

Pin1和P16在肺鳞癌中的表达及临床意义

王要华¹, 戚 玮¹, 王露露², 宋文广^{3*}

¹华北理工大学研究生学院, 河北 唐山

²河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄

³唐山市工人医院, 河北 唐山

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

摘 要

P16作为细胞周期的一种调节性蛋白, 能够直接参与细胞的周期与调控, 阻止细胞周期的转换, 起到了负性调节细胞的增殖与分裂的作用。Pin1是人类高度保守的特异性磷酸化肽基脯氨酰顺及异构酶, 它作用于脯氨酸所形成的肽键, 并且仅使磷酸化pSer/Thr-Pro发生异构化, 这一磷酸化后调控机制能诱导磷酸蛋白的构像变化, 使其发挥功能。Pin1在包括非小细胞肺癌在内的许多不同肿瘤中过表达, 可能被用作肿瘤标志物或作为肿瘤治疗的靶点、Pin1抑制剂在胰腺癌、肺癌的治疗中可以起到化疗增效或免疫增效的作用, Pin1促进肿瘤进展的相关机制与P16抑制细胞增殖成为肿瘤防治的重要研究领域。本文主要就Pin1与P16结构与功能进行简单介绍, 探讨其与肺鳞癌患者各种临床病理特征的可能关系, 以期对肺鳞癌的发生发展和治疗方法提供有利的依据, 为癌症患者带来了新的希望。

关键词

肺鳞癌, Pin1, P16, 综述

Expression and Clinical Significance of Pin1 and P16 in Lung Squamous Carcinoma

Yaohua Wang¹, Wei Qi¹, Lulu Wang², Wenguang Song^{3*}

¹Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei

³Tangshan Workers' Hospital, Tangshan Hebei

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

*通讯作者。

Abstract

As a regulatory protein of the cell cycle, P16 can directly participate in the cell cycle and regulation, prevent the cell cycle conversion, and play a role in negatively regulating cell proliferation and division. Pin1 is a highly conserved human phosphorylated peptidyl prolyl cis and isomerase, which acts on the peptide bonds formed by proline and only isomerizes phosphorylated pSer/Thr-Pro. This post-phosphorylation regulatory mechanism can induce conformational changes in phosphoproteins to function. Pin1 overexpression in many different tumors, including non-small cell lung cancer, may be used as tumor markers or as a target for tumor therapy. Pin1 inhibitors in the treatment of pancreatic cancer, lung cancer, can play the role of chemotherapy efficiency or immune efficiency. Pin1 promotes tumor progression mechanism and P16 inhibits cell proliferation, which become an important research area of tumor prevention and treatment. This paper mainly makes a brief introduction to the structure and function of Pin1 and P16, and discusses its possible relationship with various clinicopathological features of lung squamous cell carcinoma patients, so as to provide a favorable basis for the development and treatment of lung squamous cell carcinoma, and bring new hope for cancer patients.

Keywords

Squamous Cell Lung Carcinoma, Pin1, P16, Summarize

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. Pin1 与 P16 相关性

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一[1], 是全球癌症发病率和死亡率的主要原因, 无论男女, 2018 年新诊断病例超过 200 万, 死亡 180 万, 占癌症死亡总数的 18.4% [2]。尽管近十年来在肺癌的诊断和治疗方面做出了重大的研究努力, 但是可靠的预后仍然具有挑战性。

近年来, 寻找新的肿瘤标志物和治疗靶点已经成为肿瘤研究中的热点。有文献报道, 肺癌患者肺组织中的多基因表达异常与肺癌的发生发展以及淋巴结转移有着密不可分的关系[3]。P16、Pin1 是近年来研究较多的肿瘤相关蛋白。

