

肽基脯氨酰顺反异构酶 1 在肝癌中的研究进展

莫柱宁(综述), 黄莉(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)输血科(莫柱宁); 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院检验科, 广西高校临床检验诊断学重点实验室(黄莉)

作者简介: 莫柱宁, 医学硕士, 副主任技师, 硕士研究生导师, 研究方向: 输血医学及肿瘤分子诊断。E-mail: mozhn@139.com

通信作者: 黄莉, 医学博士, 副主任技师, 研究方向: 肿瘤发病机制及实验诊断。E-mail: hl200415@163.com

[摘要] 肽基脯氨酰顺反异构酶 1(PIN1)在肝癌中异常表达,作为肿瘤催化分子在肝癌的增殖、侵袭、凋亡和血管生成等过程中发挥着重要作用。该文从 PIN1 的分子结构与功能、PIN1 在肝癌中的表达及其在肝癌发生、发展中的作用等几方面进行综述。

[关键词] 肽基脯氨酰顺反异构酶 1; 肝癌; 进展

[中图分类号] R 735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)10-1100-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.10.24

Research progress of peptidyl-prolyl cis/trans isomerase NIMA-interacting 1 in hepatocellular carcinoma

MO Zhu-ning, HUANG Li. Department of Blood Transfusion, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region(Guangxi Academy of Medical Sciences), Nanning 530021, China

[Abstract] Peptidyl-prolyl cis/trans isomerase never in mitosis A(NIMA)-interacting 1(PIN1) is abnormally expressed in hepatocellular carcinoma, and plays an important role in the proliferation, invasion, apoptosis and angiogenesis of hepatocellular carcinoma as a tumor catalytic molecule. This paper reviews the molecular structure and function of PIN1, the expression of PIN1 in hepatocellular carcinoma and its role in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma.

[Key words] Peptidyl-prolyl cis/trans isomerase never in mitosis A(NIMA)-interacting 1(PIN1); Hepatocellular carcinoma; Progress

肝癌是全球第七大常见实体肿瘤,也是第二大致死恶性肿瘤^[1]。国内肝癌的防治也依然严峻^[2]。尽管肝癌的诊断水平在不断提高,但早期肝癌的有效诊断仍然十分困难。在治疗方面,虽然肝癌患者能够通过手术切除或消融,甚至肝移植获得有效治疗,但仍有一部分患者存在肿瘤复发,导致肝癌的 5 年生存率较低^[3-5]。因此,迫切需要探究肝癌发生、发展过程中涉及的潜在关键分子,为肝癌的诊断、治疗和预后提供有效的理论基础。肽基脯氨酰顺反异构酶 1[peptidyl-prolyl cis/trans isomerase never in mitosis A(NIMA)-interacting 1, PIN1]属于肽脯氨酰基顺反异构酶家族,普遍存在于生命体中,能够特异地识别并与蛋白质中磷酸化的丝/苏-脯氨酸基序结合,催化其中酰胺键的顺反异构,继而调节蛋白的生物活性、稳定性、磷酸化水平及亚细胞定位^[6]。PIN1 在细胞生命进程中通过对蛋白的调控,诱导众多原癌及抑癌基因的蛋白功能

发生变化,从而参与多种细胞信号转导及通路调节,促进肿瘤的发生和发展^[7-8]。研究证实 PIN1 在肝癌中高表达,并通过抑制肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤细胞生长、侵袭、转移和肿瘤血管生成的方式发挥作用。因此, PIN1 与肝癌的发生、发展密切相关。本文对 PIN1 的分子结构与功能、PIN1 在肝癌中的表达及其在肝癌发生、发展中的作用等综述如下。

1 PIN1 的分子结构与功能

PIN1 定位于 19 号染色体短臂 13 带,由 163 个氨基酸组成,相对分子质量为 18×10^3 ,广泛分布于各种原核、真核生物体及各种组织,多数定位于胞质,但部分也可存在于酵母、果蝇和哺乳动物的内质网、红色面包霉的线粒体基质及大肠杆菌的外周质等^[9-10]。PIN1 发挥生物学功能主要通过以下 2 个功能结构区域实现:一个是由 1~39 位氨基酸构成的氨基末端色氨酸-色氨酸中心结构区域,主要参与底物

