

抗肿瘤药物研究新靶点及研究进展 ——极光激酶和 Pin1

陈晓光*, 张 翼

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: 恶性肿瘤是威胁人类生命健康的重大难治性疾病, 人类在恶性肿瘤的治疗过程中经历了漫长的历史变迁。抗肿瘤药物是重要的治疗手段之一, 随着研究的深入与科学技术的发展, 抗肿瘤药物随着新靶点的发现而不断进步。大量新的抗肿瘤药物靶点如极光激酶和 Pin1 的发现以及它们与肿瘤发生发展关系的阐明为寻找有效的抗肿瘤药物, 更好地治疗肿瘤奠定了基础, 目前已经有针对新靶点的药物进入临床前或临床研究。

关键词: 恶性肿瘤; 药物新靶点; 极光激酶; Pin1

中图分类号: R963

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 03-0264-06

Recent advance in the study of novel anti-tumor targets and drugs ——aurora kinase and Pin1

CHEN Xiao-guang*, ZHANG Yi

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Malignant tumor, one of the most refractory diseases, plays a threaten role in human health, the therapy and research on malignant tumor have taken a long way to go. The anti-tumor drugs which are the essential therapy strategies upgrade with the development of new anti-tumor targets and the research on tumor pathogenesis. Aurora kinase and Pin1, the novel anti-tumor targets, maintain the important relationship with tumor. Many new compounds designed on these targets have excellent anti-tumor effects and also enter into phase I or phase II clinical trial.

Key words: malignant tumor; drug new target; aurora kinase; Pin1

据美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 2007 年的数据显示, 心血管疾病、恶性肿瘤和脑血管疾病是导致人类死亡的前三位致命性疾病。居死亡率第二的恶性肿瘤具有发病形式多样, 组织来源复杂等难治性疾病的特点。在我国, 随着社会经济的发展、人民生活水平的提高以及环境的影响, 恶性肿瘤已成为影响我国人民寿命的最大的危险因素, 因此恶性肿瘤的治疗已成为急需解决的关键性问题。

在肿瘤治疗的研究中, 人们历经了漫长而曲折的

历程, 提出了许多理论和学说。肿瘤研究经历了 20 世纪 70 年代的癌基因时代, 80 年代的抑癌基因时代, 90 年代的多基因时代, 进入新的世纪以来, 人们已不再满足于孤立地研究癌基因或抑癌基因的结构变化, 而是将其以蛋白组的形式、以基因家族的形式与细胞的重要生命活动联系在一起, 引发了一系列的重大突破, 包括肿瘤多步骤理论的提出, DNA 修复理论的形成, 细胞凋亡理论的形成, 细胞周期核心机制的阐明, 细胞周期启动机制的阐明, 细胞中多条信号转导途径的阐明, 最终使科学家们冲出了癌症研究在黑暗中摸索与茫然的处境, 看到了曙光。抗肿瘤药物作为肿瘤治疗的重要形式在肿瘤的临床治疗中发挥着关键性作用, 抗肿瘤药物的研究也随着理论的更新和技

收稿日期: 2008-12-23.

*通讯作者 Tel: 86-10-63165207, E-mail: chxg@imm.ac.cn

术的进步,从以往的非选择性的细胞毒药物的筛选转向高选择性的靶向药物的寻找。随着蛋白质组学的进步,科学家们发现了多个与肿瘤发生发展密切相关的新靶点,其中与肿瘤发生发展密切联系的细胞周期相关蛋白成为研究的主要目标,如极光激酶 (aurora kinase, Aurora)、Pin1 (protein interaction with NIMA1) 和活性素 B (p110beta) 等。目前已有近百种分子靶向药物用于临床和正在进行临床研究,为肿瘤的治疗尤其实体瘤的治疗起到了积极的推动作用。本文就近年来国内外研究的前沿:极光激酶和 Pin1 及其抑制剂研究作相关综述。

