

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.03.0342

以 Survivin 为靶标的肿瘤治疗策略

殷海森¹, 赵新颖², 苏长青^{1,2*}

1. 福建医科大学附属第一医院, 福州 350005

2. 第二军医大学东方肝胆外科医院分子肿瘤实验室, 上海 200438

[摘要] Survivin 是凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)家族的新成员,参与调控细胞重要的生理病理过程,具有抑制细胞凋亡、促进细胞增殖和肿瘤间质血管形成等作用。Survivin 在正常终末分化组织中几乎检测不到,而在大多数肿瘤组织中高表达,其异常高表达与肿瘤的化疗耐药、肿瘤复发以及患者生存率密切相关。由于在肿瘤发生和发展中起重要作用,Survivin 成为肿瘤基因诊治的理想靶点。本文将就 Survivin 分子功能、Survivin 与肿瘤的关系以及与 Survivin 相关的肿瘤治疗策略作一综述。

[关键词] survivin; 启动子; 肿瘤; 细胞凋亡; 自噬; 靶向治疗

[中图分类号] R 730.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)03-0342-07

Survivin-targeted tumor treatment strategy

YIN Hai-sen¹, ZHAO Xin-ying², SU Chang-qing^{1,2*}

1. The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian, China

2. Department of Molecular Oncology, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] Survivin, a new member of inhibitors of apoptosis proteins(IAP) family, regulates the essential cellular processes, including inhibition of cell apoptosis, promotion of cell proliferation and tumor stromal angiogenesis. Survivin is undetectable in most terminally differentiated tissues, but upregulated in almost all types of human malignancies and its aberrant overexpression positively correlates with chemotherapy resistance, increased tumor recurrence and shortened patient survival. Because of its key role in tumor formation and development, Survivin is considered as an ideal target for anticancer treatment. This review discussed the molecular function of Survivin, relationship between Survivin and cancer biological characteristics, as well as the research progress of cancer therapy targeting Survivin.

[Key words] survivin; promoter; neoplasms; apoptosis; autophagy; targeted therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(3): 342-348]

Survivin 是 Ambrosini 等^[1]用效应细胞蛋白酶受体 1(effect cell protease receptor 1, EPR-1) cDNA 与人类基因库杂交分离得到,由于含有杆状病毒 IAP 重复序列(baculovirus IAP repeat, BIR)区并可直接抑制凋亡酶的活性而归属于凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein, IAP)家族。研究表明,它在肿瘤细胞周期调控、细胞自噬以及瘤内血管形成等多方面扮演癌基因的角色,其异常高表达与肿瘤的预后密切相关。此外,Survivin 的表达在人体肿瘤组织与正常组织中存在巨大差异,这种肿瘤特异性为肿瘤的治疗提供了理想靶点。Survivin

与人类肿瘤的密切关系已被广泛接受,基于 Survivin 的肿瘤靶向治疗得到“井喷”式发展。

1 Survivin 的结构与组织表达特点

人 *survivin* 基因位于染色体 17q25,全长 14.7 kb,编码由 142 个氨基酸组成的相对分子质量约 165 000 的蛋白。Survivin 的结构较为独特,是目前发现的唯一含单一 BIR 区的 IAP 成员,羧基末端缺少锌指结构,以 α 螺旋缠绕区取代,该螺旋结构在 G₂/M 期与纺锤体的微管发生特异性结合,维持有丝分裂的正常进行^{〔2〕}。

[收稿日期] 2015-10-21 **[接受日期]** 2015-12-15

[作者简介] 殷海森,硕士生。E-mail: yinhaisen@126.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81875351, E-mail: suchangqing@gmail.com

