综 述

异构酶Pin1生理特性与其在肿瘤中的作用研究进展

黄恩雨，马音晓 综述 何志巍 审校
广东医科大学 中美肿瘤研究所（东莞 523808）

【摘 要】脯氨酰顺反异构酶1（peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA- interacting 1，Pin1）是细胞内磷酸化水平调节的小分子蛋白。Pin1能够特异性结合在磷酸化靶蛋白的丝氨酸/苏氨酸-脯氨酸（phosphorylated Serine/Threonine-Proline，pS/T-P）基序，将其结合的靶蛋白进行构型改变（从顺式变为反式或从反式变为顺式，Cis Trans），进而导致变构的靶蛋白结构稳定性发生改变或在细胞内的分布发生改变，并引起细胞功能改变，特别是细胞周期的异常变化、生长增殖改变等。Pin1在大多数人类恶性肿瘤中过表达，如肝癌、乳腺癌、鼻咽癌等，其通过打破癌基因和肿瘤抑制基因作用的平衡，促进肿瘤细胞的生长，因此有人称之为肿瘤发生的“催化因子”。本文综述了Pin1的生理特性与其在多种恶性肿瘤中的作用研究进展，为肿瘤分子靶向治疗提供了理论参考。

【关键词】Pin1；肿瘤；肝癌；乳腺癌；鼻咽癌
【中图分类号】 R730.2 文献标志码 A DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.03.016

Research progress on physiological characteristics of isomerase Pin1 and its role in tumor

HUANG Enyu，MA Yinxiao reviewing *HE Zhiwei* checking
China-American Cancer Research Institute of Guangdong Medical University，Dongguan 523808，China

【**Abstract**】Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase 1 (Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1，Pin1) is a small protein that regulates the level of phosphorylation in cells. Pin1 can specifically bind to the phosphorylated Serine/Threonine-Proline (pS/T-P) motif of phosphorylated target protein，and change the configuration of the target protein that it binds (from cis to Trans or change from trans to cis，Cis Trans). This in turn leads to changes in the structural stability of the allosteric target protein or changes in its intracellular distribution and causes changes in cell functions，especially abnormal changes in the cell cycle，changes in growth and proliferation，and so on. Pin1 is overexpressed in most human malignant tumors，such as liver cancer，breast cancer，nasopharyngeal carcinoma，etc. It promotes the growth of tumor cells by breaking the balance between oncogenes and tumor suppressor genes. So some people call it a catalyst for tumorigenesis. This article reviews the research progress of Pin1′s physiological properties and its role in various malignant tumors and provides theoretical references for tumor molecular targeted therapy.

【**Key words**】Pin1；Tumor；Liver cancer；Breast cancer；Nasopharyngeal carcinoma

脯氨酰顺反异构酶1（peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA- interacting 1，Pin1）是一种分子量为16KD的小分子蛋白，包含N末端的WW结构域和C末端PPIase结构域[1]。WW结构域是异构酶与靶蛋白结合部位，能够特异性结合在磷酸化蛋白的丝氨酸/苏氨酸-脯氨酸（phosphorylated Serine/Threonine-Proline，pS/T-P）基序上，PPIase结构域在此基础上对靶蛋白发挥异构作用。研究发现Pin1作为关键的信号调节蛋白，在侵袭性肿瘤中普遍高表达，并与肿瘤的发展和预后密切相关[2]。Pin1在肿瘤中的作用机制已成为目前肿瘤防治的研究热点。

1 Pin1的生理特性

Pin1的两个不同的结构域分别行使不同的功能，其中N末端WW结构域识别并结合靶蛋白pS/T-P结构域，而C末端PPIase结构域执行顺反异构化功能[1]。Pin1定向结合靶蛋白的脯氨酸前磷酸化位点，再使之异构化，从而导致靶蛋白的构型发生改变，影响其稳定性、亚细胞定位、蛋白质-蛋白质相互作用及其它翻译后修饰等。因此，Pin1能够调节磷酸化蛋白质的功能。Pin1磷酸化被认为是Pin1异构酶活性的一个标志，S/T-P在蛋白质底物上的磷酸化是其与Pin1结合活性及

基金项目：国家自然科学基金面上项目（8137559）
第一作者简介：黄恩雨，硕士研究生。
通信作者：何志巍，教授，博士。Email：467853605@qq.com
引用本文：黄恩雨，马音晓，何志巍. 异构酶Pin1生理特性与其在肿瘤中的作用研究进展[J].西南医科大学学报，2022，45（3）：262-266.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.03.016

