

凋亡抑制蛋白家族与肿瘤治疗的研究进展

王晓红, 符立梧*

(中山大学 肿瘤防治中心, 广东 广州 510060)

关键词: 细胞凋亡; 凋亡抑制蛋白家族; 调控; 分子靶点

中图分类号: R963 文献标识码: A 文章编号: 0513 - 4870(2006)02 - 0103 - 05

Advances in studies on inhibitor of apoptosis proteins and cancer therapy

WANG Xiao-hong, FU Li-wu*

(Cancer Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510060, China)

Key words: apoptosis; inhibitor of apoptosis proteins; regulation; molecular targets

1 前言

目前认为肿瘤治疗失败的主要原因是癌细胞对化疗、放疗及细胞毒 T 细胞和自然杀伤细胞介导的免疫疗法不敏感,事实上,这些看似不同的治疗方法是通过相同的生物学的机制即细胞凋亡的方式来消除肿瘤的^[1]。在凋亡的调节因素中,凋亡抑制蛋白家族(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)是新发现的一类在结构上具有同源性的细胞凋亡抑制蛋白,它不仅抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(Caspases)的活性使细胞凋亡受阻,同时还调节着细胞分裂、细胞周期及信号传导等多个重要环节,与肿瘤的发生、发展关系甚为密切。因此开发以 IAPs 为靶点的抗癌药物有着广阔的前景,将为肿瘤的临床治疗提供新的方案和尝试。

2 IAPs 的结构及人类 IAPs 家族成员

IAPs 首先在杆状病毒中被发现,能够抑制感染病毒的宿主细胞凋亡,并且杆状病毒 IAPs 在哺乳动物的异位表达也具有抑制凋亡的作用,这表明 IAPs 是一类高度保守的抗凋亡基因家族表达产物,经证实 IAPs 在许多物种中广泛存在,包括果蝇、线虫、酵母及哺乳动物等,且与人类多种疾病有密切关系。

IAPs 主要有 3 个结构域,即 BIR, RING 和 CARD 结构域。① BIR 结构域的全称是杆状病毒 IAP 重复序列,它位于 IAPs 氨基端,由 3 个保守的半胱氨酸和 1 个保守的组氨酸残基组成,是 IAPs 家族成员共同的分子特征,也是其抑制细胞凋亡的功能区域。② RING 结构域是近年来在一些哺乳动物、蝇、病毒的 IAPs 中发现的一个位于 IAPs 羧基端的锌指样结构单元,起着平衡细胞生长与凋亡的作用。③ CARD 结构域则是位于 BIR 结构域与 RING 结构域之间的一段序列,推测由 6 个 α 螺旋构成,仅人类 cIAP1 和 cIAP2 中具有此结构,目前尚未证实 CARD 结构域在抑制细胞凋亡中的作用。

迄今,已鉴定出 8 种人类 IAPs 家族成员,依据 RING 结构的有无及 BIR 结构域的同源性分为 3 级。① 第 1 级 IAPs 家族成员。XIAP 含有 3 个 BIR 结构和 1 个 RING 结构域,是在搜寻哺乳动物与杆状病毒 IAPs 的同源基因时被鉴定出来的,可以结合并抑制 Caspase 3, 7, 9, 但不能结合或抑制 Caspase 8。cIAP1 和 cIAP2 也有 3 个 BIR 结构域和 1 个 RING 结构域,并且各有 1 个 CARD 结构域,它们是在研究死亡受体 TNF-R2 的相关蛋白时被鉴定出来的,但与此受体的关系尚不清楚。cIAP1 和 cIAP2 能结合并抑制 Caspase 3, 7, 9, 但不抑制 Caspase 1, 6, 8。ML-IAP(Livin)和 TS-IAP(ILP-2)只有 1 个 BIR 结构域和 1 个 RING 结构域,此 BIR 结构域与

收稿日期: 2005-05-09.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30371659).