Survivin 在胚胎及胎儿发育时期的组织中表达丰富,可能在维持组织和器官的生长、分化方面具有重要作用^[3]。随着胚胎发育成熟, Survivin 表达逐渐降低,分布逐渐局限化。正常生理状态下,成人组织中仅胸腺、睾丸、分泌期子宫内膜、CD34⁺的干细胞、血管内皮细胞有不同程度的 Survivin 表达,其他终末分化组织中均未检测到 Survivin^[1, 4]。炎症病理情况下, Survivin 可再表达于成熟的中性粒细胞中,发挥抗凋亡作用,促进中性粒细胞持续增殖^[5]。在骨关节炎的软骨以及银屑病病灶组织中也可以检测得到 Survivin 的表达,预示着 Survivin 的表达与炎症可能存在联系^[6]。Survivin 几乎表达于全部人类肿瘤细胞系。Tamm 等^[7]系统检测了 60 种肿瘤细胞系中 Survivin 的表达水平,包括食管癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌及前列腺癌等常见恶性肿瘤,结果发现所检测的细胞系均有不同程度的 Survivin 的表达,其在乳腺癌、肺癌中表达最高,肾癌中相对较低。综上说明 Survivin 在组织学表达与分布上呈现高度肿瘤特异性。

2 Survivin 在肿瘤发展中的作用

2.1 抑制肿瘤细胞凋亡 Survivin 的 BIR 结构域含有对凋亡具有重要作用的氨基酸,直接与凋亡信号通路下游的终末效应酶 Caspase-3 和 Caspase-7 特异性结合,抑制其活性而发挥抗凋亡作用^[7]。此外, Hu 等^[8]研究发现, Survivin 与 IAP 家族成员中 X 连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 结合形成复合体,保护 XIAP 免除泛素化蛋白酶体的降解; Survivin-XIAP 复合体可以抑制 Caspase-9 的活性,而 Survivin 单体没有抑制 Caspase-9 的功能,说明 Survivin 还可以通过与 XIAP 复合而间接抑制 Caspase-9 的活性。

在肿瘤细胞系中, Survivin 在抑制 Caspase 非依赖性细胞凋亡途径方面发挥重要的作用。凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF) 从细胞质易位到细胞核是 Caspase 非依赖性细胞凋亡的分子标志。Pavlyukov 等^[9]研究表明, Survivin 单体能阻止 AIF 从线粒体膜上释放入间隙,减少 AIF 由细胞质转移到细胞核,抑制肿瘤细胞 Caspase 非依赖的细胞凋亡。而用 Survivin 的小分子抑制剂 YM155 处

理细胞可以促进 AIF 从细胞质转移到细胞核,诱导凋亡的发生^[10-11]。对急性淋巴细胞白血病细胞系的体外实验研究表明, AIF 基因敲除可显著逆转由 Survivin 显性负性突变体诱导的促凋亡作用^[12]。表明 Survivin 在 AIF 介导的 Caspase 非依赖的细胞凋亡中起着至关重要的作用。

2.2 促进肿瘤细胞增殖 Survivin 是构成染色体乘客复合体 (chromosomal passenger complex, CPC) 的亚基之一,并参与有丝分裂的微管聚合、染色体分离和胞质分装等重要过程^[13-14]。在肿瘤细胞中, Survivin 过度表达抑制 G₁ 期静止,促进细胞周期向 S 期转换,在 G₂/M 期可检测到 Survivin 明显上调^[15]。Survivin 通过与纺锤体微管蛋白特异性结合,稳定微管结构,避免纺锤体被水解,从而保护了有丝分裂细胞器的完整,有利于有丝分裂的持续进行,表现为持续的促细胞增殖作用。