随后异构化的前提[3]。由于S/T-P上蛋白质的磷酸化是控制细胞增殖和转化的关键调控机制，能广泛参与器官发育和代谢的调节，故Pin1在细胞周期进程、合成蛋白折叠和DNA损伤反应中起着重要作用[3]。

1.1 Pin1在信号转导中的全局作用

Pin1在信号传导中主要有三个作用。其一，Pin1能够特异性结合在pS/T-P基序，使得Pin1被视为与脯氨酸导向激酶相关联的“读写器”。一些报告证明，Pin1在许多蛋白质上的丝氨酸或苏氨酸磷酸化之后连接脯氨酸，再通过异构活性而使被结合的磷酸化蛋白发生构象变化，从而达到转录后水平的调控模式以及影响磷酸化蛋白的翻译后修饰引起进一步的调节，例如通过促进靶蛋白与其他激酶、磷酸酶、乙酰转移酶等的结合[4]。

其二，Pin1能优化信号转导，对组织发育有重要影响。Pin1通过调节一条通路的单个成员以及它们的同源激活剂和抑制剂，最终确定其激活状态的水平，来实现对信号转导通路的微调和放大作用。例如：人类乳腺上皮细胞中生长因子激活的RAS/MAPK途径，因为Pin1被证明在所有信号转导水平上都起到放大作用，包括稳定受体、增强转导激酶的活化、增加稳定性转录因子和效应因子的作用，进而促进了这种信号转导，促进细胞增殖[5]。此外，Pin1还参与其他信号途径的调节，并控制RAS/MAPK途径和蛋白磷酸酶以外的几种激酶的水平和活性，故被称为肿瘤发生的“催化因子”[4]。

其三，Pin1能调控基因的表达。研究表明Pin1能够通过控制转录调节蛋白和参与RNA剪接、mRNA降解、DNA修复、rRNA沉默和核糖体的组装等过程来影响基因的转录[6]。此外，Pin1还能调节表观遗传调控因子和转录因子，直接影响转录机制和转录后事件，并在基因特异性和整体调控基因表达方面发挥作用[7]。

1.2 Pin1在细胞周期中的调控作用

细胞增殖的一个普遍机制是以脯氨酸为导向的丝氨酸或苏氨酸磷酸化，其强调Pin1的多水平干预。在细胞周期的整个过程中，Pin1对多种磷酸化蛋白的调节以及在各种信号中发挥的作用是影响细胞周期进程和细胞分裂的关键[8]。

在哺乳动物细胞中的研究揭示，Pin1动态控制细胞周期调节蛋白的功能在细胞周期的所有阶段都是必需的[8-9]。在正常细胞中，细胞周期蛋白的水平会有适度的波动，这对于细胞从一个阶段进展到另一个阶段是至关重要的，特别是细胞周期蛋白D(cyclin D)和细胞周期蛋白E(cyclin E)，在细胞周期进程中，它们的水平迅速升高而后降解，在结合并激活特异性细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent protein kinases，CDKs)后，在转录和转录后水平上强烈依赖Pin1的活性。研究表明Pin1能够引起磷酸化的视网膜母细胞瘤抑制蛋白(pRB)异构化，从而调节pRB的进一步磷酸化和细胞周期进程中pRB的失活，同时，Pin1与pRB形成的Pin1-pRB复合物释放出E2F(E2F转录因子家族是参与细胞周期及细胞凋亡重要的调节因子)，以此来控制G1-S期(细胞周期G1期至S期)转变[10]。在S期，Pin1能够调控DNA的合成和中心体复制[11]以及RNA聚合酶II在转录基因启动子上的动态关联[12]。此外，Pin1还控制G2-M期转换，在G2期Pin1与早期有丝分裂抑制因子1(Emi1)结合，并阻止Emi1与SCF (Skp1-Cul1-Fbox)在异构化依赖的途径上的关联，从而保护了Emi1在G2期免被降解，细胞周期蛋白A(cyclin A)和细胞周期蛋白B(cyclin B)通过Pin1依赖的Emi1在G2期间的稳定积累诱导细胞进入S期和M期[13]。这些研究证实Pin1在细胞周期中发挥着重要的调控作用，是细胞周期进程的微调器。

