着差异, 因此, Pin1 在其中的作用也是不尽相同的。有必要对 Pin1 在不同类型乳腺癌如 HER-2 阳性乳腺癌、他莫昔芬耐药 (tamoxifen resistance, TAMR) 乳腺癌中的作用进行分别研究, 精确揭示 Pin1 在不同类型乳腺癌中的具体机制, 可为 Pin1 抑制剂单独用于治疗乳腺癌或与其他药物联合应用提供理论依据。

一、Pin1 在乳腺癌中的表达水平

在各种乳腺癌细胞株中, Pin1 的表达水平均高于永生化的

的乳腺上皮细胞株 MCF-10A 或 HMLE。在临床组织标本中, 研究者用亲和纯化的 anti-Pin1 抗体的免疫组织化学和免疫印迹证实: 正常乳腺上皮细胞 Pin1 表达较弱但可以检测到, 而癌细胞 Pin1 表达呈强阳性, 并且与其相连的周围正常组织、血管、脂肪和基质的细胞中 Pin1 表达也较弱^[8]。62% 的 HER-2 阳性乳腺癌存在 Pin1 过表达, 抑制 Pin1 就可以抑制 HER-2 阳性乳腺癌细胞的生长^[9]。在三阴性乳腺癌中, 无论在新辅助化疗前 (Pin1 核染色阳性率为 28/29) 还是在治疗后的残留肿瘤 (Pin1 核染色阳性率为 16/16) 中, Pin1 的核染色阳性率都非常高, 表明 Pin1 与乳腺癌关系密切^[10]。更重要的是, Pin1 的表达水平与乳腺癌的组织学分级呈正相关, 2、3 级乳腺癌的 Pin1 水平是正常乳腺组织的 10 倍^[11]。在 101 例人乳腺癌组织样本中, 髓细胞白血病基因-1 (myeloid cell leukemia-1, MCL-1) 和 Pin1 共表达的患者, 其生存率显著降低, 而无 MCL-1 和 Pin1 共表达的患者, 其生存率显著升高^[12]。来自美国耶鲁大学临床组织标本的基因芯片 YTMA201 的生存分析显示, 对于 ER α 阳性乳腺癌患者而言, Pin1 高表达者生存率明显低于 Pin1 低表达者^[13]。以上结果证明, Pin1 在乳腺癌中过表达, 且高水平的 Pin1 与更差的肿瘤分级及更低的患者生存率相关。

二、肿瘤中 Pin1 水平的调控

在正常上皮细胞中, Pin1 水平在转录、磷酸化修饰、非磷酸化修饰等多个环节受到严密调控。Pin1 的转录主要受到转录本 E2F1 的调控, 高水平的 E2F1 蛋白可以提高 Pin1 启动子的活性, 从而提升 Pin1 的 mRNA 水平^[14]。此外, 一些蛋白和肿瘤基因如 PI3K/p38、二肽基肽酶-4 和 Neu/Ras 可通过影响 E2F1 间接影响 Pin1 的转录^[14-15]。例如, 在 TAMR 乳腺癌细胞中, PI3K 和 p38 激酶能激活 E2F1, 从而改变 Pin1 的表达水平; Ryo 等^[16]的研究证实, Ras 和 Neu 基因通过 E2F1 上调 Pin1 基因的表达, 从而稳定并提高 cyclin D1 的表达, 进而促进正常乳腺上皮细胞的转化。在急性髓细胞性白

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2016.05.010

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81572890); 广东省科技计划项目 (2014A050503029, 2012A032500003); 广州市科技计划项目 (2014J4100166)

作者单位: 510120 广州, 中山大学孙逸仙纪念医院检验科¹、乳腺肿瘤医学部²

通信作者: 黄松音, Email: hsongyin@126.com

血病细胞中,CCAAT 增强子结合蛋白 α 可以将 E2F1 募集并结合到 Pin1 启动子,导致 Pin1 表达增高^[17]。此外,在头颈部鳞状细胞癌、肺癌和乳腺癌细胞中,不同的单核苷酸多态性能抑制或促进 Pin1 的转录^[18-19]。