* 通讯作者 Tel: 86 - 20 - 87343164, Fax: 86 - 20 - 87343392,

E-mail: fulw@gzsums.edu.cn

XIAP, cIAP1 和 cIAP2 的 BIR3 结构域同源。Livin 能抑制 Caspase 3, 7, 9, 但不结合或抑制 Caspase 1, 2, 6, 8。ILP-2 可以抑制 Caspase 9, 但不抑制 Caspase 3, 7, 8。② 第 2 级 IAPs 家族成员。NAIP 含有 3 个 BIR 结构但没有 RING 结构域, 它是在染色体 5q13 上寻找引起儿童脊髓性肌萎缩基因时被鉴定出来的, 能抑制 Caspase 3, 7, 但不抑制 Caspase 1, 4, 5, 8。③ 第 3 级 IAPs 家族成员。Survivin 包含 1 个 BIR 结构但没有 RING 结构域, 而 Bruce 含有 1 个 N 末端 BIR 结构和 1 个 C 末端泛素结合域 (UBC)。

3 IAPs 抗凋亡机制

IAPs 抗凋亡机制主要通过两种方式来实现: 一种是与 Caspases 相关的凋亡抑制途径; 另一种是 Caspases 非依赖性的凋亡抑制途径。

3.1 与 Caspases 相关的凋亡抑制途径 IAPs 作为一种酶抑制剂能与已活化 Caspases 的催化基团结合使它们失活, 但另有研究认为果蝇的 IAP1 与具有进化保守的 IAP 结合序列的 Caspases 结合而 Caspases 仍保持着催化活性, 这表明果蝇的 IAP1 并不是作为真正的酶抑制剂而发挥抑制凋亡作用的^[2]。

泛素是一种由 76 个氨基酸组成的蛋白质, 能够与靶蛋白共价结合, 导致靶蛋白发生泛素化, 然后再被一种 ATP 依赖性的蛋白水解复合物降解并失去蛋白质原有的功能。大量研究表明, 泛素化和蛋白水解酶系统在控制各种细胞蛋白水平及调节细胞基本生长过程中扮演着重要的角色^[3]。有报道具有 RING 结构域的 IAPs 可以作为一种泛肽连接酶 (ubiquitin ligase, E3), 使其靶蛋白 Caspases 泛素化并降解, 从而抑制细胞凋亡^[4]。XIAP 的 C 末端的 RING 结构域, 就具有 E3 活性, 能导致 Caspase 9 泛素化并被蛋白酶降解来抑制细胞凋亡^[5]。

3.2 Caspases 非依赖性的凋亡抑制途径 IAPs 抗凋亡的 Caspases 非依赖性途径主要包括以下两个方面: ① TAK1 / JNK1 信号级联放大。XIAP, NAIP 和 Livin 能直接结合转化生长因子 β 激酶 (transforming growth factor- β -activated kinase, TAK1) 来激活 JNK1, 并且 TAK1 结合蛋白 (TAK1-binding protein, TAB1) 和 TAK1 又将 IAPs 和激活的 JNK1 连接起来, 从而抑制 TNF- α 诱导的凋亡^[6]。人类 ILP 交互作用蛋白 (ILP-interacting protein, ILPIP) 能提高 XIAP 对 JNK1 的激活来抑制 TNF- α 介导的细胞凋亡^[7,8]。② 核因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 激活途径。Lewis 等利用 XIAP 的突变体使其失去结合并抑制 Caspases 活性的能力, 来证实 XIAP 对 NF-

κ B 信号传导途径的作用, 发现此突变的 XIAP 可以激活 NF- κ B, 导致细胞增殖, 发挥抗凋亡作用, 并认为 NF- κ B 的激活过程不是依赖 XIAP 对 Caspases 活性的抑制, 而是与 XIAP 本身 RING 结构域的 E3 活性有关。

此外, XIAP 还可通过 Smad4 信号传导途径加强 TGF- β 对 JNK 和 NF- κ B 基因表达的诱导, 发挥抑制细胞凋亡的功能。另外, PI-3-K / Akt 途径是细胞凋亡过程重要的调控方式, 因此 Akt 存活途径的激活可能也是 IAPs 抗凋亡的机制之一。除此之外, 某些 IAPs 家族成员与钙结合蛋白的相互作用能抵抗 Ca^{2+} 介导的细胞凋亡。

4 IAPs 主要成员在人类正常组织及肿瘤组织中的表达

人类 Survivin 是一种胞浆蛋白, 其分子质量为 16.5 kD, 由 142 个氨基酸构成。Survivin 表达于胚胎、胎儿组织, 但不表达于终末分化的成人组织中。Survivin 在大多数常见的肿瘤如肺、胃、肝脏、食管、结肠、胰腺、乳腺、子宫、前列腺等组织中高表达, 据报道 Survivin 在 T324 神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、结肠癌及胃癌中的总表达率分别为 60%, 50%, 53.2% 及 35% 左右。另报道 Survivin 在侵袭性黑色素瘤组织中过表达, 而在人类正常的黑色素细胞中不表达, 并且 Survivin 的过表达与黑色素瘤的进程密切相关并提示预后较差^[9]。最近研究表明 Survivin 及其剪接变体 Survivin-2B 和 Survivin-delta Ex3 在肿瘤组织中特异性高表达, 并在人类结肠癌的发展进程中扮演着重要的角色^[10]。