除了能够调控细胞周期外，Pin1还能通过调控抑癌基因p53及p73的水平，同时促进基因毒性应激后的Che-1蛋白(一种人RNA聚合酶II结合蛋白)降解[14]，从而参与并促进细胞DNA损伤后的凋亡反应。

2 Pin1在肿瘤中的作用

肿瘤发生是一个多步骤和多因素的过程，在遗传水平和表观遗传水平上的改变，导致细胞出现失控的细胞增殖和转化，其中细胞增殖和转化的一个主要调控机制是蛋白质在脯氨酸前的丝氨酸或苏氨酸残基上被各种蛋白激酶的磷酸化。研究发现Pin1可以激活或稳定多种肿瘤蛋白，以及通过抑制一些抑癌基因的表达或使抑癌基因失活来促进肿瘤的发生[15]。通常情况下，Pin1在大多数正常组织中的表达水平很低，其表达与细胞增殖有关，高水平的Pin1只存在于少数细胞类型中。然而，Pin1在许多人类肿瘤中过度表达，例如鼻咽癌、乳腺癌和肝癌等[9]，在癌症患者中，Pin1的表达水平与临床预后及疾病进展密切相关[16]。这些结果表明，Pin1在大多数人类肿瘤中的高表达能使其成为很好的预后标志物，抑制Pin1的过度表达可以抑制肿瘤细胞转化表型和抑制肿瘤细胞生长，其对人类癌症的发病机制、诊断和治疗有重要意义。

2.1 Pin1与肝癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma，HCC)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一，饮酒和乙肝病毒(HBV)或丙肝病毒(HCV)感染是导致HCC发生的重要因素[17]。HCC恶性程度高、发展迅速且隐蔽、晚期治愈率低，并具有侵袭和转移的潜能。绝大多数肝癌患者在确诊后一年内死亡，其原因是缺乏有效的靶向药物，无法同时阻断多种癌症驱动途径。Pin1在70%左右的肝癌患者中过度表达并促进肝癌的发生，同时HCC预

后不良伴随着Pin1的高表达[18]，研究表明Pin1通过与不同底物的相互作用，诱导肝癌细胞增殖，促进细胞转化和抑制细胞凋亡[19]。由此可见Pin1在肝癌转移和预后中起到关键作用。

MicroRNA（miRNA）是一类长度为21 ~ 23个核苷酸的非编码小RNA，通过抑制蛋白质翻译或破坏靶基因的稳定来调节转录后基因表达的水平[20]。在肝癌中，miRNA表达下调，这可能是由miRNA的合成缺陷引起的，而Pin1能够通过改变输出蛋白5（exportin-5，XPO5）的构象来降低XPO5从细胞核向细胞质输出miRNA前体的能力，从而引起成熟miRNA水平下降，以此促进肝癌的发展[21]。上述研究提示，靶向抑制Pin1有望成为治疗肝癌的新策略。索拉非尼（Sorafenib）是目前唯一一种治疗晚期肝癌的靶向药，但总体疗效欠佳，ZHENG等[22]的研究发现下调Pin1可提高索拉非尼抗肿瘤的作用。研究证实应用Pin1抑制剂API-1（一种6-o-苄基鸟嘌呤衍生物）[23]、全反式维甲酸（all-trans retinoic acid，ATRA）[24-25]以及在API-1基础上改进的API-LP（API-1载入脂质体）[26]等可有效抑制肝癌细胞的生长。此外，NG等[27]的研究证明Pin1与RhoA和RhoC的转录水平显著相关，且肝癌的转移和复发与它们的共同高表达相关。以上结果表明抑制Pin1或者联合抑制Pin1/RhoA/RhoC有望成为治疗肝癌的新方法。

2.2 Pin1与乳腺癌

乳腺癌是全球妇女最常见的恶性肿瘤，尽管在乳腺癌上已经有激素治疗、手术治疗、辅助治疗等方式，但乳腺癌的转移以及耐药性，使得乳腺癌的治愈仍然具有挑战性[28]。有研究发现Pin1能够增强多种致癌信号通路和抑制肿瘤抑制因子，进而导致乳腺癌的发生[29]。Pin1在肿瘤中很少发生突变，然而由于其过度表达，增强了有丝分裂信号传导功能，从而促进肿瘤生存和生长[30]。因此，要提高乳腺癌的临床疗效，就需要更好地了解Pin1在乳腺癌中的作用机制，从而寻找更有效的治疗乳腺癌的方法。