2.3 抑制肿瘤细胞自噬 Survivin 能提高细胞存活能力,抵抗细胞自噬的发生。细胞自噬是在营养耗竭情况下生存机制被激活的一种保护反应,过度的自噬最终会导致细胞凋亡。Roca 等^[16]研究发现,趋化因子 CCL2 通过磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/Akt/Survivin 信号通路上调人前列腺癌细胞系 PC3 中的 Survivin,从而抑制 PC3 细胞由自噬诱发的凋亡;而用 Survivin 特异性抑制剂 YM155 下调 Survivin,则可以诱导自噬性细胞凋亡的发生^[17]。有研究^[18-19]也发现,下调 Survivin 可引起 Beclin-1 释放量反弹,进一步增加由自噬诱发的细胞凋亡。总之,上调 Survivin 可抑制细胞自噬,而下调 Survivin 可促进细胞自噬,其具体机制仍有待揭晓。

2.4 促进肿瘤间质血管生成 Survivin 在血管内皮增殖、三维血管腔道形成的过程中呈高表达状态,并且促进内皮细胞的增殖以及瘤内血管形成^[20]。肿瘤组织中 Survivin 的高表达增加了 β -catenin、T 细胞因子 (T cell factor, TCF) 的转录活性,从而促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达;而 VEGF 是血管形成和稳定性维持最重要的影响因子^[21-22],提示 Survivin 可能促进肿瘤间质中血管的形成。新生血管是肿瘤生长和转移的必需因素,抑制 Survivin 表达可能对防止肿瘤的迁移和转移具有重要作用。

3 Survivin 对肿瘤治疗效果的影响

3.1 肿瘤放化疗 肿瘤复发和耐药性是目前制约肿瘤临床治疗效果的两个重要因素,多种抗肿瘤药物通过诱导细胞凋亡而发挥作用,其中包括长春新碱、卡铂、硼替佐米、三苯氧胺以及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 等^[23]。细胞抗凋亡能力的提高导致肿瘤细胞产生耐药。Survivin 能直接抑制凋亡通路终末效应器 Caspase-3、Caspase-7 的活性,有效阻断细胞凋亡的过程,该机制被认为是产生化疗药物耐药的重要机制。研究表明,下调 Survivin 表达可提高多种癌细胞对化疗药物的敏感性。Or 等^[24]用肝癌细胞系 PLC/PRF/5 建立稳定敲除 *survivin* 基因的细胞株(PLC-k3),发现敲除 *survivin* 基因可显著加强铂类化疗药物对肝癌细胞的杀伤效果。Wang 等^[25]在大肠癌的研究中用 miR-451 降低 Survivin 启动子激活因子 c-Myc 的表达,致 Survivin 表达下调,使大肠癌细胞系对放疗敏感性显著增加。因此,Survivin 是肿瘤化疗耐药、放疗不敏感的重要影响因素,针对 Survivin 的靶向治疗有可能增强放化疗疗效,提高生存率。

3.2 肿瘤预后 肿瘤的迅速生长、包膜浸润、血管侵袭、转移及耐药产生等是影响肿瘤预后的重要因素,Survivin 能参与其中多个过程而显著降低肿瘤的治疗效果和缩短总生存时间。Kim 等^[26]对 36 例黑素瘤患者行前哨淋巴结组织活检、黑素瘤根治术,在随访中位时间(52.9 个月)内发现 61.5% 的 Survivin 表达阳性患者死于肿瘤复发,而 Survivin 表达阴性的患者均无复发,表明 Survivin 的高表达与黑素瘤的不良预后相关。Samm 等^[27]研究表明,胰腺癌中 Survivin 的高表达与胰腺癌进展速度和转移关系密切,并通过抑制凋亡而诱导肿瘤细胞对免疫治疗、化疗、放疗的耐受。综上所述,Survivin 可作为多种肿瘤预后判断的指标之一,可通过检测 Survivin 的表达鉴别出高危亚型,指导后续的强化治疗,包括针对 Survivin 的靶向治疗。