转录后修饰,特别是磷酸化修饰也是调节 Pin1 的重要的机制。任何识别或催化 pSer/Thr-Pro 的重要氨基酸残基的磷酸化都会影响 Pin1 的功能。WW 结构域的 S16 位点对 Pin1 非常重要。在小鼠上皮细胞中,12-氧-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯能介导相对分子质量为 90 000 的核糖体蛋白 S6 激酶 2 与 Pin1 相互作用,引起 WW 结构域 S16 位点磷酸化,从而减弱 WW 结构域对 pSer/Thr-Pro 的识别作用,进而影响 Pin1 的功能^[20]。在乳腺癌细胞中,也存在类似的调控机制,丝裂原活化蛋白激酶 3 相关的丝氨酸/苏氨酸激酶直接磷酸化 Pin1 的 S16 位点后,可以促进 Pin1 增强 cycling D1 的表达^[21]。PPIase 结构域负责底物构象的异构,这个区域的多个位点的磷酸化可以改变 Pin1 的功能。在乳腺癌细胞中,混合谱系酶 3 磷酸化 S138 位点,从而增加 Pin1 的催化活性并导致核迁移^[22],另外,凋亡相关蛋白激酶 1 可以磷酸化 Pin1 催化活性区的 S71 位点,使得 Pin1 的催化活性、核定位和细胞功能都受到抑制^[23]。非磷酸化修饰也能调控 Pin1 的功能,小泛素样修饰 (small ubiquitin-like modifier, SUMO) WW 结构域的 Lys6 位点和 PPIase 结构域的 Lys63 位点能抑制 Pin1 的活性和致瘤功能;在乳腺癌细胞中,SUMO 特异蛋白酶 1 能使 Pin1 去 SUMO 化从而提升其蛋白活性和致瘤能力^[24]。

三、Pin1 在不同乳腺癌中的作用机制

1. Pin1 在 TAMR 乳腺癌中的作用机制

内分泌治疗是 ER α 阳性乳腺癌有效的辅助疗法,然而,这一疗法却面临着 TAMR 的困扰,而 Pin1 在 TAMR 发生过程中起着重要的作用。通过改变 ER α 的 AF1 结构域的空间构象,Pin1 能提高 ER α 结合到特殊 DNA 位点的能力,从而提高 ER α 的转录活性^[25-27]。维甲酸和甲状腺激素受体的沉默受体 (silencing mediator for retinoic acid and thyroid hormone receptor, SMRT) 是 ER α 的转录共阻遏物,经 CDK2 磷酸化后,Pin1 能和 SMRT 相互作用从而降低 SMRT 的稳定性,也有助于增强 ER α 的转录功能^[28]。此外,Pin1 能够与 S118 位点磷酸化的 ER α 作用,阻断 ER α 与 E3 连接酶 E6AP 的作用,从而降低 ER α 的泛素化降解^[13]。在未发生他莫昔芬耐药的肿瘤组织中,HER-2 及其下游的 Raf-1/MAPK 信号分子很少能检测到,但其在他莫昔芬治疗后轻微增加,并且在获得性 TAMR 后显著上升,说明 Raf-1 磷酸化在 TAMR 的形成中具有重要作用^[27]。进一步的研究提示,CDK10 的表达水平能影响核 Raf-1 的磷酸化水平,并且,Pin1 能促进 CDK10 的泛素化降解^[29]。以上研究证实了 Pin1-CDK10-pRaf-1 通路引起的 TAMR,同时也表明 HER-2 的下游信号分子可能在 TAMR 中发挥了作用,值得进一步研究^[30]。Pin1 过表达引起的上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 也与 TAMR 相关,高水平的 Pin1 能通过 PTEN-PI3K-AKT-GSK-3 β 和 NF- κ B 通路诱导 Snail 上调,而 Snail 与 EMT 关系