的识别,使 PIN1 特异性地与底物中磷酸化的丝/苏-脯氨酸肽段的蛋白结合;另一个是由 45 ~ 163 位氨基酸构成的羧基末端肽基脯氨酰异构酶活性结构域,可诱导蛋白的构象和功能变化,特异性地异构化磷酸化的丝/苏-脯氨酸酰胺键^[11]。这两个结构域紧密合作催化底物蛋白的构象变化,随后通过多种途径激活并放大各类致癌转导信号,从而引起中心体的异常扩增和基因组序列的不稳定,导致细胞恶性转化,最终导致肿瘤的发生与发展。

2 PIN1 在肝癌中的表达

PIN1 表达紊乱通常导致细胞增殖失控和肿瘤形成。PIN1 表达水平与癌症间存在相关性首先在乳腺癌中得到证实,其在细胞中的定位与肿瘤的病理类型相关^[12]。研究发现,PIN1 在多种肿瘤中均呈现高表达,包括肝癌、脑癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌和前列腺癌等^[13]。多项研究证实,与邻近的非肿瘤肝组织相比,PIN1 的核糖核酸(ribose nucleic acid, RNA)和蛋白在肝癌中均呈高水平表达^[14-16]。Shinoda 等^[17]采用免疫组化和蛋白免疫印迹技术对肝癌患者中 PIN1 表达进行研究,发现 PIN1 表达越高的患者,其肿瘤体积越大、门静脉侵犯频率也越高,患者的预后越差、总生存率越低,而 3 年内复发率也越高。Pang 等^[18]还发现肝癌组织中 PIN1 的表达与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) X 蛋白(HBx)的表达呈显著正相关。另一项研究结果也表明 PIN1 在约 70% 的 HBV 阳性肝癌患者中呈高水平表达^[19]。PIN1 基因启动子的单核苷酸多态性也可能参与 PIN1 表达的调控,其基因型-842CC 与外周血单个核细胞内 PIN1 蛋白表达水平降低有关,表明 PIN1 与肝癌的遗传易感性之间具有相关性^[20-22]。由此可见,PIN1 的表达与肝癌的发生、发展密切相关。

3 PIN1 在肝癌发生、发展中的作用

3.1 PIN1 与肝癌增殖

HBV 是肝癌最常见的病因,其编码的 HBx 具有致癌性。研究表明,PIN1 和 HBx 可以在特定的丝氨酸-脯氨酸基序上相互作用,从而增强 HBV 感染状态下肝细胞的增殖作用^[23]。另一项研究发现,肝内胆管癌中 PIN1 与 c-Jun 氨基端激酶(c-Jun N-terminal protein kinase, JNK)活性呈正相关,其主要机制是 JNK 可直接结合 PIN1 中丝氨酸 115 位点并使其磷酸化,这一磷酸化作用阻止了 PIN1 在赖氨酸 117 位点的泛素化及其蛋白酶降解。JNK 通路的激活主要是通过影响 PIN1 蛋白稳定性来促进肝内胆管细胞增殖,表明 PIN1 是肿瘤发生的关键驱动因子^[24]。Bae 等^[25]通过体外细胞实验对 p53 基因突变与 PIN1

表达间的相关性研究发现,PIN1 介导的脯氨酸异构化可通过调控靶蛋白 p53 诱导细胞周期阻滞和生长抑制。随着研究的深入,发现 p53 突变对肝癌生长的作用机制,主要是通过周期蛋白依赖激酶 4(cyclin-dependent kinase 4, CDK4)促进 p53 突变的丝氨酸 249 磷酸基团与 PIN1 相结合并依赖 PIN1 定位于核内,而且结合物随着 PIN1 的增加而增多,从而促进 p53 突变的核定位,导致 p53 突变与 c-Myc 相互作用,增强依赖 c-Myc 的核糖体合成,证实了 CDK4-PIN1-p53-RS-c-Myc 通路在肝癌进程中的作用^[26]。Farra 等^[27]发现,PIN1 可通过上调多种细胞周期蛋白和 E2F 转录因子促进肝癌细胞的增殖,表明 PIN1-E2F1 是控制肝癌细胞生长的另一个具有吸引力的靶点。 β -连环蛋白是 Wnt 信号通路中的重要分子,它能在 Ras 相关 C3 肉毒素底物 1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1)的辅助下,迁移至胞核,与转录因子 LEF/TCF 及多种蛋白形成转录复合体,从而启动靶基因的转录,影响细胞的增殖与分化。张钰^[28]发现 PIN1 与 β -连环蛋白的表达呈正相关,其机制可能是 PIN1 激活了 Wnt/ β -连环蛋白通路,从而促进肝细胞癌的发生和发展。微小 RNA(microRNA, miRNA)结合与功能实验表明,过表达 miR-140-5p 不仅可以降低 PIN1 的表达,还可以抑制多种 PIN1 依赖的癌症途径,并抑制小鼠的肿瘤生长^[29]。由此可见,PIN1 可用不同的方式参与肝癌细胞的增殖。