4 以 Survivin 为靶点的肿瘤治疗策略

以 Survivin 为靶点的治疗研究成为当今癌症防治研究的热点,其优势主要体现在:(1)Survivin 在

组织学分布上具有一定的特异性,靶向 Survivin 的基因治疗或免疫基因治疗能够精准定位于癌变组织,有效破坏癌细胞特有的生存机能,而不会对正常组织造成损伤;(2)在肿瘤的发生、发展以及多种恶性生物行为中 Survivin 扮演重要的角色,且其表达有明显的细胞周期依赖性,于 G₂/M 期达到高峰,故在相应的细胞周期阻滞其表达可诱导细胞凋亡、降低肿瘤的生存潜能和增加化疗敏感性。

4.1 *survivin* 启动子相关的基因治疗新策略 本课题组最近的研究结果(未发表)表明,Survivin 启动子在肝癌细胞系 HepG2、Huh7 和乳腺癌细胞系 MCF-7 等肿瘤细胞中被高度激活,在正常细胞中则处于沉默状态,这种活性差异为肿瘤的基因靶向治疗提供了突破口。利用基因工程技术将 *survivin* 启动子序列与抑癌基因或细胞毒性蛋白的编码区构建完整的读码框,构建适合的载体导入机体后,抑癌基因或细胞毒性蛋白可以选择性地在肿瘤细胞中表达^[28]。这种基因工程技术与传统抑制 Survivin 表达的方案不同,它直接高选择性杀伤 Survivin 高表达的肿瘤细胞,使得肿瘤细胞被特异性杀伤而不损伤正常细胞,在提高肿瘤的治疗效果以及降低传统药物的不良反应方面有较大优势。

在膀胱癌的治疗研究中,Seo 等^[29]将 *survivin* 启动子插入嵌合型病毒 AD5/AD35 中构成 Ad5E1apsurvivinE4, *survivin* 启动子驱动病毒复制从而选择性溶解 Survivin 高表达的肿瘤细胞,在细胞水平和动物模型上证明了 Ad5E1apsurvivinE4 能有效地抑制膀胱癌。在此研究基础上,Wang 等^[30]用 *survivin* 启动子同时调控融瘤性腺病毒复制和热休克蛋白(heat shock protein, HSP)70 的表达,构建载体 AdSurp-HSP90,通过病毒的细胞溶解作用和 HSP70 的抑癌作用实现对肿瘤细胞的双重杀伤。此外,构建的载体还可选择性在 Survivin 高表达的肿瘤细胞系中复制并高表达 HSP90,在免疫缺陷的胃癌移植小鼠模型中能有效地抑制肿瘤生长。这种新的靶向治疗方式具有选择性好、系统不良反应小的特点,能有效杀伤 Survivin 高表达的肿瘤细胞,为肿瘤的治疗提供新方法。

4.2 Survivin 小分子抑制剂 YM155 是 Survivin 小分子抑制剂,不依赖于细胞周期直接作用于

survivin 基因富含 Sp1 的启动子区域, 从而发挥抑制转录的作用^[31]。YM155 能降低 Survivin 的转录水平, 引起 DNA 损伤反应, 使 XIAP、Bcl-2 和 Mcl-1s 表达量下调, 并促进多聚 ADP-核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 裂解, 激活 Caspase-3, 表现出抑制细胞增殖、诱导细胞周期停滞和细胞凋亡等抗癌作用^[32]。YM155 能增强肿瘤对传统化疗的敏感性, 甚至可逆转肿瘤细胞系的耐药性。在骨肉瘤的动物模型中, YM155 与顺铂联用的抑癌效果要显著强于顺铂单独用药组; 化疗耐药的慢性淋巴细胞白血病细胞系接受 YM155 处理后, 出现明显的增殖抑制和凋亡比例上升的现象^[33-34]。