P16 作为细胞周期的一种调节性蛋白, 能够直接参与细胞的周期与调控, 阻止细胞周期的转换, 起到了负性调节细胞的增殖与分裂的作用。但是若 P16 表达降低, 失去调控功能, 就会使细胞不断恶性增殖下去, 失去调控功能, 从而加快恶性肿瘤的产生[4]; Pin1 是人类高度保守的特异性磷酸化肽基脯氨酰顺及异构酶, 它作用于脯氨酸所形成的肽键, 并且仅使磷酸化 pSer/Thr-Pro 发生异构化, 这一磷酸化后调控机制能诱导磷酸蛋白的构象变化, 使其发挥功能。近来的研究显示这种新的调控机制在许多生理过程中起重要的调节作用, 一旦失调便导致一系列人类疾病。如癌症患者体内 Pin1 表达异常增高, 并调控多种癌基因的信号通路[5]。Pin1 定位在细胞质和细胞核, 主要依靠丝氨酸磷酸化在细胞核与细胞质之间穿梭而达到快速的平衡[6], 但是其在肿瘤细胞核与细胞质之间的表达量与平衡机制出现异常表现为 Pin1 高表达并且在细胞核与细胞质之间的分布具有一定的特异性[7] [8]等。由此我们可以得知: 在细胞的增殖与分化过程中, Pin1 发挥着构象转换开关的作用, 调控与有丝分裂相关的多种蛋白质的构象, 从而调节

细胞的增殖与分化, 保证细胞周期的正常进行[8]; P16 基因是直接作用于细胞周期, 抑制细胞增殖, 具有减慢细胞周期的“刹车”作用, 当 P16 基因由于甲基化而失活时, 可导致 PRB 基因持续磷酸化, 细胞增殖失控而形成肿瘤[9], 因此, Pin1 促进肿瘤进展的相关机制与 P16 抑制细胞增殖成为肿瘤防治的重要研究领域。

本文研究的目的是, 探讨 P16、Pin1 在肺鳞癌的表达与患者的年龄、性别、淋巴结转移、浸润范围有无相关性, 与肿瘤组织学类型和分化程度有无关系。

2. Pin1 与 P16 的结构功能

Pin1 是肽基 - 脯氨酸“顺 - 反式”异构酶, 是一个由两个保守结构域组成的 18kda 蛋白, n 端 WW 结构域用于识别和结合特定的磷酸化蛋白, c 端结构域催化异构化反应[10] [11]。Pin1 广泛表达, 在细胞周期、凋亡、蛋白质合成、蛋白质降解等细胞功能中发挥重要作用[12] [13] [14]。Pin1 作用于脯氨酸所形成的肽键, 并且仅使磷酸化 pSer/Thr-Pro 发生异构化, 这一磷酸化后调控机制能诱导磷酸蛋白的构象变化, 使其发挥功能[15] [16]。近来的研究显示这种新的调控机制在许多生理过程中起重要的调节作用, 一旦失调便导致一系列人类疾病。如癌症患者体内 Pin1 表达异常增高, 而在神经退行性 AD 患者体内则明显下降, 同时, Pin1 缺失转基因鼠表现出与年龄相关的神经退化。大多数常见癌症, 如前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌、脑癌、肺癌和结肠癌中 Pin1 均呈过量表达[17]。Pin1 的生物功能对蛋白质结构数据库中约 1% 的 Ser-Pro 和 Thr-Pro 进行分析, 预测 pSer.Pro 和 pThr.Pro 以顺式构象存在的比例大约占总量的 10%~20%。Pin1 能特异性地催化 pSer/Thr.Pro 酰胺键的旋转, 从而改变磷酸化蛋白质的构象, 影响蛋白质的生理功能[18] [19]。如: 蛋白的催化活性、磷酸化状况、蛋白 - 蛋白相互作用、亚细胞定位和蛋白的稳定性等。许多调控细胞增殖与分化的蛋白质(如: NIMA、Cdc25、Cyclin D1)和转录因子(如: c-Jun、catenin、p53、NF- κ B)中均含有 Ser.Pro/Thr.Pro 肽段, 被脯氨酸激酶(如: CDKs、MAPKs、JNKs 和 GSK.3)催化磷酸化, 产生了 Pin1 特异性的结合位点(pSer/Thr-Pro), Pin1 能够诱导其靶蛋白构象改变, 调控靶蛋白功能。因此, 在细胞的增殖与分化过程中, Pin1 发挥着构象转换开关的作用, 调控与有丝分裂相关的多种蛋白质的构象, 从而调节细胞的增殖与分化, 保证细胞周期的正常进行[20]。