Livin 是近年来被鉴定出来的 IAPs 家族成员, Livin 在正常成人的大多数组织中 (除胎盘) 均不表达, 表皮、淋巴、脾脏和黑色素细胞表达很低, 但高表达于胎儿发育过程中多种组织如胎儿的脑、胸腺、肾和肝中及一些肿瘤如大肠癌 (HT29, HT29MTX)、前列腺癌 (PC3, DU145)、乳腺癌 (MCF7)、淋巴瘤细胞 (Ramos, Raji) 白血病 (K562, HL60, MOL T4)、膀胱癌中, 以黑色素瘤细胞系 (MeWo, A375, G361, SK-Mel 29) 表达水平最高。另有报道 Livin 还在非小细胞肺癌组织中表达, 作为分子标志物有望成为肺癌诱导凋亡治疗的新靶点。

cIAP1 在胸腺、睾丸、卵巢、肾、肺中高表达, 而在肝中不表达; cIAP2 在胸腺、脾脏、骨骼肌、胰腺中高表达, 而在大脑和外周血细胞低表达。据美国国立癌症研究所发现 cIAP2 mRNA 在肾癌、非小细胞肺癌中高表达, 但在卵巢、乳腺癌细胞系中几乎不表

达。在蛋白水平的研究中发现, cIAP1 在结肠癌细胞中高表达,却在黑色素瘤细胞中低表达。还有报道 cIAP 在前列腺癌细胞中也呈高表达状态^[11]。

XIAP 为普遍表达蛋白,除外周血白细胞外,所有成年人和婴儿的组织均有表达。此外 XIAP 在很多人类癌细胞中都表达升高,可作为前列腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、移行细胞癌及恶性胶质瘤细胞治疗的靶点,并与急性髓样白血病预后相关。

5 以 IAPs 为靶点的肿瘤治疗

传统的化疗依赖细胞毒性化学物质来杀死快速生长的癌细胞,但这些药物的毒性作用缺乏细胞选择性,对正常健康细胞也造成伤害,其副作用是不可避免的。因此,研究针对特异靶点、高效低毒的抗癌药物已是当务之急。目前认为, IAPs 在许多肿瘤细胞中过表达是导致癌细胞对化疗药物诱导的凋亡产生耐受的原因之一,这使得 IAPs 成为了一个肿瘤治疗中理想的分子靶点,研究开发针对它的新型抗癌药物具有不可低估的经济和社会效益。

基础研究证实,利用核酶、siRNA、反义核酸等技术可以下调 IAPs 基因的表达。临床前试验表明 Survivin 作为抗癌研究的新靶点,用反义寡核苷酸、诱导基因突变、核酶、siRNA 干扰等技术能下调 Survivin 的表达,从而提高肿瘤细胞凋亡率及其对化疗药物的敏感性^[12,13]。Ansell 等^[14]设计针对 Survivin mRNA 的反义寡聚核苷酸能够提高淋巴瘤细胞对凋亡信号的敏感性,体内淋巴瘤异体移植实验也证实它有抑制肿瘤生长的作用。Pennati 等^[15]也有报道,以 Survivin mRNA 为靶点的有活性的核酶作用于人类黑色素瘤细胞株 JR8 可以降低此细胞的凋亡阈值,且疗效优于 Topotecan。较新报道以 Survivin 为靶点的 siRNA 能提高肺癌细胞对阿霉素的敏感性,从而提高阿霉素介导肿瘤细胞凋亡的敏感性,尤其是针对 p53 突变的耐药细胞^[16]。

针对 XIAP mRNA 的反义核酸技术的应用能显著降低非小细胞肺癌、急性白血病及膀胱癌细胞株对传统抗癌药物的耐药性^[17-19]。Liu 等^[20]认为 XIAP 的表达在前列腺癌的发展进程中起着重要的作用,并可能成为前列腺癌治疗的一个潜在靶点。最近体外实验证实,通过反义寡聚核苷酸技术能下调 XIAP 的表达从而导致胃癌细胞凋亡,因此 XIAP 可以作为提高胃癌治疗的潜在靶点^[21]。还有报道 XAF-1 (XIAP-associated factor) 可以负调节 XIAP,拮抗 XIAP 抑制 Caspases 活性的功能,同时提示人类结肠癌的发生与 XAF-1 的低表达及失活有关^[22,23]。