3.2 PIN1 与肝癌转移

早期发现或预测肝癌转移的分子标志物,对于肝癌患者的治疗管理和确定新的治疗靶点以抑制肝癌的进展和转移至关重要。Ng 等^[15]通过随机对照试验对 139 例肝癌患者中 PIN1 的表达水平与肿瘤转移的相关性进行研究,发现肝癌标本中 PIN1 转录水平显著高于配对的癌旁组织,且 PIN1 高表达与肝癌患者的肿瘤转移和无复发生存率密切相关,这也是预测肝癌根治切除术后转移复发的独立危险因素。另一项研究发现,瑞格拉非尼耐药的肝癌细胞株,不仅可通过敲除或过表达 PIN1 调控上皮间质转化相关分子(上皮钙黏附素和 Snail)来实现相应抑制或促进肝癌细胞的迁移和侵袭,而且可通过与上皮间质转化调节因子 Gli1 的相互作用,影响肝癌细胞的上皮间质转化、迁移、侵袭和转移等生物学行为^[30]。Sun 等^[31]研究发现,PIN1 可通过改变细胞外调节蛋白激酶磷酸化后输出蛋白-5(expotin-5)的构象,导致 miR-122 负载减少,以增加微管动力学相关蛋白的表达,从而参与肝癌的迁移。因此,PIN1 与肝癌的转移活性密切相关。

3.3 PIN1 与肝癌血管生成 肿瘤血管的形成能促进肿瘤的发生、发展,而肝癌作为一种高度侵袭性的多血管性肿瘤,其疾病进展有赖于活跃的血管生成。肿瘤血管生成主要受血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达调控,其通过刺激血管通透性诱导肿瘤血管生成,促进肿瘤发展进程^[32-33]。研究发现, PIN1 高表达可增加人肝星形细胞激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)的转录活性和 VEGF 蛋白水平。AP-1 的转录活性通过与 c-Fos 和 c-Jun 形成异二聚体进行调控,而 PIN1 可通过结合 c-Fos 和 c-Jun 来增加其转录活性,进而增强 AP-1 的活化活性,导致 VEGF 基因转录的增加。这表明在肝细胞中 PIN1 可通过调控 AP-1 活性促进 VEGF 介导的血管生成^[34]。此外,另一项细胞体外实验显示,抑制 PIN1 表达可降低肝癌细胞中 VEGF 的蛋白表达量,从而抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路的磷酸化,降低 NF- κ B 的活化,阻碍肿瘤血管生成^[17]。因此, PIN1 能通过底物蛋白活化调控 VEGF 介导的肝癌血管生成。