1 极光激酶 (Aurora)

极光激酶是负责调控细胞有丝分裂的一类重要的丝/苏氨酸激酶。在细胞有丝分裂中,极光激酶参与了中心体成熟分离、染色体固缩、纺锤体组装和维持、染色体分离以及胞质分裂等多个过程,而这些过程正是细胞生长、存活的关键步骤,若它们发生错误,就会导致基因的不稳定,成为肿瘤发生的诱因,因此自 Aurora 发现以来就一直受到广泛关注。Aurora 基因由英国剑桥大学的 David M Glover 最早从突变纺锤体功能失常的黑腹果蝇基因序列中发现,首先定义和发现了 Aurora 与肿瘤发生的相互关系,并发现在不育的 Aurora 突变雌性动物中,由 Aurora 突变导致下游丝/苏氨酸信号的失活,从而使细胞周期过程中中心体分离错误而不能形成正常的两极的纺锤体,产生细胞分裂的异常而诱导细胞恶性化从而形成肿瘤^[1]。

1.1 极光激酶家族的生物学特征

目前研究表明,人类极光激酶有 3 个家族成员,即极光 A (Aurora A)、极光 B (Aurora B) 和极光 C (Aurora C),其在结构序列上非常相似,Aurora A 和 Aurora B 在结构上具有 71% 的同源性的羧基末端催化区结构,但是它们三者的氨基末端即可变区却不尽相同^[2,3]。极光激酶催化区的保守性表明极光激酶的底物具有结构特异性,并且催化区的晶体结构也已被完全揭示,为研究其特异性底物和调控物提供了条件。

1.1.1 极光激酶在细胞有丝分裂中的定位 极光激酶家族各成员虽然具有相似的结构,但是在细胞有丝分裂过程中,各成员的定位和功能却不尽相同。极光 A 在有丝分裂的过程中伴随中心体存在并在中心体附近的微管上也有一定的附着。而极光 B 一般与内着丝粒蛋白 (inner centromere protein, INCENP) 和存活素 (survivin) 两种蛋白形成复合体而发挥作用,

其在细胞有丝分裂的过程中与染色体紧密结合而被称为染色体伴侣蛋白^[4]。极光 C 在特定的组织细胞中有一定的表达,也位于中心体^[5]。

1.1.2 极光激酶在细胞有丝分裂中的功能 极光 A 与中心体的结合与其本身的结构无关,并且无需激酶的激活,其作用与 TPX2 (XKLP2 靶蛋白) 相关^[6,7]。极光 A 在细胞分裂过程中主要参与中心体的分离和成熟。Hannak 等^[8]的研究发现,在通过 RNA 干扰技术沉默极光 A 的秀丽隐杆线虫的胚细胞中心体在细胞核分裂后,分离的中心体出现汇集而崩解,导致纺锤体无法正常分离,提示了极光 A 与中心体的分离和成熟的重要关系。另外极光 A 还参与了纺锤体的组装,Tsai 等^[9]报道了极光 A 通过 Ras 亚家族蛋白 Ran 的激活形式 Ran-GTP 参与了细胞有丝分裂过程中纺锤体的组装,并发现极光 A 在该信号过程中的关键作用。极光 A 的活化包括其丝/苏氨酸磷酸化位点的复杂磷酸化和去磷酸化调节过程,并且具有自动磷酸化位点^[10]。其作用受磷酸酶 PP1、PKA 和 TPX2 的调节^[11,12]。

极光 B 作为染色体的伴侣蛋白在有丝分裂的过程中与染色体的复制分离密切相关,其活性在细胞分裂的 G₂/M 期达到最高,提示了其染色体复制分离的重要关系。极光 B 在有丝分裂过程中位于细胞中心,在细胞质的分裂过程中并不移位,继续保持和浓集于细胞中段^[13]。其功能主要在于与存活素 (survivin) 和 INCENP 共同作用保证染色体和着丝点微管的正确连接和稳定^[14]。另外染色体在细胞有丝分裂过程中的定位受极光 B 的严密调控,Andrews 等^[15]报道了极光 B 与有丝分裂着丝粒相关激动蛋白 (mitotic centromere-associated kinesin, MCAK) 共同作用调节染色体的定位。极光 C 一般作为染色体分离的调节蛋白,其功能类似于极光 A 和极光 B。