4.3 Survivin 的反义寡核苷酸 反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO) 下调靶基因表达的主要机制是通过与靶 mRNA 结合形成 DNA-RNA 杂合分子, 激活核糖核酸酶 H, 导致靶基因 mRNA 降解; 此外, ASO 还能通过空间位阻效应阻止核糖体结合来抑制靶 mRNA 的翻译^[35]。LY2181308 是 18 个碱基的 Survivin ASO, 能特异性结合 *survivin* mRNA 的 3' 端非翻译区 (3'-untranslated region, 3'UTR), 抑制 Survivin 的转录后表达过程, 可作为单药治疗或结合传统化疗药使用。在裸鼠移植瘤模型上, LY2181308 经静脉注入可发挥抗肿瘤作用, 抑制肿瘤增殖和增强吉西他滨、紫杉醇、多西他赛的疗效^[36]。然而在第 2 阶段针对去势治疗后的前列腺癌应用 LY2181308 结合多西他赛治疗, 结果发现实验组与对照组的疗效之间没有区别, 同时实验组血液系统的不良反应率提高^[37], 结果说明 LY2181308 对肿瘤的治疗效果离预期结果还有一定的差异, 克服其产生的严重不良反应是其应用于临床前应解决的问题。

4.4 影响 Survivin 的蛋白加工 HSP90 负责 Survivin 的翻译后加工、折叠和稳定性的维持^[38]。Shepherdin 是 Survivin 79 位赖氨酸到 83 位甘氨酸的这段多肽链, 可以与 HSP90 结合, 阻止 Survivin-HSP90 复合体的形成, 也可以与三磷酸腺苷 (triphosadenine, ATP) 竞争性结合 HSP90, 从而影响 Survivin 蛋白翻译后的加工过程, 使之不能形成有功能的蛋白质。在急性髓性白血病的临床试验

中, shepherdin 可诱导大量的病态细胞死亡, 也能抑制裸鼠移植瘤的生长^[39]。在恶性胶质瘤的治疗中, shepherdin 引起线粒体不可逆的裂解和细胞质中 Survivin 的降低, 最终致肿瘤细胞凋亡^[40]。

4.5 Survivin 显性负性突变体 显性负性突变体是一种因结构改变而失去正常生物学功能的蛋白质, 它可竞争性抑制相应的野生型蛋白而阻断其生物学功能。Survivin 显性负性突变体 T34A 被证实可显著抑制 Survivin 功能, 进入细胞后, 诱导 Caspase 蛋白酶活化、畸形细胞核形成以及细胞裂解^[41]。C84A 是另一种 Survivin 显性负性突变体, 在胃癌移植瘤动物模型的活体实验上表现出诱导凋亡和抑制肿瘤生长的作用; 此外, C84A 在体内外均可加强胃癌细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性, 提高化疗药物的治疗指数^[42]。

4.6 Survivin 相关的免疫治疗 由于具有独特的表达特性, Survivin 可看作是广谱的肿瘤抗原并可作为免疫治疗的抗原表位。以 Survivin 为免疫原性抗原诱导获得免疫性应答反应已经在体内外实验中得到证实, 现已发现在癌症患者血清里有 Survivin 抗体和抗 Survivin 的致敏性 T 淋巴细胞^[43]。Survivin 多肽相关的免疫接种技术已经进入了临床试验 I / II 阶段, 这些研究结果表明以 Survivin 为靶点进行免疫接种可增加特异性细胞毒性的 CD8⁺ T 细胞的免疫反应而很少出现严重的不良反应, 部分受治患者可以获得临床缓解^[43-44]。Survivin 多肽疫苗的 II 期临床试验已用于难治性 IV 期转移性黑色素瘤患者, 其中抗 Survivin 的 T 淋巴细胞的产生可减少复发和提高总生存率^[45], 表明 Survivin 可作为一种新的肿瘤相关抗原用于肿瘤免疫基因治疗, 降低 Survivin 表达可抑制恶性肿瘤的发生和发展。