3.4 PIN1 与肝癌细胞凋亡 PIN1 除了参与上述功能,还影响肝癌细胞的程序性死亡,即细胞凋亡。Zheng 等^[19]发现,索拉非尼能通过 Rb/E2F 途径抑制 PIN1 的转录,从而下调 PIN1 RNA 和蛋白的表达。敲除 PIN1 可导致 Mcl-1 的表达降低,从而增强索拉非尼在肝癌中诱导细胞凋亡的能力。此外,抑制并最终诱导癌细胞中活性 PIN1 的降解,也可通过依赖含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteinyI aspartate specific proteinase, caspase)的方式增加索拉非尼诱导的肝癌细胞凋亡敏感性。这些结果表明, PIN1 在索拉非尼抗肿瘤细胞凋亡过程中发挥重要作用。生存素(survivin)的抗凋亡功能在包含肝癌在内的多种癌症中起着关键作用,其在肝癌中与 PIN1 的表达呈正相关。通过细胞系和异种移植模型研究发现,过表达 PIN1 可抑制 caspase-3 和 caspase-9 活性导致凋亡减弱。此外,在过表达 PIN1 的细胞中下调 survivin 可减弱 PIN1 诱导的抗凋亡作用,提示抑制凋亡可通过 PIN1-survivin 相互作用介导。免疫共沉淀分析也表明 PIN1 可通过磷酸化的苏氨酸 34-脯氨酸 35 基序与 survivin 相互作用,并增强苏氨酸 34 位点磷酸化的 survivin、HBx 蛋白和 caspase-9 前体之间的结合。证实 PIN1 可通过 survivin 蛋白参与肝癌细胞的凋亡功能^[35]。此外,Leong 等^[36]研究证实,miR-874-3p 在肝癌细胞系可通过靶向 PIN1 抑制细胞生长和集落形成,从而促进细胞凋亡。综上所述, PIN1 在肝癌细胞的凋亡过程中可通过调控多种底物蛋白发挥重要作用。

4 结语

肝癌是一种具有很强侵袭性且预后不良的癌症,其发生、发展过程中重要分子靶点的识别可能促进新的诊疗方法的发展。PIN1 表达失调与肝癌肿瘤大小、分期和复发等临床特征密切相关。PIN1 通过调控底物蛋白磷酸化异构在多种通路中参与肝癌进程。因此, PIN1 高表达所产生的多种致癌效应使得 PIN1 很有可能成为肝癌诊断和治疗的靶点,但仍需要进一步的研究和临床试验来检验 PIN1 在肝癌诊治中的安全性和有效性,这也将是今后研究的重点。相信随着研究的深入,将逐步揭示 PIN1 在肝癌发生、发展中的机制,为肝癌的诊断和治疗提供更多的研究基础和理论依据。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 贺君剑,魏长慧,李众,等.中国居民 2004~2016 年肝癌死亡趋势分析[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(1):119-122.
- [3] Chapman BC, Paniccio A, Hosokawa PW, et al. Impact of facility type and surgical volume on 10-year survival in patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma[J]. J Am Coll Surg, 2017, 224(3):362-372.
- [4] 朱晓峰. 肝癌肝移植的研究进展与挑战[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(12):1190-1193.
- [5] 吕天石,邹英华. 肝癌微创介入治疗进展[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(3):211-215.
- [6] Min SH, Zhou XZ, Lu KP. The role of Pin1 in the development and treatment of cancer[J]. Arch Pharm Res, 2016, 39(12):1609-1620.
- [7] Pu W, Zheng Y, Peng Y. Prolyl isomerase Pin1 in human cancer: function, mechanism, and significance[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8:168.
- [8] Cheng CW, Tse E. Targeting PIN1 as a therapeutic approach for hepatocellular carcinoma[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 7:369.
- [9] Lu KP, Hanes SD, Hunter T. A human peptidyl-prolyl isomerase essential for regulation of mitosis[J]. Nature, 1996, 380(6574):544-547.
- [10] Ranganathan R, Lu KP, Hunter T, et al. Structural and functional analysis of the mitotic rotamase Pin1 suggests substrate recognition is phosphorylation dependent[J]. Cell, 1997, 89(6):875-886.
- [11] Zhang M, Frederick TE, VanPelt J, et al. Coupled intra- and inter-domain dynamics support domain cross-talk in Pin1[J]. J Biol Chem, 2020, 295(49):16585-16603.
- [12] 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):3459-3572.
- [13] Cheng CW, Tse E. PIN1 in cell cycle control and cancer[J]. Front