研究表明, siRNA 沉默 Livin 基因的表达能提高人类肿瘤细胞对凋亡的敏感性,提示 Livin 基因有望成为癌症治疗中的分子靶点^[24]。有报道用质粒单克隆了全编码 Livin mRNA 反义序列,通过与 Livin mRNA 结合能减少 Livin 蛋白的表达。Harii 等^[25]还研究证实 Livin 可能作为一种有效的抗原靶点被 CD8(+) CTLs 识别,在肺癌的免疫治疗中发挥重要作用,并且利用这种肿瘤相关抗原有望开发出肽类疫苗用于治疗 HLA-A* 2402(+) /Livin(+) 肺癌病人。此外,用反义寡核苷酸技术还能下调 cIAP-1 的表达,从而提高前列腺癌细胞的自发凋亡及对受体介导凋亡途径的敏感性^[26]。

目前,以 IAPs 为抗肿瘤治疗靶点的研究热点是 Smac 蛋白。Smac/DIABLO 作为一种 IAPs 调节蛋白,在凋亡信号刺激下,由线粒体释放到胞浆,经修饰形成成熟的 Smac,可以与 cIAP1, cIAP2, XIAP, Survivin 或 Livin 直接结合^[27],竞争性地占据了 Caspases 与 IAPs 的结合位点,使 Caspases 恢复诱导细胞凋亡的活性。有报道 Smac 的可渗透性多肽体外可有效逆转非小细胞肺癌和恶性胶质瘤细胞对化学药物的凋亡抗性,体内实验表明 Smac 多肽是低毒的且能抑制肿瘤的生长^[28]。Park 等^[29]设计合成了一种以咪唑等分子杂环替换肽类片段的非肽类小分子 Smac 类似物,能与 XIAP 的 BIR3 结构域结合并拮抗其对 Caspases 9 活性的抑制,是一种 XIAP 的抑制剂。Sun 等^[30]也设计了 Smac 类似物来抑制 XIAP 的抗凋亡作用,并认为将 Smac 类似物开发成一种新型的抗癌药物,在治疗人类肿瘤时能够对抗 IAPs 来克服癌细胞的凋亡抗性。Schliep 等^[31]的研究也证实 Smac/DIABLO 作为 IAPs 抑制剂在治疗慢性淋巴细胞性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 时能对抗 XIAP 对 Caspases 的抑制作用,从而提高癌细胞的凋亡。还有研究表明, Smac/DIABLO 的表达通过下调 Survivin 来刺激卵巢癌细胞的内在凋亡通路而不损伤正常卵巢组织,具有潜在的治疗价值^[32]。

HtrA2 (high-temperature requirement serine protease A2) 也是一种 IAPs 调节蛋白,在线粒体中广泛存在的丝氨酸蛋白酶,当细胞凋亡时, HtrA2 从线粒体释放到胞浆,对抗 IAPs 的作用,导致 Caspases 非依赖性的细胞死亡。有报道 HtrA2/Omi 具有 IAP 结合序列,能与 cIAP1 结合并使其不可逆地失活从而引起细胞凋亡。另外, HtrA2/Omi 具有丝氨酸蛋白酶活性,能够催化裂解 Bruce, 诱导有 Bruce 表达

的细胞凋亡^[33]。

此外,还存在一些间接抑制 IAPs表达的抗肿瘤途径,如 Starenki等^[34]报道了一种 NF- κ B 抑制剂——DHMEQ,可以抑制 NF- κ B进入核内与 DNA结合,间接抑制了 NF- κ B依赖性的 IAPs家族成员如 cIAP1, cIAP2和 XIAP的表达,是甲状腺癌治疗中的新策略。另有研究,在成神经瘤细胞中抑制 PI3K/Akt通路能下调 Survivin的表达并提高 TRAIL介导的细胞凋亡,因此 Kim等^[35]认为,抑制 PI3K/Akt通路有望成为一种有潜力的治疗肿瘤的手段。