密切;相比普通的 MCF-7 细胞,TAMR-MCF-7 细胞的血管生成密度更高,Pin1 在这其中也起着关键作用^[31]。Pin1 可通过激活 c-Jun 和缺氧诱导因子-1 α 而增强 VEGF 的转录和表达,导致肿瘤血管生成增加^[32-33],而去氢黄柏苷 G (amurensin G) 通过抑制 Pin1 减少 TAMR 乳腺癌的血管生成来抑制其生长^[34]。此外,Pin1 介导血清和糖皮质激素诱导蛋白激酶 1 (serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1,SGK1) 的泛素化降解,诱导微管相关蛋白 1 的轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, MAP1-LC3) 表达也与 TAMR 的发生相关^[35]。

上述研究表明,Pin1 可通过稳定 ER α 蛋白,促进 CDK10 降解从而有利于 TAMR 乳腺癌的发生,同时,Pin1 还能通过增强 VEGF 表达而促进肿瘤血管生成。此外,Pin1 也通过降低 SGK1 水平和诱导 MAP1-LC3 表达而促进 TAMR 的发生。

2. Pin1 在 HER-2 阳性乳腺癌中的作用机制

HER-2 也称为 ErbB2、ERBB2 和 Neu,作为 EGFR 家族的成员,在乳腺癌的发生、发展中起着重要的作用。HER-2 阳性乳腺癌较 HER-2 阴性乳腺癌更容易发生转移,曲妥珠单抗克隆抗体可用于治疗 HER-2 高表达的转移性乳腺癌,但是,临床上也有部分患者对曲妥珠单抗克隆抗体耐药。Pin1 在 HER-2 阳性乳腺癌中过表达,可能是因为 HER-2 阳性乳腺癌的转录本 E2F1 活性比较高,而 E2F1 又是 Pin1 转录水平的主要调控因素^[11]。Pin1 不仅能与丝裂原活化蛋白激酶的激酶 1 相互作用而诱导 HER-2 过表达^[36],而且还能抑制 HER-2 被蛋白酶体降解^[13]。因此,HER-2 与 Pin1 形成了一个互相促进的正反馈循环。Pin1 也能够作用于 EGFR 家族的 Ras-Raf-MEK-MAPK 和 PI3K-AKT 下游信号通路,例如:PI3K-AKT-mTOR 通路能诱导脂肪合酶 (fatty acid synthase, FAS) 的表达,过表达的 FAS 与 HER-2 阳性乳腺癌的耐药性密切相关^[37-39],白藜芦醇 (resveratrol) 通过抑制 FAS 的表达而使 HER-2 的表达下调,并能诱导 SKBR-3 乳腺癌细胞凋亡^[40]。Pin1 可以通过上调 ASF 表达而减弱乳腺癌细胞对曲妥珠单抗克隆抗体的敏感性。因此,Pin1 能影响 HER-2 的表达水平和下游信号通路,进而介导 HER-2 阳性乳腺癌对曲妥珠单抗克隆抗体产生耐药性。

3. Pin1 在乳腺癌干细胞 (breast cancer stem cells, BCSCs) 中的作用机制

与组织干细胞类似,肿瘤干细胞也具有自我更新并分化为普通肿瘤细胞的能力。肿瘤干细胞参与肿瘤的发生、进展和转移,并且在肿瘤放化疗耐受和肿瘤复发中起重要作用^[41]。肿瘤干细胞的起源还不是很清楚,EMT 可能在其中发挥了作用^[42-43]。EMT 的发生是多条信号通路综合作用的结果,包括 AKT、GSK-3 β 、Raf、PI3K/p38、Wnt/ β -catenin、Notch、STAT3、JNK、ZEB2、Snail 和 Smad 信号通路都参与了 EMT 的过程^[44]。有趣的是,这些信号分子有很多也是 Pin1 的上游或下游分子。Kim 等^[31]的研究显示,在 TAMR 乳腺癌中,高水平的 Pin1 能通过 PTEN-PI3K-AKT-GSK-3 β 和 NF- κ B 信号通路诱导 Snail 上调,从而抑制 E-钙黏蛋白的转录,且与 EMT 关系密切。因此,Pin1 能通过两条不同的路径