5 小 结

Survivin 作为凋亡抑制因子, 在细胞周期调控、细胞自噬以及瘤内血管形成等多方面扮演癌基因的角色, 其异常高表达与肿瘤的预后密切相关。此外, Survivin 的表达在人体肿瘤组织与正常组织中存在巨大差异, 说明 Survivin 不仅可成为肿瘤预后判断的指标, 而且还可作为肿瘤治疗的理想靶点。抑制 Survivin 的表达可明显增加肿瘤细胞的凋亡, 诱导

细胞周期阻滞,增强肿瘤的放化疗敏感性,改善肿瘤预后。在 survivin 启动子相关的肿瘤基因治疗中,通过对融瘤性载体上 survivin 启动子基因序列的修饰,进一步提升融瘤载体在肿瘤细胞中的活性或者增加其在肿瘤细胞的表达特异性,可成为提升基因治疗高效性和精准性的另一方式。利用 survivin 启动子活性的肿瘤特异性来调控抑癌基因的表达,高选择性杀伤肿瘤细胞和破坏癌旁间质,从肿瘤和肿瘤微环境两方面双管齐下,可成为肿瘤治疗的新突破点。当然,这种假设还需要进一步研究与证明。总之,以 Survivin 为靶点的肿瘤治疗具有覆盖面广、抑癌特异性强、机体耐受好和不良反应小等优势,在经过优化和综合研究后,有望成为肿瘤治疗的常规方案。

[参考文献]

- [1] Ambrosini G, Adida C, Altieri D C. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma[J]. *Nat Med*, 1997, 3: 917-921.
- [2] Verdecia M A, Huang H, Dutil E, Kaiser D A, Hunter T, Noel J P. Structure of the human anti-apoptotic protein survivin reveals a dimeric arrangement[J]. *Nat Struct Biol*, 2000, 7: 602-608.
- [3] Altieri D C. New wirings in the survivin networks[J]. *Oncogene*, 2008, 27: 6276-6284.
- [4] Han G, Gong H, Wang Y, Guo S, Liu K. AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cell[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16: 77-87.
- [5] Gurbuxani S, Xu Y, Keerthivasan G, Wickrema A, Crispino J D. Differential requirements for survivin in hematopoietic cell development[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 11480-11485.
- [6] Dallaglio K, Marconi A, Pincelli C. Survivin: a dual player in healthy and diseased skin [J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132: 18-27.
- [7] Tamm I, Wang Y, Sausville E, Scudiero D A, Vigna N, Oltersdorf T, et al. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs [J]. *Cancer Res*, 1998, 58: 5315-5320.
- [8] Hu D, Liu S, Shi L, Li C, Wu L, Fan Z. Cleavage of survivin by Granzyme M triggers degradation of the survivin-X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) complex to free caspase activity leading to cytolysis of target tumor cells[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 18326-18335.
- [9] Pavlyukov M S, Antipova N V, Balashova M V, Vinogradova T V, Kopantzev E P, Shakhparonov M I. Survivin monomer plays an essential role in apoptosis regulation[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286: 23296-23307.
- [10] Croci D O, Cogno I S, Vittar N B, Salvatierra E, Trajtenberg F, Podhajcer O L, et al. Silencing survivin gene expression promotes apoptosis of human breast cancer cells through a caspase-independent pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2008, 105: 381-390.
- [11] Zhao N, Mao Y, Han G, Ju Q, Zhou L, Liu F, et al. YM155, a survivin suppressant, triggers PARP-dependent cell death (parthanatos) and inhibits esophageal squamous-cell carcinoma xenografts in mice [J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 18445-18459.
- [12] Okuya M, Kurosawa H, Kikuchi J, Furukawa Y, Matsui H, Aki D, et al. Up-regulation of survivin by the E2A-HLF chimera is indispensable for the survival of t(17;19)-positive leukemia cells[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 1850-1860.
- [13] Kelly R J, Lopez-Chavez A, Citrin D, Janik J E, Morris J C. Impacting tumor cell-fate by targeting the inhibitor of apoptosis protein survivin[J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 35.
- [14] Jeyaprakash A A, Klein U R, Lindner D, Ebert J, Nigg E A, Conti E. Structure of a Survivin-Borealin-INCENP core complex reveals how chromosomal passengers travel together[J]. *Cell*, 2007, 131: 271-285.
- [15] Wheatley S P. The functional repertoire of survivin's tails[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14: 261-268.
- [16] Roca H, Varsos Z, Pienta K J. CCL2 protects prostate cancer PC3 cells from autophagic death via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent survivin up-regulation[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 25057-25073.
- [17] Vequaud E, Seveno C, Loussouarn D, Engelhart L, Campone M, Juin P, et al. YM155 potently triggers cell death in breast cancer cells through an autophagy-NF- κ B network [J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 13476-