1.2 极光激酶与肿瘤

正是由于极光激酶在细胞有丝分裂中的关键作用,极光激酶与肿瘤的关系已成为研究的热点。随着研究的深入,在不同组织来源的肿瘤细胞中发现了极光激酶各家族成员的突变及其在一定程度上的过表达。Sen 等^[16]首先发现了初级乳腺中极光 A 的过表达。随后的研究又发现了在人乳腺、卵巢、胰腺和胃部肿瘤中极光 A 一定程度的过表达。另外当将极光 A 基因转入 NIH-3T3 细胞后,细胞获得了致瘤性,接种于试验动物体内后能形成肿瘤^[17]。

1.2.1 极光激酶与中心体的扩增 极光 A 的过表达能导致细胞中心体的异常增加,这种增加可能与与

胞有丝分裂中胞质分离的异常而形成多极化细胞相关。Glover 等^[1]的研究中就发现了细胞多极化和极光 A 的关系, 极光 A 和极光 B 共同作用下的异常多极细胞停止于 G₁ 期后检验点位置, 当细胞失去 p53 蛋白调控识别时, 细胞将持续 DNA 的复制和中心体的异常扩增, 从而导致非整倍体细胞的出现而形成肿瘤^[18]。另外极光 B 的过表达也能导致中心体的异常扩增而形成细胞的多极化, 有研究还发现极光 B 还能使染色体在细胞分裂期滞后, 从而形成胞质分裂的错误诱发癌变^[19]。

1.2.2 极光激酶与抑癌基因的节制关系 极光激酶能与 p53、BRCA、NM23-H1 和 Chfr 等抑癌基因共同作用而导致肿瘤的发生。目前研究比较清楚的是极光 A 与 p53 的关系, p53 能抑制极光 A 导致的中心体的扩增, 但反过来过表达的极光 A 能磷酸化 p53 而抑制 p53 的活性, 并且能使 p53 与 DNA 的结合位点分离, 从而抑制其下游信号的活化^[20]。因此极光 A 与细胞中抑癌基因的相对量决定了细胞的致癌性。另外也有报道发现了极光激酶在细胞中与肿瘤发生密切相关信号通路的相互作用, 提示极光激酶可能通过这些信号通路调节肿瘤的发生与发展。

1.3 极光激酶抑制剂

肿瘤可以定义为细胞生长失控的病理反应, 因此作为调控细胞生长的极光激酶可能成为治疗肿瘤的新的策略。鉴于极光激酶在肿瘤发生发展过程中的重要作用, 使极光激酶抑制剂治疗肿瘤成为可能, 也成为抗肿瘤治疗的新靶点。通过 RNA 干扰技术沉默极光激酶基因, 发现对肿瘤的生长具有一定的抑制作用, 提示了极光激酶作为肿瘤治疗靶点的可能性。目前已经发现一些靶向极光激酶的小分子化合物具有显著的抑制肿瘤生长作用, 代表药物如勃林格殷格翰 (Boehringer Ingelheim Corporation) 公司开发的 Hesperadin, 是一类极光 B 的小分子抑制剂, 对极光 B 的抑制作用 IC₅₀ 为 250 nmol·L⁻¹, 已进入 I 期临床研究^[21]。由阿斯利康公司 (Astra Zeneca) 开发的 ZM447439, 为极光 A 和极光 B 的双重抑制剂, 对极光 A 和极光 B 的抑制作用 IC₅₀ 为 100 nmol·L⁻¹, 也已进入 I 期临床研究^[22]。后来随着 Vertex 公司的 VX-680 的发现, 人们找到了具有更好的治疗作用的极光激酶抑制剂, 其对极光激酶各家族成员都有抑制作用, IC₅₀ 在 5 nmol·L⁻¹ 水平^[23]。VX-680 能特异地与极光激酶的 ATP 位点结合, 从而抑制其活性。在体外 VX-680 可有效地阻断多种肿瘤细胞的细胞周期, 诱导细胞凋亡。在体内 VX-680 可明显缩小肿瘤体积,