KHANAL等[31]研究发现Pin1是Yes相关蛋白（Yes-associated protein，YAP）/转录共激活因子PDZ结合基序（transcriptional co-activator with PDZ-binding motif，TAZ）正向调控因子，在乳腺癌的发生和肿瘤细胞耐药性中起作用，Pin1与YAP/TAZ癌蛋白结合稳定了YAP/TAZ蛋白表达水平，增加了YAP/TAZ的致瘤和耐药活性，未来的联合治疗可以同时靶向Pin1和YAP/TAZ。而LIU等[32]的研究表明咪草酯（imazamethabenz）能有效抑制Pin1，进而抑制人乳腺癌MCF-7细胞的增殖、迁移和侵袭，这为开发新型Pin1抑制剂奠定了基础。同时，SAMANTA等[33]研究发现WA（withaferin A）对乳腺癌细胞生长抑制作用更强，这是由于WA给药能够降低Pin1的表达[33]。此外，HUANG等[34]研究发现抑制Pin1可以逆转肿瘤耐药，Pin1的高表达会造成乳腺癌对三苯氧胺的耐药性，而Pin1抑制剂ATRA在体内对三苯氧胺耐药的乳腺癌具有抑制作用，是治疗三苯氧胺耐药的乳腺癌的有效药物。这一系列的研究都为乳腺癌的分子靶向治疗提供了参考方向。

2.3 Pin1与鼻咽癌

鼻咽癌（nasopharyngeal carcinoma，NPC）作为一种上皮性恶性肿瘤，在中国广东和广西两地高发，其发病与EB病毒（epstein-barr virus，EBV）的感染显著相关[35]。研究表明Pin1在EBV感染的鼻咽癌细胞及移植瘤中高表达，这揭示了Pin1与EBV感染的鼻咽癌的发生有着紧密联系[36]。cyclin D1是受多种信号通路调节的下游基因，主要作用于细胞周期G1/S期，对细胞的生长发育有着重要的作用，与肿瘤的恶性化和转移密切相关，被认定为癌基因[37]。徐萌等[38]研究发现Pin1可通过激活MAPK/JNK肿瘤信号通路，提高cyclin D1的表达。同时，本课题组前期研究表明，在鼻咽癌组织中，激活转录因子1（activating transcription factor 1，ATF1）是Pin1的新的调节靶分子，高表达的Pin1主要通过作用于ATF1的第184位的磷酸化氨基酸而使活化的ATF1（即磷酸化苏氨酸184位点，$pATF1_{T184}$）蛋白稳定性增加，从而使ATF1过表达并促进鼻咽癌细胞的克隆形成，进而促进鼻咽癌的发生发展[39]。这些研究说明靶向抑制Pin1可能有助于鼻咽癌的治疗。鼻咽癌患者中除了Pin1的高表达，还存在Pin1基因多态性的情况，本课题组的ZENG等[40]研究发现广东地区鼻咽癌患者存在Pin1 2233678（-842G > C）和2233679（-667C > T）的基因多态性，与正常人比较存在显著差异，证明了这两个位点的多态性是鼻咽癌发病的风险因子。因此未来除了明确抑制Pin1对鼻咽癌进展的阻止作用外，还需进一步探究Pin1-842G > C和-667C > T基因多态性与鼻咽癌发病机制的关系。

2.4 Pin1与其他人类肿瘤

除了肝癌、乳腺癌和鼻咽癌外，在黑色素瘤、胃癌、结直肠癌和卵巢癌等瘤种中也存在Pin1的异常高表达[8,41]。CHEN等[42]用组织芯片（tissue microarray，TMA）和免疫组织化学方法检测了Pin1在黑色素瘤不同阶段的表达，发现胞浆Pin1的表达是黑色素瘤的一个预后标志物。ZHANG等[43]的研究发现Pin1的过度表达与弥漫型胃癌患者的晚期肿瘤分期、不良的化疗反应和较短的无进展生存期密切相关，此外还发现Pin1抑制剂能够增强胃癌的化疗敏感性[43]。LI等[44]的研究发现运用雷公藤红素（Celastrol）可抑制Pin1的表达而有效抑制Akt、STAT3、P38、JNK、P65和IL-6信号通路，从而诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞，导致卵巢癌细胞的增殖和