- 13486.
- [18] Zhang L, Zhang W, Wang Y F, Liu B, Zhang W F, Zhao Y F, et al. Dual induction of apoptotic and autophagic cell death by targeting survivin in head neck squamous cell carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6; e1771.
- [19] Hagenbuchner J, Kiechl-Kohlendorfer U, Obexer P, Ausserlechner M J. BIRC5/Survivin as a target for glycolysis inhibition in high-stage neuroblastoma[J]. *Oncogene*, 2015 Jul 6. doi: 10.1038/onc.2015.264. [Epub ahead of print]
- [20] Botto S, Streblow D N, Defilippis V, White L, Kreklywich C N, Smith P P, et al. IL-6 in human cytomegalovirus secretome promotes angiogenesis and survival of endothelial cells through the stimulation of survivin[J]. *Blood*, 2011, 117; 352-361.
- [21] Fernandez J G, Rodriguez D A, Valenzuela M, Calderon C, Urzua U, Munroe D, et al. Survivin expression promotes VEGF-induced tumor angiogenesis via PI3K/Akt enhanced β -catenin/TCF-Lef dependent transcription[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13; 209.
- [22] O'Connor D S, Schechner J S, Adida C, Mesri M, Rothermel A L, Li F, et al. Control of apoptosis during angiogenesis by survivin expression in endothelial cells[J]. *Am J Pathol*, 2000, 156; 393-398.
- [23] Coumar M S, Tsai F Y, Kanwar J R, Sarvagalla S, Cheung C H. Treat cancers by targeting survivin: just a dream or future reality? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39; 802-811.
- [24] Or Y Y, Chow A K, Ng L, Fan S T, Yau T C, Poon R T, et al. Survivin depletion inhibits tumor growth and enhances chemosensitivity in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10; 2025-2030.
- [25] Wang R, Chen D Q, Huang J Y, Zhang K, Feng B, Pan B Z, et al. Acquisition of radioresistance in docetaxel-resistant human lung adenocarcinoma cells is linked with dysregulation of miR-451/c-Myc-survivin/rad-51 signaling[J]. *Oncotarget*, 2014, 5; 6113-6129.
- [26] Kim K, Chie E K, Wu H G, Kim S G, Lee S H, Kang G H, et al. High survivin expression as a predictor of poor response to preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2011, 26; 1019-1023.
- [27] Samm N, Werner K, Ruckert F, Saeger H D, Grutzmann R, Pilarsky C. The role of apoptosis in the pathology of pancreatic cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2010, 3; 1-16.
- [28] Kashkin K, Chernov I, Stukacheva E, Monastyrskaya G, Uspenskaya N, Kopantzev E, et al. Cancer specificity of promoters of the genes controlling cell proliferation[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116; 299-309.
- [29] Seo H K, Seo J B, Nam J K, Jeong K C, Shin S P, Kim I H, et al. Development of replication-competent adenovirus for bladder cancer by controlling adenovirus E1a and E4 gene expression with the survivin promoter [J]. *Oncotarget*, 2014, 5; 5615-5623.
- [30] Wang W, Ji W, Hu H, Ma J, Li X, Mei W, et al. Survivin promoter-regulated oncolytic adenovirus with *Hsp70* gene exerts effective antitumor efficacy in gastric cancer immunotherapy[J]. *Oncotarget*, 2014, 5; 150-160.
- [31] Glaros T G, Stockwin L H, Mullendore M E, Smith B, Morrison B L, Newton D L. The “survivin suppressants” NSC 80467 and YM155 induce a DNA damage response[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 70; 207-212.
- [32] Xia H, Chen J, Shi M, Deivasigamani A, Ooi L L, Hui K M. The over-expression of survivin enhances the chemotherapeutic efficacy of YM155 in human hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6; 5990-6000.
- [33] Gao J H, Chen F H, Wang L, Wei H, Meng S L. YM155 inhibits tumor growth and enhances chemosensitivity to cisplatin in osteosarcoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19; 2062-2069.
- [34] Purroy N, Abrisqueta P, Carabia J, Carpio C, Calpe E, Palacio C, et al. Targeting the proliferative and chemoresistant compartment in chronic lymphocytic leukemia by inhibiting survivin protein[J]. *Leukemia*, 2014, 28; 1993-2004.
- [35] Galarneau A, Min K L, Mangos M M, Damha M J. Assay for evaluating ribonuclease H-mediated degradation of RNA-antisense oligonucleotide duplexes [J]. *Methods Mol Biol*, 2005, 288; 65-80.
- [36] Carrasco R A, Stamm N B, Marcusson E, Sandusky G, Iversen P, Patel B K. Antisense inhibition of