并呈明显的剂量效应关系。机制研究表明, VX-680 通过抑制极光激酶活性而实现其抗肿瘤作用。VX-680 已进入 II 期临床研究, 对白血病、结肠癌和胰腺癌均有一定的治疗作用^[24]。

另外随着研究人员对极光激酶的进一步研究, 开发了大量针对极光激酶各家族的小分子抑制剂, 如 CHR-3520、CTK-110、CYC-116、ENMP-981693、JNJ-7706621、PHA-680632、SNS-314、MP-529、MP-235、PHA-739358、AT-9283、MLN-8054、R-763 和 SU6688 等^[25]。科研人员坚信随着对极光激酶本身及其与肿瘤发生发展的关系的进一步认识, 在不远的将来会有具有较好治疗作用和较低毒性的极光激酶抑制剂用于肿瘤的治疗。

2 Pin1

在细胞的生长过程中, 功能蛋白的活性和结构是调节细胞内正常生命活动的关键性因素。功能蛋白活性和结构的调节受细胞内复杂信号传导通路系统和蛋白质相互作用的影响, 不论是在正常细胞还是病理状态的细胞中, 乙酰化、甲基化、氧化和磷酸化均是功能蛋白调节的重要方式。细胞增殖和癌变过程中, 脯氨酸介导的磷酸化是细胞内调节信号的重要机制, 而其磷酸化的识别受到肽基脯氨酰顺反异构酶 Pin1 (prolyl isomerase interacting with NIMA) 的影响, 它能调节磷酸化蛋白的构象从而影响蛋白的功能及稳定性。大量的研究表明, Pin1 对多种影响细胞周期的功能蛋白具有调节作用, 因此 Pin1 是调控正常细胞的增殖与分化及肿瘤细胞的生长和转移的重要因子。Pin1 在多种组织来源的肿瘤中呈过表达状态, 提示了其于肿瘤发生发展的密切关系。目前, 以 Pin1 为靶点的抗肿瘤药物研究正在广泛开展。

2.1 Pin1 的结构和功能

Pin1 是一种高度保守的肽基脯氨酰顺反同分异构酶 (PPIase), 由 163 个氨基酸残基组成, 分子量约 18 kD。Pin1 包括两个结构功能区: 一个氨基末端的 WW 区, 由 39 个氨基酸组成, 功能为参与蛋白质之间的相互作用和识别; 一个羧基末端的具有催化活性的激酶 PPIase 区, 由 120 个氨基酸残基组成。Pin1 区别于其他类似酶系的特征在于其能特异地通过 WW 区识别磷酸化的丝/苏-脯氨酸基序, 利用 PPIase 区的催化活性促进顺式和反式酰胺异构酶的互换, 从而调节靶蛋白的活性和稳定性^[26]。细胞内在的肽基脯氨酰肽段的顺式反式互换由于受到磷酸化的影响而受到限制, 其转换速度非常缓慢, 在 Pin1 的催化下, 其转换速度能提高 1 000 倍^[27]。因此 Pin1 对