上调 Snail 水平,导致 EMT 的发生,从而有利于肿瘤干细胞的生成^[31]。Luo 等^[45-46]的研究显示,Pin1 是 BCSCs 的关键调控因子和 microRNA200c 的下游分子,Pin1 过表达能促进 BCSCs 生长并增强其致瘤性;相反,抑制 Pin1 可以减弱 BCSCs 的自我更新。在人原位 BCSCs 中,Pin1 的表达水平较非 BCSCs 更高,沉默 Pin1 能明显影响人原位 BCSCs 的增殖和致瘤性^[45-46]。

Rustighi 等^[47]进一步研究发现,磷酸化的 Notch1 胞内结构域(Notch1 intracellular domain, N1-ICD)的 phosphodegron 能够被 Fbxw7 α E3 泛素连接酶识别并降解,而 Pin1 能异构 Notch1 和 Notch4,导致蛋白磷酸酶 2A 去磷酸化 N1-ICD,从而避免被 Fbxw7 α 识别。更微妙的是,Pin1 能激活并稳定 Notch1^[48],而 Notch1 又能促进 Pin1 转录,因此构成一个正反馈环,从而放大了这一信号机制的效应。在 BCSCs 的另一调控机制——锌指结构蛋白 ZEB1 和 β -catenin 通路中,Pin1 能促进 Rab2A 转录,高水平的 Rab2A 可保护细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular regulated kinase 1/2, ERK1/2)的活性免于被丝裂原相关蛋白激酶的磷酸酶 3 抑制,而激活 ERK1/2 可以上调 ZEB1 并增强非磷酸化 β -catenin 的核迁移^[49]。

Pin1 的底物 Notch1、Notch4、Rab2A 能影响 BCSCs 的形成,并且,Pin1 还能促进 EMT 的发生,而 EMT 又与肿瘤干细

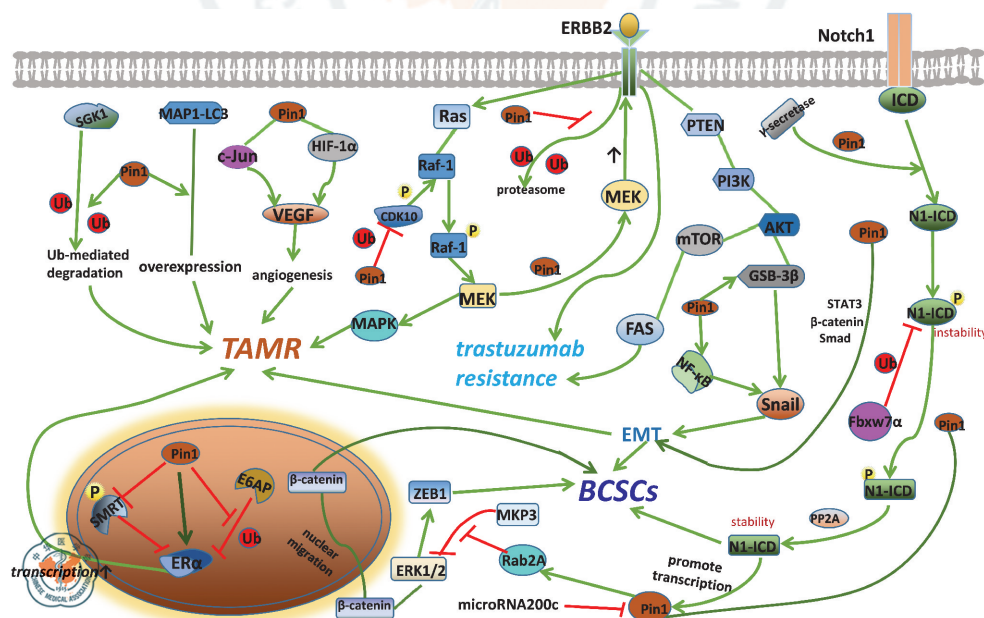
胞的形成是密切相关的。因此,Pin1 通过和它的底物发生作用而在 BCSCs 的形成过程中发挥重要作用。