P16 是一种在正常生理条件下诱导细胞周期阻滞的细胞周期调节蛋白[21]。是 1993 年发现的又一新型抑癌基因, 也是人们发现的第一个直接作用于细胞周期抑制细胞分裂的基因, 参与多种肿瘤的发生与发展, 编码 156 个氨基酸的细胞周期素依赖性激酶的抑制蛋白 p16, 与 p53 基因、视网膜细胞瘤基因(Rh)、细胞周期素(cyclin)、细胞周期素依赖性激酶(cyclin-dependent kinases)等共同组成细胞周期反馈调节环, 调控细胞 G1 至 S 期的改变。一定的外界刺激如 DNA 损伤、应激等均可激活 p16 基因, 迅速通过转录调控机制使 p16 蛋白合成增加, p16 蛋白可直接与 CDK4、CDK6 以及 cyclin-CDK 复合物结合并抑制其活性, 从而抑制 pRb 磷酸化和转录因子 E2F 的释放, 使细胞分裂不能通过 G1→S 调控点而被阻滞于 G1 期进行 DNA 修复, P16 基因失活后失去了其正常的“关卡控制功能”, 从而增加了肿瘤发生的几率[22] [23] [24] [25] [26]。

3. Pin1、P16 在肺癌的研究进展

3.1. Pin1 在肺癌中的研究进展

肿瘤的发生发展一直是困扰着我们的一个棘手的问题, 随着分子生物学技术的发展, 对其研究不断深入。Pin1 异构化了许多重要的致癌和细胞信号通路的分子键, 包括 Bcl-2, p53, c-Jun, 连环蛋白, NF- κ B, cyclin D1, c-Myc 和 raf1。这可能导致构象的改变, 从而导致催化活性、蛋白质相互作用、亚细胞定位和蛋白质稳定性的改变。这些改变已被证明与细胞转化和癌症进展有关。

Pin1 在几种不同的人类癌症中过度表达。这是首次报道 Pin1 在非小细胞肺癌(NSCLC)临床样本中过表达[27]。Jie He 等[27]采用免疫组化方法分析肿瘤和正常肺标本中 Pin1、cyclin D1、p53 和 MDM2 的表达情况,并与多种临床病理特征进行比较。实时荧光定量 RT-PCR 分析 Pin1 的 mRNA 表达,并与临床病理特征进行比较。得出结论:Pin1 在包括非小细胞肺癌在内的许多不同肿瘤中过表达,可能被用作肿瘤标志物或作为肿瘤治疗的靶点。Xiaogang Tan 等[28]研究了 Pin1 表达在 NsCLC 患者中的临床相关性。Pin1 的表达可能是 NsCLC 患者的不利预后因素,提示 Pin1 可能在肿瘤的发展和转移中发挥作用,从而可能成为 NsCLC 治疗的新靶点。刘元银等[29]得出结论 PIN1 抑制剂胡桃醌可以抑制肺癌 A549 细胞的增殖,其机制可能是通过降低 AKT-pS473 活性来实现的。