迁移被抑制，因此他们认为Pin1可能是卵巢癌治疗的新靶点，而celastrol可作为研究Pin1抑制剂的先导化合物。ZHANG等[45]研究发现Pin1是Nanog稳定性的上游调节因子，它保护Nanog免受SPOP（Speckle-type POZ protein）介导的泛素化和降解，进而促进了前列腺肿瘤的发生发展。以上研究结果表明，Pin1与多种恶性肿瘤的发生发展存在密切联系，抑制Pin1的高表达有望成为一种治疗恶性肿瘤的新方法。

3 争议与深入探讨

肿瘤的多样性和复杂性一直是其治疗的难点。Pin1作为一种新近发现的调控因子，是肿瘤发生发展过程中的重要因素。但是Pin1在肿瘤中的作用仍然存在争议，一方面Pin1在大多数肿瘤组织中表达上调，促进肿瘤的发生发展，另一方面Pin1对肿瘤也有抑制作用，比如在肾细胞癌中，基因缺失导致Pin1表达水平下调，而修复Pin1水平能够抑制肾细胞癌的发展[46]；在C57BL6背景的小鼠胚胎成纤维细胞中，Pin1的缺失可以升高cyclin E的稳态水平并增加基因组的不稳定性，进而促进癌基因诱导的鼠成纤维细胞的转化和肿瘤发生[47]；在应激状态下，Pin1能与抑癌基因P53相互作用，诱导P53产生构象变化，从而增强P53的反式激活活性[48]。因此，抑制Pin1是抑制肿瘤还是促进肿瘤的发生发展还有待进一步探究。此外，大量研究已经开发出许多Pin1抑制剂和Pin1联合抑制剂，但是这些药物目前还缺乏相应的临床应用。

4 小结

目前大量关于Pin1在不同人类肿瘤中的研究有利于更好地了解Pin1调节肿瘤细胞生长的特异性信号途径，但是Pin1对不同肿瘤作用机制的探索还有很大空间。通过对Pin1在不同肿瘤中的作用研究发现，Pin1几乎参与了所有癌症的生物活性调节，同时促进细胞增殖，说明它是一个潜在的肿瘤共同治疗靶点。因此，Pin1诱导肿瘤进展和抑制肿瘤发展的机制值得进一步研究。对Pin1在肿瘤中的相关研究有助于更好地理解肿瘤的发生发展机制，为Pin1抑制剂及Pin1联合抑制剂的研发和应用指明了方向，同时也为各种人类肿瘤的发展与治疗提供了新的视野。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] LEE YM, LIOU YC. Gears-in-motion: the interplay of WW and PPIase domains in pin1[J]. Front Oncol, 2018, 8: 469.

[2] CHENG CW, TSE E. PIN1 in cell cycle control and cancer[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1367.

[3] CHO JH, CHAE JI, SHIM JH. Rhein exhibits antitumorigenic effects by interfering with the interaction between prolyl isomerase Pin1 and c-Jun[J]. Oncol Rep, 2017, 37(3): 1865-1872.

[4] 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.

[5] SAEIDI S, KIM SJ, HAN HJ, *et al*. H-Ras induces Nrf2-Pin1 interaction: implications for breast cancer progression[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2020, 402: 115121.

[6] HANES SD. Prolyl isomerases in gene transcription[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1850(10): 2017-2034.

[7] ZANNINI A, RUSTIGHI A, CAMPANER E, *et al*. Oncogenic hijacking of the PIN1 signaling network[J]. Front Oncol, 2019, 9: 94.

[8] ZHOU XZ, LU KP. The isomerase PIN1 controls numerous cancer-driving pathways and is a unique drug target[J]. Nat Rev Cancer, 2016, 16(7): 463-478.

[9] LI JY, MO CF, GUO YF, *et al*. Roles of peptidyl-prolyl isomerase Pin1 in disease pathogenesis[J]. Theranostics, 2021, 11 (7): 3348-3358.

[10] RIZZOLIO F, LUCCHETTI C, CALIGIURI I, *et al*. Retinoblastoma tumor-suppressor protein phosphorylation and inactivation depend on direct interaction with Pin1[J]. Cell Death Differ, 2012, 19(7): 1152-1161.

[11] SCHUMANN M, MALEŠEVI M, HINZE E, *et al*. Regulation of the minichromosome maintenance protein 3 (MCM3) chromatin binding by the prolyl isomerase pin1[J]. J Mol Biol, 2018, 430(24): 5169-5181.