Pin1 与 TAMR 耐药、曲妥珠单抗耐药及乳腺癌干细胞的关系见图 1。

四、抑制 Pin1 为乳腺癌治疗提供了新的思路

靶向治疗已对肿瘤的治疗方式产生深刻影响。然而,针对单一通路或靶点的药物治疗效果有限,这是因为肿瘤发生是一个多通路交汇的调控网络失去控制的结果。肿瘤的一条路径失活可能会引起其他通路的连锁反应,从而削弱这种影响^[50]。Pro-directed 磷酸化在肿瘤基因的功能中处于中心地位,Pin1 能够异构特殊的 pSer/Thr-Pro 键,从而能够协调这些磷酸化信号,因此对肿瘤的形成产生重要的影响。在乳腺癌相关的信号通路中,许多信号分子受到 Pin1 调控,提示 Pin1 失调能通过这些网络导致乳腺癌细胞增殖和生长,而抑制 Pin1 能在多个通路同时抑制乳腺癌的发展,为乳腺癌特别是一些难治性乳腺癌的治疗提供了新的思路。

近些年来,对于 Pin1 抑制剂的寻找以及对已知 Pin1 抑制剂的改进工作一直都在进行中。最早发现的 Pin1 抑制剂是胡桃醌,胡桃醌(juglone)能使 Pin1 的 PPIase 结构域的半胱氨酸失活,从而抑制乳腺癌细胞的增殖、侵袭和血管形成能力^[51],但是,胡桃醌并非只特异性作用于 Pin1,其还可引



注:BCSCs 代表乳腺癌干细胞;CDK10 代表周期依赖性激酶 10;c-Jun 为一种癌基因;E6AP 为一种泛素连接酶;EMT 代表上皮-间质转化;ERBB2:即 HER-2;ERK1/2 代表细胞外信号调节激酶 1/2;FAS 代表脂肪酰化酶;Fbxw7 α 为一种泛素酶;GSB-3 β 代表糖原合成酶激酶 3 β ;HIF-1 α 代表缺氧诱导因子-1 α ;MAP1-LC3 代表微管相关蛋白 1 的轻链 3;MAPK 代表丝裂原活化蛋白激酶;MEK1 代表丝裂原活化蛋白激酶的激酶 1;MKP3 代表丝裂原相关蛋白激酶的磷酸酶 3;mTOR 代表雷帕霉素靶蛋白;N1-ICD 代表 Notch1 胞内结构域;NF- κ B 代表核因子 κ B;PI3K 代表磷酸肌醇 3-激酶;PP2A 代表蛋白磷酸酶 2A;PTEN 为一种抑癌基因;Rab2A 为一种小 GTPase;Raf-1 为一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶;RAS 为一种癌基因;SGK1 代表糖皮质激素诱导的蛋白激酶 1;Smad 为 TGF- β 超家族胞内信号途径的关键效应分子;SMRT 代表维甲酸和甲状腺激素受体的沉默受体;TAMR 代表他莫昔芬耐药;ZEB1 为一种锌指结构蛋白;绿色带箭头线条表示促进作用;红色带横杆线条表示抑制作用;Ub 表示泛素化;P 表示磷酸化

图 1 Pin1 与 TAMR 耐药^[13,25-35]、曲妥珠单抗耐药^[11,13,36-40]及 BCSCs^[31,41-49]的关系

起严重的不良反应,因此不是理想的治疗药物。二烯丙基三硫化物(diallyl trisulfide, DATS)是一种天然的抗肿瘤物质。在 MCF-7 细胞中, DATS 能下调 Pin1 的表达水平,但不清楚其具体机制^[52]。Kim 等^[53]报道,提取自朝鲜当归的前胡素(decursin)具有抗乳腺癌细胞的效应,这是通过刺激 Pin1 与 p53 作用而抑制 Pin1 对下游信号分子的影响来实现的。表没食子儿茶素没食子酸盐是传统饮料绿茶的一种成分,主要通过抑制 WW 结构域与底物结合而起作用的^[54]。全反式维甲酸(all trans-retinoic acid, ATRA)对急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)有很好的效果。以往学者们认为, ATRA 是通过激活 RAR α 诱导 APL 细胞分化和引起 PML-RAR α 融合蛋白降解而发挥作用的^[55]。但是, Wei 等^[50]的研究揭示, ATRA 诱导 Pin1 降解并抑制 Pin1 功能在 APL 的治疗中发挥着重要作用。将 ATRA 应用于三阴性乳腺癌移植瘤模型的研究,证明了 ATRA 可通过抑制 Pin1 发挥抗乳腺癌作用^[50]。