3.2. P16 在肺癌中的研究进展

HYO JUNG AN 等[30]评估 P16 表达与临床病理因素的关系,并进行生存分析。结果:P16 表达阴性与 NSCLC 淋巴结转移显著相关($p = 0.025$)。此外,多因素分析显示,P16 表达阴性的 NSCLC 患者无病生存和疾病特异性生存较差。Kaplan-Meier 生存曲线证实 P16 表达阴性与无病生存差($p = 0.017$)和疾病特异性生存差($p = 0.016$)显著相关。得出结论:以新的 AJCC 标准确定的 P16 表达可用于检测 NSCLC 淋巴结转移。

Aldo Pezzuto 等[31]的研究结果表明,不同类型的环境、遗传和代谢因素参与了肺肿瘤的发生和扩散。在肿瘤细胞中观察到高代谢率,这与高糖摄入、高有氧和厌氧糖酵解导致瓦伯格效应有关。GLUT 在肿瘤代谢生长和进展中起着关键作用。在这些亚型中,只有 GLUT-1 与恶性肿瘤的扩散有关。体外和人体研究表明,该分子通过刺激癌细胞代谢和生长,抑制细胞凋亡,促进血管生成,影响细胞周期和肿瘤扩散的机制与肺癌的化疗耐药和预后不良有关。相反,p16 则具有相反的作用,促进细胞凋亡,并与细胞周期蛋白 cdk4 和 6 结合,最终决定细胞周期阻滞在 G0 期,诱导肿瘤细胞凋亡。因此,p16 和 GLUT1 在恶性肿瘤中均过表达,是潜在的预后因素,可作为新的靶向治疗手段。

4. 总结与展望

综上,我们可以发现 Pin1、P16 在肿瘤的表达及生物学作用方面是非常重要的,有相关文献报道,Pin1 在包括非小细胞肺癌在内的许多不同肿瘤中过表达,可能被用作肿瘤标志物或作为肿瘤治疗的靶点[27]、Pin1 抑制剂在胰腺癌、肺癌的治疗中可以起到化疗增效或免疫增效的作用[32][33],目前针对 Pin1 的抑制剂研究也取得一定的进步,但是临床使用还存在一定的限制,Pin1 也参与广泛的信号调节、参与肿瘤耐药,并处于耐药信号调节的中心点[34],但是目前关于 Pin1 与 P16 在肺鳞癌的表达与临床意义的关系并不清楚,需要探讨其与肺鳞癌患者各种临床病理特征的可能关系,为肺鳞癌的发生发展和治疗方法提供有利的依据,为癌症患者带来了新的希望。

参考文献

- [1] Wang, L.F., Wu, L.P. and Wen, J.D. (2021) LncRNA AC079630.4 Expression Associated with the Progression and Prognosis in Lung Cancer. *Aging*, **13**, 18658-18668. <https://doi.org/10.18632/aging.203310>
- [2] Casal-Mouriño, A., Ruano-Ravina, A., Lorenzo-González, M., Rodríguez-Martínez, Á., Giraldo-Osorio, A., Varela-Lema, L., Pereiro-Brea, T., Barros-Dios, J.M., Valdés-Cuadrado, L. and Pérez-Ríos, M. (2021) Epidemiology of Stage III Lung Cancer: Frequency, Diagnostic Characteristics, and Survival. *Translational Lung Cancer Research*, **10**, 506-518. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2020.03.40>
- [3] 李风波. p53、p16 在小细胞肺癌中的表达及其临床意义[J]. 社区医学杂志, 2018, 16(8): 61-63.
- [4] 蔡群. p16, nm23-H1 蛋白在肺癌组织中的表达及价值[J]. 饮食保健, 2020, 7(26): 9.
- [5] 刘群, 赖长城, 毛宇彬, 洪亮, 孙丽芳, 宋巍, 吴学记. pin1 基因在非小细胞肺癌中的表达及其意义[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18(8): 607-610.