6 小结

肿瘤的形成是细胞增殖与凋亡失衡的结果, IAPs作为一种内源性的细胞凋亡抑制蛋白在肿瘤的发生发展中也必然扮演着重要的角色。有些 IAPs家族成员如 Survivin和 Livin的表达具有肿瘤组织特异性,故可以作为一种临床参数进行深入研究,通过研究同种肿瘤中不同的 IAPs表达,试图找到一条针对 IAPs家族不同成员共同的调节通路是目前关注的热点问题。作者针对 Survivin与肿瘤细胞的凋亡抗性及其耐药性开展研究,认为 Survivin过度表达使肿瘤细胞对多种化疗药物耐受性增加并可能介导肿瘤多药耐药的形成。作者运用 siRNA技术干扰口腔上皮肿瘤细胞 KB及其耐药株 KBv200中 Survivin的表达,从而降低了肿瘤细胞凋亡的阈值。而 P-gp作为一种能量依赖性的外排泵,是产生多药耐药的主要原因, P-gp与 Survivin均可引起肿瘤细胞依赖 Caspases的凋亡抗性,故两者之间可能不是独立的,它们之间存在着什么联系有待进一步深入探讨。因此,开发针对 IAPs靶点的新的高效低毒的抗癌药物以增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,将为肿瘤的临床治疗提供新的思路 and 希望。

References

- [1] Nachmias B, Ashhab Y, Ben-Yehuda D. The inhibitor of apoptosis protein family (IAPs): an emerging therapeutic target in cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2004, 14: 231 - 243.
- [2] Tenev T, Zachariou A, Wilson R, et al. IAPs are functionally non-equivalent and regulate effector caspases through distinct mechanisms [J]. *Nat Cell Biol*, 2005, 7: 70 - 77.
- [3] Yang Y, Yu X. Regulation of apoptosis: the ubiquitous way [J]. *FASEB J*, 2003, 17: 790 - 799.
- [4] Vaux DL, Silke J. IAPs, RINGs and ubiquitylation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6: 287 - 297.
- [5] Morizane Y, Honda R, Fukami K, et al. X-linked inhibitor of apoptosis functions as ubiquitin ligase toward mature caspase-9 and cytosolic Smac/DIABLO [J]. *J Biochem (Tokyo)*, 2005, 137: 125 - 132.
- [6] Sanna MG, da Silva Correia J, Ducrey O, et al. IAP suppression of apoptosis involves distinct mechanisms: the TAK1/JNK1 signaling cascade and caspase inhibition [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22: 1754 - 1766.
- [7] Sanna MG, da Silva Correia J, Luo Y, et al. ILPIP, a novel anti-apoptotic protein that enhances XIAP-mediated activation of JNK1 and protection against apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 30454 - 30462.
- [8] Lewis J, Burstein E, Reffey SB, et al. Uncoupling of the signaling and caspase-inhibitory properties of X-linked inhibitor of apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 9023 - 9029.
- [9] Gradilone A, Gazzaniga P, Ribuffo D, et al. Survivin, bcl-2, bax, and bcl-X gene expression in sentinel lymph nodes from melanoma patients [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 306 - 312.
- [10] Suga K, Yamamoto T, Yamada Y, et al. Correlation between transcriptional expression of survivin isoforms and clinicopathological findings in human colorectal carcinomas [J]. *Oncol Rep*, 2005, 13: 891 - 897.
- [11] McEleny KR, Watson RW, Coffey RN, et al. Inhibitors of apoptosis proteins in prostate cancer cell lines [J]. *Prostate*, 2002, 51: 133 - 140.
- [12] Zaffaroni N, Pennati M, Daidone MG. Survivin as a target for new anticancer interventions [J]. *J Cell Mol Med*, 2005, 9: 360 - 372.
- [13] Pennati M, Binda M, Colella G, et al. Ribozyme-mediated inhibition of survivin expression increases spontaneous and drug-induced apoptosis and decreases the tumorigenic potential of human prostate cancer cells [J]. *Oncogene*, 2004, 23: 386 - 394.
- [14] Ansell SM, Arendt BK, Grote DM, et al. Inhibition of survivin expression suppresses the growth of aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Leukemia*, 2004, 18: 616 - 623.
- [15] Pennati M, Binda M, De Cesare M, et al. Ribozyme-mediated down-regulation of survivin expression sensitizes human melanoma cells to topotecan *in vitro* and *in vivo* [J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25: 1129 - 1136.
- [16] Yonesaka K, Tamura K, Kurata T, et al. Small interfering RNA targeting survivin sensitizes lung cancer cell with mutant p53 to adriamycin [J]. *Int J Cancer*, 2005, in press.
- [17] Hu Y, Cheriton-Horvat G, Dragowska V, et al. Antisense oligonucleotides targeting XIAP induce apoptosis and enhance chemotherapeutic activity against human lung cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9: 2826 - 2836.
- [18] Carter BZ, Milella M, Tsao T, et al. Regulation and targeting of antiapoptotic XIAP in acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2003, 17: 2081 - 2089.