以 Pin1 作为肿瘤治疗靶点,不仅能抑制普通乳腺癌细胞生长,而且能抑制 BCSCs 生长。通过抑制 Pin1 达到治疗癌症的目的具有潜在的应用价值。对现有抑制物的改进和对新抑制物的探索正在不断取得进展^[56]。

五、结语

Pin1 在正常乳腺上皮细胞受到严密、精确的调控,但在乳腺癌中是过表达的,且与乳腺癌的分级和预后呈正相关关系。Pin1 功能失调有助于 BCSCs 的产生,并能通过各种机制促进 HER-2 阳性乳腺癌和 TAMR 乳腺癌的发生、发展,因此, Pin1 作为治疗乳腺癌的新靶标具有良好的应用前景。

参 考 文 献

- [1] Wang JZ, Liu BG, Zhang Y. Pin1-based diagnostic and therapeutic strategies for breast cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 93:28-35.
- [2] Krishnan N, Titus MA, Thapar R. The prolyl isomerase pin1 regulates mRNA levels of genes with short half-lives by targeting specific RNA binding proteins[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e85427.
- [3] Litchfield DW, Shilton BH, Brandl CJ, et al. Pin1: Intimate involvement with the regulatory protein kinase networks in the global phosphorylation landscape[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850(10):2077-2086.
- [4] Tong Y, Ying H, Liu R, et al. Pin1 inhibits PP2A-mediated Rb dephosphorylation in regulation of cell cycle and S-phase DNA damage[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6:e1640.
- [5] Wang J, Ray PS, Sim MS, et al. FOXCl regulates the functions of human basal-like breast cancer cells by activating NF-kappaB signaling[J]. *Oncogene*, 2012, 31(45):4798-4802.
- [6] Girardini JE, Napoli M, Piazza S, et al. A Pin1/mutant p53 axis promotes aggressiveness in breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(1):79-91.
- [7] Farrell AS, Pelz C, Wang X, et al. Pin1 regulates the dynamics of c-Myc DNA binding to facilitate target gene regulation and oncogenesis[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(15):2930-2949.
- [8] Bao L, Kimzey A, Sauter G, et al. Prevalent overexpression of prolyl isomerase Pin1 in human cancers[J]. *Am J Pathol*, 2004, 164(5):1727-1737.
- [9] Lam PB, Burga LN, Wu BP, et al. Prolyl isomerase Pin1 is highly expressed in Her2-positive breast cancer and regulates erbB2 protein stability[J]. *Mol Cancer*, 2008, 7:91.
- [10] Kaklamani VG, Jeruss JS, Hughes E, et al. Phase II neoadjuvant clinical trial of carboplatin and eribulin in women with triple negative early-stage breast cancer (NCT01372579)[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 151(3):629-638.
- [11] Wulf GM, Ryo A, Wulf GG, et al. Pin1 is overexpressed in breast cancer and cooperates with Ras signaling in increasing the transcriptional activity of c-Jun towards cyclin D1[J]. *EMBO J*, 2001, 20(13):3459-3472.
- [12] Ding Q, Huo L, Yang JY, et al. Down-regulation of myeloid cell leukemia-1 through inhibiting Erk/Pin 1 pathway by sorafenib facilitates chemosensitization in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(15):6109-6117.
- [13] Rajbhandari P, Schalper KA, Solodin NM, et al. Pin1 modulates ERalpha levels in breast cancer through inhibition of phosphorylation-dependent ubiquitination and degradation[J]. *Oncogene*, 2014, 33(11):1438-1447.
- [14] Lee KY, Lee JW, Nam HJ, et al. PI3-kinase/p38 kinase-dependent E2F1 activation is critical for Pin1 induction in tamoxifen-resistant breast cancer cells[J]. *Mol Cells*, 2011, 32(1):107-111.
- [15] Choi HJ, Kim JY, Lim SC, et al. Dipeptidyl peptidase 4 promotes epithelial cell transformation and breast tumorigenesis via induction of PIN1 gene expression[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(21):5096-5109.
- [16] Ryo A, Liou YC, Wulf G, et al. PIN1 is an E2F target gene essential for Neu/Ras-induced transformation of mammary epithelial cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(15):5281-5295.
- [17] Pulikkan JA, Dengler V, Peer Zada AA, et al. Elevated PIN1 expression by C/EBPalpha-p30 blocks C/EBPalpha-induced granulocytic differentiation through c-Jun in AML[J]. *Leukemia*, 2010, 24(5):914-923.
- [18] Zhenzhen L, Ning S, Xianghua L. Association of rs2233678 and rs2233679 polymorphisms in the PIN1 gene with cancer risk: a meta-analysis[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(1):433-440.
- [19] Tao LJ, Chen YS, Yao L, et al. Pin1 promoter polymorphism (-842 G>C) contributes to a decreased risk of cancer: Evidence from meta-analysis[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(3):1360-1366.
- [20] Cho YS, Park SY, Kim DJ, et al. TPA-induced cell transformation provokes a complex formation between Pin1 and 90 kDa ribosomal protein S6 kinase 2[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 367(1/2):85-92.
- [21] Kim G, Khanal P, Kim JY, et al. COT phosphorylates prolyl-isomerase Pin1 to promote tumorigenesis in breast cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(6):440-448.
- [22] Rangasamy V, Mishra R, Sondarva G, et al. Mixed-lineage kinase 3 phosphorylates prolyl-isomerase Pin1 to regulate its nuclear translocation and cellular function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(21):8149-8154.
- [23] Lee TH, Chen CH, Suizu F, et al. Death-associated protein kinase 1 phosphorylates Pin1 and inhibits its prolyl isomerase activity and cellular function[J]. *Mol Cell*, 2011, 42(2):147-159.
- [24] Chen CH, Chang CC, Lee TH, et al. SENP1 deSUMOylates and regulates Pin1 protein activity and cellular function[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(13):3951-3962.
- [25] Rajbhandari P, Ozers MS, Solodin NM, et al. Peptidylprolyl isomerase