[12] LONE BA, AHMAD F, KARNA SKL, *et al*. SUPT5H post-transcriptional silencing modulates PIN1 expression, inhibits tumorigenicity, and induces apoptosis of human breast cancer cells [J]. Cell Physiol Biochem, 2020, 54(5): 928-946.

[13] BERNIS C, VIGNERON S, BURGESS A, *et al*. Pin1 stabilizes Emi1 during G2 phase by preventing its association with SCF(betatrcp)[J]. EMBO Rep, 2007, 8(1): 91-98.

[14] KAISER RWJ, ERBER J, HÖPKER K, *et al*. AATF/Che-1-an RNA binding protein at the nexus of DNA damage response and ribosome biogenesis[J]. Front Oncol, 2020, 10: 919.

[15] CHUANG HH, ZHEN YY, TSAI YC, *et al*. Targeting pin1 for modulation of cell motility and cancer therapy[J]. Biomedicines, 2021, 9(4): 359.

[16] GUO YT, LU Y, JIA YY, *et al*. Predictive value of pin1 in cervical low-grade squamous intraepithelial lesions and inhibition of pin1 exerts potent anticancer activity against human cervical cancer[J]. Aging Dis, 2020, 11(1): 44-59.

[17] WANG H, CHEN L, ZHOU T, *et al*. Nicotine promotes WRL68 cells proliferation due to the mutant p53 gain-of-function by activating CDK6-p53-RS-PIN1-STAT1 signaling pathway[J]. Chem Res Toxicol, 2020, 33(9): 2361-2373.

[18] LIAO XH, ZHANG AL, ZHENG M, *et al*. Chemical or genetic Pin1 inhibition exerts potent anticancer activity against hepatocellular carcinoma by blocking multiple cancer-driving pathways[J]. Sci Rep, 2017, 7: 43639.

[19] CHENG CW, TSE E. Targeting PIN1 as a therapeutic approach for hepatocellular carcinoma[J]. Front Cell Dev Biol, 2019, 7: 369.

[20] SEGAL M, SLACK FJ. Challenges identifying efficacious miRNA therapeutics for cancer[J]. Expert Opin Drug Discov, 2020, 15 (9): 987-992.

[21] LI J, PU WC, SUN HL, *et al*. Pin1 impairs microRNA biogenesis by mediating conformation change of XPO5 in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(9): 1612-1624.

[22] ZHENG M, XU HJ, LIAO XH, *et al*. Inhibition of the prolyl isomerase Pin1 enhances the ability of sorafenib to induce cell death and inhibit tumor growth in hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(18): 29771-29784.

[23] PU WC, LI J, ZHENG YY, *et al*. Targeting pin1 by inhibitor API-1 regulates microRNA biogenesis and suppresses hepatocellular carcinoma development[J]. Hepatology, 2018, 68 (2): 547-560.

[24] YANG DY, LUO WS, WANG JC, *et al*. A novel controlled release formulation of the Pin1 inhibitor ATRA to improve liver cancer therapy by simultaneously blocking multiple cancer pathways[J]. J Control Release, 2018, 269: 405-422.

[25] LIAO XH, ZHANG AL, ZHENG M, *et al*. Chemical or genetic Pin1 inhibition exerts potent anticancer activity against hepatocellular carcinoma by blocking multiple cancer-driving pathways[J]. Sci Rep, 2017, 7: 43639.

[26] SUN D, TAN SY, XIONG YL, *et al*. MicroRNA biogenesis is enhanced by liposome-encapsulated Pin1 inhibitor in hepatocellular carcinoma[J]. Theranostics, 2019, 9(16): 4704-4716.

[27] NG L, KWAN V, CHOW A, *et al*. Overexpression of Pin1 and rho signaling partners correlates with metastatic behavior and poor recurrence-free survival of hepatocellular carcinoma patients[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 713.

[28] YAO Y, LI XQ, CHENG LH, *et al*. Circular RNA FAT atypical cadherin 1 (circFAT1)/microRNA-525-5p/spindle and kinetochore-associated complex subunit 1 (SKA1) axis regulates oxaliplatin resistance in breast cancer by activating the notch and Wnt signaling pathway[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 4032-4043.