- [6] Ranganathan, R., Lu, K.P., Hunter, T., *et al.* (1997) Structural and Functional Analysis of the Mitotic Rotamase Pin1 Suggests Substrate Recognition Is Phosphorylation Dependent. *Cell*, **89**, 875-886. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80273-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80273-1)
- [7] Pezzuto, A., Citarella, F., Croghan, I. and Tonini, G. (2019) The Effects of Cigarette Smoking Extracts on Cell Cycle and Tumor Spread: Novel Evidence. *Future Science OA*, **5**, FSO394. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2019-0017>
- [8] Shen, M., Stukenberg, P.T., Kirschner, M.W. and Liu, K.P. (1998) The Essential Mitotic Peptidyl-Prolyl Isomerase Pin Binds and Regulates Mitosis-Specific Phosphoproteins. *Genes & Development*, **12**, 706-720. <https://doi.org/10.1101/gad.12.5.706>
- [9] 颜腾飞, 万玲玲, 贺宇彤, 李玉雪, 李立新, 梁芸. P16 基因甲基化和 P53 抗体在非小细胞肺癌血清中的表达[J]. 河北医药, 2017, 39(12): 1783-1787.
- [10] Lippens, G., Landrieu, I. and Smet, C. (2007) Molecular Mechanisms of the Phospho-Dependent Prolyl Cis/Trans Isomerase Pin1. *The FEBS Journal*, **274**, 5211-5222. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2007.06057.x>
- [11] Lee, Y.M. and Liou, Y.C. (2018) Gears-in-Motion: The Interplay of WW and PPIase Domains in Pin1. *Frontiers in Oncology*, **8**, Article No. 469. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00469>
- [12] Shen, Z.J., Esnault, S., Schinzel, A., Borner, C. and Malter, J. (2009) The Peptidyl-Prolylisomerase Pin1 Facilitates Cytokine-Induced Survival of Eosinophils by Suppressing Bax Activation. *Nature Immunology*, **10**, 257-265. <https://doi.org/10.1038/ni.1697>
- [13] Lee, Y.C., Que, J., Chen, Y.C., Lin, J.T., Liou, Y.C. and Liao, P.C. (2013) Pin1 Acts as a Negative Regulator of the G2/M Transition by Interacting with the Aurora-A Bora Complex. *Journal of Cell Science*, **126**, 4862-4872. <https://doi.org/10.1242/jcs.121368>
- [14] Nakatsu, Y., Yamamotoya, T., Ueda, K., Ono, H., Inoue, M.K. and Matsunaga, Y. (2020) Prolyl Isomerase Pin1 in Metabolic Reprogramming of Cancer Cells. *Cancer Letters*, **470**, 106-114. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.10.043>
- [15] Fischer, G., Bang, H. and Mech, C. (1984) Determination of Enzymatic Catalysis for the Cis-Trans-Isomerization of Peptide Binding in Proline-Containing Peptides. *Biomedica Biochimica Acta*, **43**, 1101-1111.
- [16] Yaffe, M.B., Schutkowski, M., Shen, M., Zhou, X.Z., Stukenberg, P.T. and Rahfeld, J.U. (1997) Sequence Specific and Phosphorylation Dependent Proline Isomerization: A Potential Mitotic Regulatory Mechanism. *Science*, **278**, 1957-1960. <https://doi.org/10.1126/science.278.5345.1957>
- [17] Wulf, G.M., Ryo, A., Wulf, G.G., *et al.* (2001) Pin1 Is Overexpressed in Breast Cancer and Potentiates the Transcriptional Activity of Phosphorylated c-Jun towards the Cyclin D1 Gene. *EMBO Journal*, **20**, 3459-3472. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.13.3459>
- [18] Ma, S.L., Tang, N.L.S. and Lam, L.C.W. (2020) Promoter Methylation and Gene Expression of Pin1 Associated with the Risk of Alzheimer's Disease in Southern Chinese. *Current Alzheimer Research*, **17**, 1232-1237. <https://doi.org/10.2174/1567205018666210208163946>
- [19] Wang, J.Z., Zhang, Y.H., Bai, J., Du, W.T. and Zhang, X.Y. (2021) A Preliminary Identification of PIN1 SNP Linkage in Patients with Coronary Heart Disease from Handan, China. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, **40**, 133-139. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2020.05.015>
- [20] 丁爽, 禹媛, 崔宇琦, 王琳琳, 邹朝霞. Pin1 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 生命的化学, 2021, 41(10): 2163-2167.
- [21] Gothwal, M., Nalwa, A., Singh, P., *et al.* (2021) Role of Cervical Cancer Biomarkers p16 and Ki67 in Abnormal Cervical Cytological Smear. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, **71**, 72-77. <https://doi.org/10.1007/s13224-020-01380-y>
- [22] 熊光武, 王世闻. 抑癌基因 p16 与肿瘤基因治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2002, 18(4): 210-212.
- [23] 金焰, 傅松滨. 抑癌基因 p16 基因与肿瘤关系以及基因治疗的研究进展[J]. 国外医学(遗传学分册), 2001, 24(5): 269-272.
- [24] 芮红兵, 叶德富, 卓光生, 陈君敏, 薛原, 郑玲, 朱月永, 康日辉, 林珺芳. 野生型 p16 和 p53 抑癌基因共转染对 K562 细胞增殖的抑制作用[J]. 中国实验血液学杂志, 2002, 10(5): 400-403.
- [25] Agarwal, V.K., Sharma, R., Gahlot, G. and Arnav, A. (2021) Clinical and Histopathological Correlation of p16 and p53 Expression in Oral Cancer. *Indian Journal of Surgical Oncology*, **12**, 164-168. <https://doi.org/10.1007/s13193-020-01145-z>
- [26] Iranpour, M., Dabiri, S., Rezazade-Jabalbarezi, M. and Bagheri, F. (2021) Expression of P63, P16 and CK17 in Atypical Squamous Metaplasia and Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Iranian Journal of Pathology*, **16**, 181-189. <https://doi.org/10.30699/ijp.2021.104280.2095>
- [27] He, J., Zhou, F., Shao, K., *et al.* (2007) Overexpression of Pin1 in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Its Correlation with Lymph Node Metastases. *Lung Cancer*, **56**, 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2006.11.024>