- Pin1 directly enhances the DNA binding functions of estrogen receptor α [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(22):13 749-13 762.
- [26] Rajbhandari P, Finn G, Solodin NM, et al. Regulation of estrogen receptor alpha N-terminus conformation and function by peptidyl prolyl isomerase Pin1[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(2):445-457.
- [27] Lucchetti C, Caligiuri I, Toffoli G, et al. The prolyl isomerase Pin1 acts synergistically with CDK2 to regulate the basal activity of estrogen receptor alpha in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e55355.
- [28] Stanya KJ, Liu Y, Means AR, et al. Cdk2 and Pin1 negatively regulate the transcriptional corepressor SMRT[J]. *J Cell Biol*, 2008, 183(1):49-61.
- [29] Khanal P, Yun HJ, Lim SC, et al. Prolyl isomerase Pin1 facilitates ubiquitin-mediated degradation of cyclin-dependent kinase 10 to induce tamoxifen resistance in breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2012, 31(34):3845-3856.
- [30] Ryo A, Wulf G, Lee TH, et al. Pinning down HER2-ER crosstalk in SMRT regulation[J]. *Trends Biochem Sci*, 2009, 34(4):162-165.
- [31] Kim MR, Choi HK, Cho KB, et al. Involvement of Pin1 induction in epithelial-mesenchymal transition of tamoxifen-resistant breast cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(10):1834-1841.
- [32] Kim MR, Choi HS, Yang JW, et al. Enhancement of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis in tamoxifen-resistant breast cancer cells; role of Pin1 overexpression[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(8):2163-2171.
- [33] Han HJ, Kwon N, Choi MA, et al. Peptidyl prolyl isomerase PIN1 directly binds to and stabilizes hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0147038.
- [34] Kim JA, Kim MR, Kim O, et al. Amurensin G inhibits angiogenesis and tumor growth of tamoxifen-resistant breast cancer via Pin1 inhibition[J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(10):3625-3634.
- [35] Jo A, Yun HJ, Kim JY, et al. Prolyl isomerase PIN1 negatively regulates SGK1 stability to mediate tamoxifen resistance in breast cancer cells[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(2):785-794.
- [36] Khanal P, Namgoong GM, Kang BS, et al. The prolyl isomerase Pin1 enhances HER-2 expression and cellular transformation via its interaction with mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase 1[J]. *Molecular Cancer Ther*, 2010, 9(3):606-616.
- [37] Puig T, Aguilar H, Cufi S, et al. A novel inhibitor of fatty acid synthase shows activity against HER2+ breast cancer xenografts and is active in anti-HER2 drug-resistant cell lines[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(6):R131.
- [38] Yan C, Wei H, Minjuan Z, et al. The mTOR inhibitor rapamycin synergizes with a fatty acid synthase inhibitor to induce cytotoxicity in ER/HER2-positive breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5):e97697.
- [39] Yun HJ, Kim JY, Kim G, et al. Prolyl-isomerase Pin1 impairs trastuzumab sensitivity by up-regulating fatty acid synthase expression[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(3):1409-1416.