[29] KIM G, BHATTARAI PY, CHOI HS. Peptidyl-prolyl cis/trans isomerase NIMA-interacting 1 as a molecular target in breast cancer: a therapeutic perspective of gynecological cancer[J]. Arch Pharm Res, 2019, 42(2): 128-139.

[30] LIU K, ZHENG MY, LU R, *et al*. The role of CDC25C in cell cycle regulation and clinical cancer therapy: a systematic review[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20: 213.

[31] KHANAL P, YEUNG B, ZHAO YL, *et al*. Identification of prolyl isomerase Pin1 as a novel positive regulator of YAP/TAZ in breast cancer cells[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 6394.

[32] LIU C, MU CY, LI Z, *et al*. Imazamethabenz inhibits human breast cancer cell proliferation, migration and invasion via combination with Pin1[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(5): 3210-3214.

[33] SAMANTA SK, LEE J, HAHM ER, *et al*. Peptidyl-prolyl cis/trans isomerase Pin1 regulates withaferin a-mediated cell cycle arrest in human breast cancer cells[J]. Mol Carcinog, 2018, 57(7): 936-946.

[34] HUANG SY, CHEN Y, LIANG ZM, *et al*. Targeting Pin1 by All-Trans retinoic acid (ATRA) overcomes tamoxifen resistance in breast cancer via multifactorial mechanisms[J]. Front Cell Dev Biol, 2019, 7: 322.

[35] CHEN YP, CHAN ATC, LE QT, *et al*. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2019, 394(10192): 64-80.

[36] XU M, CHEUNG CCM, CHOW C, *et al*. Overexpression of PIN1 enhances cancer growth and aggressiveness with cyclin D1 induction in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0156833.

[37] YAN W, CHENG L, ZHANG DM. Ultrasound-targeted microbubble destruction mediated si-CyclinD1 inhibits the development of hepatocellular carcinoma via suppression of PI3K/AKT signaling pathway[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 10829-10839.

[38] 徐萌, 李五一, 罗国炜. 鼻咽上皮细胞中过表达PIN1激活JNK信号通路上调CyclinD1的研究[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(8): 1113-1117.

[39] HUANG GL, LIAO D, CHEN H, *et al*. The protein level and transcription activity of activating transcription factor 1 is regulated by prolyl isomerase Pin1 in nasopharyngeal carcinoma progression[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(12): e2571.

[40] ZENG LY, LUO SQ, LI X, *et al*. Functional PIN1 promoter polymorphisms associated with risk of nasopharyngeal carcinoma in Southern Chinese populations[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4593.

[41] ANGELUCCI F, HORT J. Prolyl isomerase Pin1 and neurotrophins: a loop that may determine the fate of cells in cancer and neurodegeneration[J]. Ther Adv Med Oncol, 2017, 9(1): 59-62.

[42] CHEN X, LIU XS, DENG B, *et al*. Cytoplasmic Pin1 expression is increased in human cutaneous melanoma and predicts poor prognosis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 16867.

[43] ZHANG ZZ, YU WX, ZHENG M, *et al*. PIN1 inhibition sensitizes chemotherapy in gastric cancer cells by targeting stem cell-like traits and multiple biomarkers[J]. Mol Cancer Ther, 2020, 19(3): 906-919.

[44] LI XJ, WANG HM, DING J, *et al*. Celastrol strongly inhibits proliferation, migration and cancer stem cell properties through suppression of Pin1 in ovarian cancer cells[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 842: 146-156.

[45] ZHANG JF, CHEN M, ZHU YS, *et al*. SPOP promotes Nanog destruction to suppress stem cell traits and prostate cancer progression[J]. Dev Cell, 2019, 48(3): 329-344.e5.

[46] TENG BL, HACKER KE, CHEN SF, *et al*. Tumor suppressive activity of prolyl isomerase Pin1 in renal cell carcinoma[J]. Mol Oncol, 2011, 5(5): 465-474.

[47] YEH ES, LEW BO, MEANS AR. The loss of PIN1 deregulates cyclin E and sensitizes mouse embryo fibroblasts to genomic instability[J]. J Biol Chem, 2006, 281(1): 241-251.

[48] BAQUERO J, VARRIANO S, ORDONEZ M, *et al*. Nuclear tau, p53 and Pin1 regulate PARN-mediated deadenylation and gene expression[J]. Front Mol Neurosci, 2019, 12: 242.

(2021-10-03 收稿, 2021-11-07 修回)