细胞内功能蛋白的结构和功能具有关键性的调节作用。

Pin1 基因于 1996 年由哈佛大学的 Lu Kunping 教授从酵母的基因中发现, 是与酵母细胞分裂相关的第一个重要 PPIase^[28]。最初的研究认为, 在细胞分裂过程中 Pin1 是促进细胞进行有丝分裂的细胞周期进程的调节因子。Liou 等^[29]的研究发现, Pin1 敲除的小鼠具有类似于细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 敲除小鼠的细胞增殖的抑制现象, 出现体重下降以及睾丸和视网膜萎缩等。因此认为 Pin1 可能通过调节 Cyclin D1 参与细胞周期的进程, 对细胞的生长产生影响。后来的研究证实了这一观点, Pin1 能与磷酸化的 Cyclin D1 结合, 使 Cyclin D1 滞留于细胞核, 从而稳定 Cyclin D1 的蛋白功能^[30]。鉴于 Pin1 与 Cyclin D1 的重要关系, 逐步揭示了 Pin1 在时序性的细胞周期转变过程中的调节作用。Pin1 能够对细胞分裂周期同系物 25c (cell division cycle 25 homolog C, Cdc25C)、有丝分裂早期抑制因子 1 (early mitotic inhibitor, Emi1) 和细胞分裂周期蛋白 2 (cell division cycle 2, Cdc2) 具有调节作用, 而这些蛋白是调节细胞周期进程的重要调节因素^[31, 32]。有研究报道, Pin1 敲除的小鼠, 其原始生殖细胞的细胞周期 G₁-S 期延长^[33]。另外无血清呈休眠状态的 Pin1 缺失胚胎成纤维细胞, 当给予血清刺激后, 进入细胞周期的时间延长^[34]。以上均说明 Pin1 是细胞周期进程调节的关键因子。

2.2 Pin1 与肿瘤的关系

Pin1 在多种组织来源的人肿瘤中呈一定程度的过表达, 在人前列腺、乳腺、肺和结肠癌中都发现了 Pin1 的过表达, 其中肺癌和结肠癌 Pin1 可能成为一种诊断标志物。Pin1 可能被细胞中的癌基因相关信号通路所激活, 但其也能反过来活化癌基因相关的信号通路。由于丝 / 苏-脯氨酸基序是多种细胞周期蛋白激酶的唯一磷酸化位点, 所以 Pin1 能通过调节多种细胞周期功能蛋白而影响肿瘤的生长和转移。Pin1 可以作为一个有丝分裂的调节蛋白, 因为它能影响有丝分裂相关磷酸化蛋白的功能。

Pin1 的过表达程度与 Cyclin D1 的表达程度呈正相关, 预示了其与 Cyclin D1 这样一个癌基因的相互关系^[35]。如 Pin1 可通过激活 c-Jun/c-Fos、 β -catenin/TCF 和 NF- κ B 来促进 Cyclin D1 的表达^[36], 另外 Pin1 可与 Cyclin D1 结合而增加它的半衰期^[29]。另外 Pin1 可能通过 β -catenin 来发挥作用, Wnt / β -catenin 的活化是多种人类肿瘤发生发展过程中的特征, 在细胞内

β -catenin 会被逐渐排出细胞核而被降解, 并且大量的 β -catenin 会堆积在细胞浆里。而过表达的 Pin1 能阻碍 β -catenin 的排出, 起稳定 β -catenin 的作用, 从而过度活化 Wnt / β -catenin 信号通路, 使其下游信号 Cyclin D1 和 Myc 过度激活, 从而导致肿瘤的发生和促进肿瘤的进展^[37]。另外 Pin1 还与 DNA 的损伤相关, 以及与细胞内凋亡相关蛋白具有一定的调节作用。

近来的研究还发现 Pin1 与肿瘤发生发展的关系还表现在 Pin1 能调节细胞中心体的扩增, Pin1 的过表达能诱导中心体扩增的异常, 导致非整倍体细胞的出现而诱发肿瘤^[38]。但是随着针对 Pin1 研究的深入, Pin1 与肿瘤的关系出现了相反的情况。在 B6 小鼠成纤维细胞中, Pin1 敲除能增加细胞基因组的不稳定性, 并且 C-myc 和 Cyclin E 的稳定性增加, 成纤维细胞更易向肿瘤细胞转化^[39, 40], 因此提出了 Pin1 是条件性的肿瘤抑制因子学说。

