

## 脯氨酰顺反异构酶 Pin1 在乳腺癌中的研究进展

陈阳<sup>1</sup> 姚燕丹<sup>2</sup> 罗曼莉<sup>2</sup> 黄松音<sup>1</sup>

**【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<sup>[1-2]</sup>。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<sup>[1]</sup>。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<sup>[3-4]</sup>。此外, 许多与乳腺癌相关的蛋白如 c-myc、核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 和 p53 都受到 pSer/Thr-Pro 信号机制的调节<sup>[5-7]</sup>。

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<sup>[8]</sup>。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<sup>[9]</sup>。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<sup>[10]</sup>。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<sup>[11]</sup>。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<sup>[12]</sup>。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 $\alpha$  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<sup>[13]</sup>。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<sup>[14]</sup>。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<sup>[14-15]</sup>。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<sup>[16]</sup>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<sup>1</sup>、乳腺肿瘤医学部<sup>2</sup>

通信作者: 黄松音, Email: hsongyin@126.com

血病细胞中,CCAAT增强子结合蛋白 $\alpha$ 可以将E2F1募集并结合到Pin1启动子,导致Pin1表达增高<sup>[17]</sup>。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<sup>[18-19]</sup>。

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<sup>[20]</sup>。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cyclin D1的表达<sup>[21]</sup>。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<sup>[22]</sup>,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<sup>[23]</sup>。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<sup>[24]</sup>。

### 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 的AF1结构域的空间构象,Pin1能提高ER $\alpha$ 结合到特殊DNA位点的能力,从而提高ER $\alpha$ 的转录活性<sup>[25-27]</sup>。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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 的转录功能<sup>[28]</sup>。此外,Pin1能够与S118位点磷酸化的ER $\alpha$ 作用,阻断ER $\alpha$ 与E3连接酶E6AP的作用,从而降低ER $\alpha$ 的泛素化降解<sup>[13]</sup>。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<sup>[27]</sup>。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<sup>[29]</sup>。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<sup>[30]</sup>。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 $\beta$ 和NF- $\kappa$ 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<sup>[31]</sup>。Pin1可通过激活c-Jun和缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 而增强VEGF的转录和表达,导致肿瘤血管生成增加<sup>[32-33]</sup>,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<sup>[34]</sup>。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<sup>[35]</sup>。

上述研究表明,Pin1可通过稳定ER $\alpha$ 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<sup>[11]</sup>。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<sup>[36]</sup>,而且还能抑制HER-2被蛋白酶体降解<sup>[13]</sup>。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通路能诱导脂肪酰合酶(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<sup>[37-39]</sup>,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<sup>[40]</sup>。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<sup>[41]</sup>。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<sup>[42-43]</sup>。EMT的发生是多条信号通路综合作用的结果,包括AKT、GSK-3 $\beta$ 、Raf、PI3K/p38、Wnt/ $\beta$ -catenin、Notch、STAT3、JNK、ZEB2、Snail和Smad信号通路都参与了EMT的过程<sup>[44]</sup>。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<sup>[31]</sup>的研究显示,在TAMR乳腺癌中,高水平的Pin1能通过PTEN-PI3K-AKT-GSK-3 $\beta$ 和NF- $\kappa$ 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



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<sup>[52]</sup>。Kim等<sup>[53]</sup>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<sup>[54]</sup>。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 $\alpha$ 诱导APL细胞分化和引起PML-RAR $\alpha$ 融合蛋白降解而发挥作用的<sup>[55]</sup>。但是,Wei等<sup>[50]</sup>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<sup>[50]</sup>。

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<sup>[56]</sup>。

## 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

- Wang JZ, Liu BG, Zhang Y. Pin1-based diagnostic and therapeutic strategies for breast cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 93:28-35.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lam PB, Burgal 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.
- 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.
- 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.
- Ding Q, Huo L, Yang JY, et al. Down-regulation of myeloid cell leukemia-1 through inhibiting Erk/Pin1 pathway by sorafenib facilitates chemosensitization in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(15):6109-6117.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rajbhandari P, Ozers MS, Solodin NM, et al. Peptidylprolyl isomerase

- Pin1 directly enhances the DNA binding functions of estrogen receptor  $\alpha$ [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 $\alpha$ [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)