- [40] Khan A, Aljarbou AN, Aldebasi YH, et al. Resveratrol suppresses the proliferation of breast cancer cells by inhibiting fatty acid synthase signaling pathway[J]. *Cancer Epidemiol*, 2014, 38(6):765-772.
- [41] Smalley M, Piggott L, Clarkson R. Breast cancer stem cells: obstacles to therapy[J]. *Cancer Lett*, 2013, 338(1):57-62.
- [42] Ansieau S. EMT in breast cancer stem cell generation[J]. *Cancer Lett*, 2013, 338(1):63-68.
- [43] Shah M, Allegrucci C. Keeping an open mind: highlights and controversies of the breast cancer stem cell theory[J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2012, 4:155-166.
- [44] Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3):178-196.
- [45] Luo ML, Gong C, Chen CH, et al. Prolyl isomerase Pin1 acts downstream of miR200c to promote cancer stem-like cell traits in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(13):3603-3616.
- [46] Zhang X, Zhang B, Gao J, et al. Regulation of the microRNA 200b (miRNA-200b) by transcriptional regulators PEA3 and ELK-1 protein affects expression of Pin1 protein to control anoikis[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(45):32 742-32 752.
- [47] Rustighi A, Zannini A, Tiberi L, et al. Prolyl-isomerase Pin1 controls normal and cancer stem cells of the breast[J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(1):99-119.
- [48] Rustighi A, Tiberi L, Soldano A, et al. The prolyl-isomerase Pin1 is a Notch1 target that enhances Notch1 activation in cancer[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(2):133-142.
- [49] Luo ML, Gong C, Chen CH, et al. The Rab2A GTPase promotes breast cancer stem cells and tumorigenesis via Erk signaling activation[J]. *Cell Rep*, 2015, 11(1):111-124.
- [50] Wei S, Kozono S, Kats L, et al. Active Pin1 is a key target of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia and breast cancer[J]. *Nat Med*, 2015, 21(5):457-466.
- [51] Hu YG, Shen YF, Li Y. Effect of Pin1 inhibitor juglone on proliferation, migration and angiogenic ability of breast cancer cell line MCF7Adr[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2015, 35(4):531-534.
- [52] Hahm ER, Singh SV. Diallyl trisulfide inhibits estrogen receptor-alpha activity in human breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 144(1):47-57.
- [53] Kim JH, Jung JH, Kim SH, et al. Decursin exerts anti-cancer activity in MDA-MB-231 breast cancer cells via inhibition of the Pin1 activity and enhancement of the Pin1/p53 association[J]. *Phytother Res*, 2014, 28(2):238-244.
- [54] Moore JD, Potter A. Pin1 inhibitors: Pitfalls, progress and cellular pharmacology[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(15):4283-4291.
- [55] Nasr R, Guillemin MC, Ferhi O, et al. Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RARA degradation[J]. *Nat Med*, 2008, 14(12):1333-1342.
- [56] Guo C, Hou X, Dong L, et al. Structure-based design of novel human Pin1 inhibitors (III): optimizing affinity beyond the phosphate recognition pocket[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(17):4187-4191.

(收稿日期:2016-03-16)

(本文编辑:罗承丽)