有研究发现 Pin1 的高表达程度与患前列腺癌病人的生存期密切相关, 并且对术后病人的预后有一定的影响。Pin1 可能作为一个肿瘤形成的催化分子, 其在许多肿瘤中的过表达, 将成为肿瘤诊断和治疗的一个新靶点。

2.3 Pin1 抑制剂的研 究 进 展

针对 Pin1 在肿瘤发生发展中的重要作用, 有报道通过 RNA 干扰等方法沉默 Pin1 抑制了肝细胞癌的生长^[41], 为 Pin1 抑制剂的开发带来了曙光。Pin1 抑制剂研究目前还处于起步阶段, 可分为小分子抑制剂和拟肽类抑制剂。小分子抑制剂中的胡桃醌 (juglone) 来源于天然产物, 是目前发现的第 1 个 Pin1 小分子抑制剂。其能与 Pin1 催化域发生不可逆结合, 从而抑制 Pin1 的活性^[42]。但由于对其他重要生理功能酶系亦有非特异性的抑制作用, 而有较大的毒性, 因此胡桃醌只能作为工具药。随着研究的进行, 日本科学家 Uchida 等^[43]发现的稠环类化合物 PiB 和 PiJ 对 Pin1 具有较强的抑制活性, 其 IC₅₀ 在 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 水平, 并且其对 Pin1 高表达肿瘤细胞株的抑制活性强于 Pin1 低或中度表达的细胞株, 因此提示了 Pin1 与肿瘤发生发展的相互关系。另外 Pintex 公司开发的噻唑二酮类化合物, 以及 Jerini 公司开发的硫代脲类化合物都对 Pin1 具有一定的抑制作用, 能够抑制肿瘤细胞 HL-60、PC-3 和 MCF-7 的增殖。Max-Planck-Gesellschaft 公司开发的螺环酮类化合物也具有较强的抑制 Pin1 的活性。这些化合物都已经申请了相关的专利, 但尚未进入临床研究。另一类拟肽类 Pin1 抑制剂通过基于底物的药物设计策略, 采用拟肽类

化合物来取代 Pin1 的作用,从而达到抑制 Pin1 活性的作用,此类抑制剂也处于研发过程中。有关 Pin1 抑制的药物开发正处于临床前研究的探索和初始阶段,但是 Pin1 与肿瘤发生发展的密切关系表明, Pin1 可以作为一个新的抗肿瘤药物靶点, Pin1 抑制剂的开发将具有广阔的前景。

结语

抗肿瘤药物研究已提高到一个全新的水平。概念、理论思路、认识已更新,技术手段也在不断进步。抗肿瘤药物的设计与发现将伴随着癌基因组学及蛋白质组学的深入解析和药学技术的进步,针对新的“成药性的”靶点,不断研制出临床治疗效果好且毒副作用小的新型药物。我们相信在不远的将来,人类在癌症治疗的领域会取得丰硕的成果,取得重大突破。