-
- [28] Tan, X.G., Zhou, F., Wan, J.T., *et al.* (2010) Pin1 Expression Contributes to Lung Cancer: Prognosis and Carcinogenesis. *Cancer Biology & Therapy*, **9**, 111-119. <https://doi.org/10.4161/cbt.9.2.10341>
- [29] 刘元银, 雷淑慧, 杨燕, 蒋幼凡. 胡桃醌通过降低 AKT 活性抑制肺癌 A549 细胞增殖[J]. 基础医学与临床, 2013, 33(8): 1032-1037.
- [30] An, H.J., Koh, H.M. and Song, D.H. (2019) New P16 Expression Criteria Predict Lymph Node Metastasis in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *In Vivo*, **33**, 1885-1892. <https://doi.org/10.21873/invivo.11682>
- [31] Pezzuto, A., D'Ascanio, M., Ricci, A., *et al.* (2020) Expression and Role of p16 and GLUT1 in Malignant Diseases and Lung Cancer: A Review. *Thoracic Cancer*, **11**, 3060-3070. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13651>
- [32] Koikawa, K., Kibe, S., Suizu, F., *et al.* (2021) Targeting Pin1 Renders Pancreatic Cancer Eradicable by Synergizing with Immunotherapy. *Cell*, **184**, 4753-4771.E27. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.020>
- [33] 陈璐, 何嘉文, 李姝君. KPT-6566 对肺癌细胞增殖、侵袭、凋亡的影响及机制[J]. 山东医药, 2020, 60(31): 19-23.
- [34] 欧洁, 吴红艳. Pin1 促进肿瘤发展相关机制的研究进展[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2019, 28(1): 71-75.