- Pharmacol, 2018,9:1367.
- [14] Ao R, Zhang DR, Du YQ, et al. Expression and significance of Pin1, β -catenin and cyclin D1 in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Med Rep, 2014,10(4):1893-1898.
- [15] 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.
- [16] 许晓梅,胡怀东,廖勇,等.应用组织芯片检测 Pin1 在肝炎、肝硬化、肝细胞性肝癌组织中的表达[J].重庆医科大学学报,2010,35(9):1377-1380.
- [17] Shinoda K, Kuboki S, Shimizu H, et al. Pin1 facilitates NF- κ B activation and promotes tumour progression in human hepatocellular carcinoma[J]. Br J Cancer, 2015,113(9):1323-1331.
- [18] Pang R, Lee TK, Poon RT, et al. Pin1 interacts with a specific serine-proline motif of hepatitis B virus X-protein to enhance hepatocarcinogenesis[J]. Gastroenterology, 2007,132(3):1088-1103.
- [19] Zheng M, Xu H, 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.
- [20] Segat L, Pontillo A, Annoni G, et al. PIN1 promoter polymorphisms are associated with Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2007,28(1):69-74.
- [21] Huang L, Mo Z, Lao X, et al. PIN1 genetic polymorphisms and the susceptibility of HBV-related hepatocellular carcinoma in a Guangxi population[J]. Tumour Biol, 2016,37(5):6599-6606.
- [22] Segat L, Milanese M, Crovella S. Pin1 promoter polymorphisms in hepatocellular carcinoma patients[J]. Gastroenterology, 2007,132(7):2618-2620.
- [23] Zhou Q, Yan L, Xu B, et al. Screening of the HBx transactivation domain interacting proteins and the function of interactor Pin1 in HBV replication[J]. Sci Rep, 2021,11(1):14176.
- [24] Lepore A, Choy PM, Lee NCW, et al. Phosphorylation and stabilization of PIN1 by JNK promote intrahepatic cholangiocarcinoma growth[J]. Hepatology, 2021,74(5):2561-2579.
- [25] Bae JS, Noh SJ, Kim KM, et al. PIN1 in hepatocellular carcinoma is associated with TP53 gene status[J]. Oncol Rep, 2016,36(4):2405-2411.
- [26] Liao P, Zeng SX, Zhou X, et al. Mutant p53 gains its function via c-Myc activation upon CDK4 phosphorylation at serine 249 and consequent PIN1 binding[J]. Mol Cell, 2017,68(6):1134-1146. e6.
- [27] Farra R, Dapas B, Baiz D, et al. Impairment of the Pin1/E2F1 axis in the anti-proliferative effect of bortezomib in hepatocellular carcinoma cells[J]. Biochimie, 2015,112:85-95.
- [28] 张钰. 肽基脯氨酰顺反异构酶在肝细胞癌中的表达及其临床病理意义[D]. 福州:福建医科大学,2014.
- [29] Yan X, Zhu Z, Xu S, et al. MicroRNA-140-5p inhibits hepatocellular carcinoma by directly targeting the unique isomerase Pin1 to block multiple cancer-driving pathways[J]. Sci Rep, 2017,7:45915.
- [30] Wang J, Zhang N, Han Q, et al. Pin1 inhibition reverses the acquired resistance of human hepatocellular carcinoma cells to Regorafenib via the Gli1/Snai1/E-cadherin pathway[J]. Cancer Lett, 2019,444:82-93.
- [31] Sun HL, Cui R, Zhou J, et al. ERK activation globally downregulates miRNAs through phosphorylating exportin-5[J]. Cancer Cell, 2016,30(5):723-736.
- [32] Naito H, Iba T, Takakura N. Mechanisms of new blood-vessel formation and proliferative heterogeneity of endothelial cells[J]. Int Immunol, 2020,32(5):295-305.
- [33] Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF)—key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. Rom J Morphol Embryol, 2018,59(2):455-467.
- [34] Yang JW, Hien TT, Lim SC, et al. Pin1 induction in the fibrotic liver and its roles in TGF- β 1 expression and Smad2/3 phosphorylation[J]. J Hepatol, 2014,60(6):1235-1241.
- [35] Cheng CW, Chow AK, Pang R, et al. PIN1 inhibits apoptosis in hepatocellular carcinoma through modulation of the antiapoptotic function of survivin[J]. Am J Pathol, 2013,182(3):765-775.
- [36] Leong KW, Cheng CW, Wong CM, et al. MiR-874-3p is down-regulated in hepatocellular carcinoma and negatively regulates PIN1 expression[J]. Oncotarget, 2017,8(7):11343-11355.

[收稿日期 2021-11-08][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

莫柱宁,黄莉. 肽基脯氨酰顺反异构酶 1 在肝癌中的研究进展[J]. 中国临床新医学,2023,16(10):1100-1103.