References

- [1] Glover DM, Leibowitz MH, McLean DA, et al. Mutations in aurora prevent centrosome separation leading to the formation of monopolar spindles [J]. *Cell*, 1995, 81: 95–105.
- [2] Macarulla T, Ramos FJ, Tabernero J. Aurora kinase family: a new target for anticancer drug [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2008, 3: 114–122.
- [3] Giet R, Prigent C. Aurora/Ipl1p-related kinases, a new oncogenic family of mitotic serine-threonine kinases [J]. *Cell Sci*, 1999, 112: 3591–3601.
- [4] Klein UR, Nigg EA, Cruneberg U. Centromere targeting of the chromosomal passenger complex requires a ternary subcomplex of Borealin, Survivin, and the N-terminal domain of INCENP [J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17: 2547–2558.
- [5] Kimura M, Matsuda Y, Yoshioka T, et al. Cell cycle-dependent expression and centrosome localization of a third human aurora/Ipl1-related protein kinase, AIK3 [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274:7334–7340.
- [6] Giet R, Prigent C. The non-catalytic domain of the *Xenopus laevis* aurora A kinase localises the protein to the centrosome [J]. *J Cell Sci*, 2001, 114: 2095–2104.
- [7] Kufer TA, Silljé HH, Körner R, et al. Human TPX2 is required for targeting Aurora-A kinase to the spindle [J]. *J Cell Biol*, 2002, 158: 617–623.
- [8] Hannak E, Kirkham M, Hyman AA, et al. Aurora-A kinase is required for centrosome maturation in *Caenorhabditis elegans* [J]. *J Cell Biol*, 2001, 155: 1109–1116.
- [9] Tsai MY, Wiese C, Cao K, et al. A Ran signalling pathway mediated by the mitotic kinase Aurora A in spindle assembly [J]. *Nat Cell Biol*, 2003, 5: 242–248.
- [10] Rojanala S, Han H, Muñoz RM, et al. The mitotic serine threonine kinase, Aurora-2, is a potential target for drug development in human pancreatic cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3: 451–457.
- [11] Walter AO, Seghezzi W, Korver W, et al. The mitotic serine/threonine kinase Aurora2/AIK is regulated by phosphorylation and degradation [J]. *Oncogene*, 2000, 19: 4906–4916.
- [12] Eyers PA, Erikson E, Chen LG, et al. A novel mechanism for activation of the protein kinase Aurora A [J]. *Curr Biol*, 2003, 13:691–697.
- [13] Fu J, Bian M, Jiang Q, et al. Roles of Aurora kinases in mitosis and tumorigenesis [J]. *Mol Cancer Res*, 2007, 5: 1–10.
- [14] Bourhis E, Hymowitz SG, Cochran AG. The mitotic regulator Survivin binds as a monomer to its functional interactor Borealin [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 35018–35023.
- [15] Andrews PD, Ovechkina Y, Morrice N, et al. Aurora B regulates MCAK at the mitotic centromere [J]. *Dev Cell*, 2004, 6: 253–268.
- [16] Sen S, Zhou H, White RA. A putative serine/threonine kinase encoding gene BTAK on chromosome 20q13 is amplified and overexpressed in human breast cancer cell lines [J]. *Oncogene*, 1997, 14: 2195–2200.
- [17] Bischoff JR, Anderson L, Zhu Y, et al. A homologue of Drosophila aurora kinase is oncogenic and amplified in human colorectal cancers [J]. *EMBO J*, 1998, 17: 3052–3065.
- [18] Meraldi P, Honda R, Nigg EA. Aurora-A overexpression reveals tetraploidization as a major route to centrosome amplification in p53^{-/-} cells [J]. *EMBO J*, 2002, 21: 483–492.
- [19] Ota T, Suto S, Katayama H, et al. Increased mitotic phosphorylation of histone H3 attributable to AIM-1/Aurora-B overexpression contributes to chromosome number instability [J]. *Cancer Res*, 2002, 62:5168–5177.
- [20] Liu Q, Kaneko S, Yang L, et al. Aurora-A abrogation of p53 DNA binding and transactivation activity by phosphorylation of serine 215 [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 52175–52182.
- [21] Hauf S, Cole RW, LaTerra S, et al. The small molecule Hesperadin reveals a role for Aurora B in correcting kinetochore-microtubule attachment and in maintaining the spindle assembly checkpoint [J]. *J Cell Biol*, 2003, 161: 281–294.
- [22] Swain JE, Ding J, Wu J, et al. Regulation of spindle and chromatin dynamics during early and late stages of oocyte maturation by aurora kinases [J]. *Mol Hum Reprod*, 2008, 14: 291–299.
- [23] Gizatullin F, Yao Y, Kung V, et al. The Aurora kinase inhibitor VX-680 induces endoreduplication and apoptosis preferentially in cells with compromised p53-dependent postmitotic check-