- [19] Bilim V, Kasahara T, Hara N, et al. Role of XIAP in the malignant phenotype of transitional cell cancer (TCC) and therapeutic activity of XIAP antisense oligonucleotides against multidrug-resistant TCC *in vitro* [J]. *Int J Cancer*, 2003, 103: 29 - 37.
- [20] Liu J, Li M, Xia S. Expression and clinical significance of antiapoptosis gene XIAP in prostate cancer [J]. *Natl J Androl (中华男科)*, 2004, 10: 832 - 835.
- [21] Tong QS, Zheng LD, Wang L, et al. Downregulation of XIAP expression induces apoptosis and enhances chemotherapeutic sensitivity in human gastric cancer cells [J]. *Cancer Gene Ther*, 2005, 12: 509 - 514.
- [22] Jang JY, Kim HJ, Chi SG, et al. Frequent epigenetic inactivation of XAF1 by promoter hypomethylation in human colon cancers [J]. *Korean J Gastroenterol*, 2005, 45: 285 - 293.
- [23] Ma TL, Ni PH, Zhong J, et al. Low expression of XIAP-associated factor 1 in human colorectal cancers [J]. *Chin J Dig Dis*, 2005, 6: 10 - 14.
- [24] Cmkovic-Mertens I, Hoppe-Seyley F, Butz K. Induction of apoptosis in tumor cells by siRNA-mediated silencing of the livin/ML-IAP/KIAP gene [J]. *Oncogene*, 2003, 22: 8330 - 8336.
- [25] Hariu H, Hirohashi Y, Torigoe T, et al. Aberrant expression and potency as a cancer immunotherapy target of inhibitor of apoptosis protein family, Livin/ML-IAP in lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11: 1000 - 1009.
- [26] McEleny K, Coffey R, Morrissey C, et al. An antisense oligonucleotide to cIAP-1 sensitizes prostate cancer cells to fas and TNFalpha mediated apoptosis [J]. *Prostate*, 2004, 59: 419 - 425.
- [27] Wang XW, Fu LW. Inhibitor of apoptosis proteins (IAP): new target of anticancer [J]. *Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报)*, 2004, 20: 129 - 133.
- [28] Yang L, Mashima T, Sato S, et al. Predominant suppression of apoptosome by inhibitor of apoptosis protein in non-small cell lung cancer H460 cells: therapeutic effect of a novel polyarginine-conjugated Smac peptide [J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 831 - 837.
- [29] Park CM, Sun C, Olejniczak ET, et al. Non-peptidic small molecule inhibitors of XIAP [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 771 - 775.
- [30] Sun H, Nikolovska-Coleska Z, Chen J, et al. Structure-based design, synthesis and biochemical testing of novel and potent Smac peptidomimetics [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 793 - 797.
- [31] Schliep S, Decker T, Schneller F, et al. Functional evaluation of the role of inhibitor of apoptosis proteins in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Exp Hematol*, 2004, 32: 556 - 562.
- [32] McNeish IA, Lopes R, Bell SJ, et al. Survivin interacts with Smac/DIABLO in ovarian carcinoma cells but is redundant in Smac-mediated apoptosis [J]. *Exp Cell Res*, 2005, 302: 69 - 82.
- [33] Sekine K, Hao Y, Suzuki Y, et al. HtrA2 cleaves Apollon and induces cell death by IAP-binding motif in Apollon-deficient cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 330: 279 - 285.
- [34] Starenki DV, Namba H, Saenko VA, et al. Induction of thyroid cancer cell apoptosis by a novel nuclear factor kappaB inhibitor, dehydroxymethylthylepoxyquinomicin [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 6821 - 6829.
- [35] Kim S, Kang J, Qiao J, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition down-regulates survivin and facilitates TRAIL-mediated apoptosis in neuroblastomas [J]. *J Pediatr Surg*, 2004, 39: 516 - 521.