- survivin expression as a cancer therapeutic[J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10: 221-232.
- [37] Wiechno P, Somer B G, Mellado B, Chlosta P L, Cervera Grau J M, Castellano D, et al. A randomised phase 2 study combining LY2181308 sodium (survivin antisense oligonucleotide) with first-line docetaxel/prednisone in patients with castration-resistant prostate cancer[J]. Eur Urol, 2014, 65: 516-520.
- [38] Kang B H, Plescia J, Dohi T, Rosa J, Doxsey S J, Altieri D C. Regulation of tumor cell mitochondrial homeostasis by an organelle-specific Hsp90 chaperone network[J]. Cell, 2007, 131: 257-270.
- [39] Gyurkocza B, Plescia J, Raskett C M, Garlick D S, Lowry P A, Carter B Z, et al. Antileukemic activity of shepherdin and molecular diversity of HSP 90 inhibitors[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98: 1068-1077.
- [40] Siegelin M D, Plescia J, Raskett C M, Gilbert C A, Ross A H, Altieri D C. Global targeting of subcellular heat shock protein-90 networks for therapy of glioblastoma[J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9: 1638-1646.
- [41] Aspe J R, Wall N R. Survivin-T34A: molecular mechanism and therapeutic potential[J]. Onco Targets Ther, 2010, 3: 247-254.
- [42] Weng Y, Fei B, Chi A L, Cai M. Inhibition of gastric cancer cell growth *in vivo* by overexpression of adeno-associated virus-mediated survivin mutant C84A[J]. Oncol Res, 2013, 20: 411-417.
- [43] Bernatchez C, Zhu K, Li Y, Andersson H, Ionnides C, Fernandez-Vina M, et al. Altered decamer and nonamer from an HLA-A0201-restricted epitope of survivin differentially stimulate T-cell responses in different individuals[J]. Vaccine, 2011, 29: 3021-3030.
- [44] Altieri D C. Targeting survivin in cancer[J]. Cancer Lett, 2013, 332: 225-228.
- [45] Becker J C, Andersen M H, Hofmeister-Muller V, Wobser M, Frey L, Sandig C, et al. Survivin-specific T-cell reactivity correlates with tumor response and patient survival: a phase-II peptide vaccination trial in metastatic melanoma [J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61: 2091-2103.

[本文编辑] 曾奇峰,孙 岩