- point function [J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 7668–7677.
- [24] Harrington EA, Bebbington D, Moore J, et al. VX-680, a potent and selective small-molecule inhibitor of the Aurora kinases, suppresses tumor growth *in vivo* [J]. *Nat Med*, 2004, 10: 262–267.
- [25] Agnese V, Bazan V, Fiorentino FP, et al. The role of Aurora-A inhibitors in cancer therapy [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18: vi47–52.
- [26] Wulf G, Finn G, Suizu F, et al. Phosphorylation-specific prolyl isomerization: is there an underlying theme? [J]. *Nat Cell Biol*, 2005, 7: 435–441.
- [27] Pastorino L, Sun A, Lu PJ, et al. The prolyl isomerase Pin1 regulates amyloid precursor protein processing and amyloid- β production [J]. *Nature*, 2006, 440: 528–534.
- [28] Lu KP, Hanes SD, Hunter T. A human peptidyl-prolyl isomerase essential for regulation of mitosis [J]. *Nature*, 1996, 380: 544–547.
- [29] Liou YC, Ryo A, Huang HK, et al. Loss of Pin1 function in the mouse causes phenotypes resembling cyclin D1-null phenotypes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 1335–1340.
- [30] 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: 3459–3472.
- [31] Stukenberg PT, Kirschner MW. Pin1 acts catalytically to promote a conformational change in Cdc25 [J]. *Mol Cell*, 2001, 7: 1071–1083.
- [32] 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: 91–98.
- [33] Joseph JD, Daigle SN, Means AR. PINA is essential for growth and positively influences NIMA function in *Aspergillus nidulans* [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 32373–32384.
- [34] You H, Zheng H, Murray SA, et al. IGF-1 induces Pin1 expression in promoting cell cycle S-phase entry [J]. *J Cell Biochem*, 2002, 84: 211–216.
- [35] Miyashita H, Mori S, Motegi K, et al. Pin1 is overexpressed in oral squamous cell carcinoma and its levels correlate with cyclin D1 overexpression [J]. *Oncol Rep*, 2003, 10: 455–461.
- [36] Monje P, Hernández-Losa J, Lyons RJ, et al. Regulation of the transcriptional activity of c-Fos by ERK. A novel role for the prolyl isomerase PIN1 [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 35081–35084.
- [37] Pang R, Yuen J, Yuen MF, et al. PIN1 overexpression and beta-catenin gene mutations are distinct oncogenic events in human hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2004, 23: 4182–4186.
- [38] Suizu F, Ryo A, Wulf G, et al. Pin1 regulates centrosome duplication, and its overexpression induces centrosome amplification, chromosome instability, and oncogenesis [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26:1463–1479.
- [39] 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: 241–251.
- [40] Wulf GM, Ryo A, Wulf GG, et al. Pin1 is overexpressed in breast cancer and potentiates the transcriptional activity of phosphorylated c-Jun towards the cyclin D1 gene [J]. *EMBO J*, 2001, 20: 3459–3472.
- [41] Pang RW, Lee TK, Man K, et al. PIN1 expression contributes to hepatic carcinogenesis [J]. *J Pathol*, 2006, 210: 19–25.
- [42] Chao SH, Greenleaf AL, Price DH. Juglone, an inhibitor of the peptidyl-prolyl isomerase Pin1, also directly blocks transcription [J]. *Nucleic Acids Res*, 2001, 29: 767–773.
- [43] Uchida T, Takamiya M, Takahashi M, et al. Pin1 and Par14 peptidyl prolyl isomerase inhibitors block cell proliferation [J]. *Chem Biol*, 2003, 10: 15–24.