

# Survivin—值得关注的抗癌治疗靶

陆才德, 戴德坚, 孟化

陆才德, 宁波大学医学院, 宁波市医疗中心李惠利医院普外科 浙江省宁波市 315040

戴德坚, 浙江大学医学院附属第二医院普外科 浙江省杭州市 310009

孟化, 大连医科大学第一附属医院普外科 辽宁省大连市 116011

陆才德, 男, 1951-06 生, 浙江温州人, 汉族. 1990 年浙江医科大学医学博士, 1996-1998 于日本福井及大阪医科大学进修消化外科并从事肿瘤血管增生和细胞凋亡研究, 现为宁波大学医学院, 宁波市医疗中心李惠利医院外科教研室和普外科主任, 兼任宁波市器官移植研究中心主任, 浙江大学医学院外科学博士生导师, 主要从事肝胆胰外科学和肝移植学的临床和基础研究.

国家自然科学基金项目, No. 30171059, No. 30271483

浙江省自然科学基金项目, No. 302805

通讯作者: 陆才德, 315040, 浙江宁波市兴宁路 58 号, 宁波大学医学院, 宁波市医疗中心李惠利医院普外科. lucaide@nbu.edu.cn

电话: 0574-87018600 传真: 0574-87392232

收稿日期: 2005-01-10 接受日期: 2005-01-20

## 摘要

肿瘤发生发展的研究虽然进入了复杂和多样的癌基因蛋白网络时代, 但这些基因的功能效应最终汇聚到一个共同的环节—细胞增生失控和凋亡受阻. Survivin 是近年来发现的抗凋亡分子, 参与了上述过程, 常过表达于肿瘤组织中. 因此, Survivin 信号通路的开发和利用有助于肿瘤的早期诊断及判断预后, 同时为肿瘤生物学治疗提供新的靶位.

**关键词:** Survivin; 抗癌

陆才德, 戴德坚, 孟化. Survivin—值得关注的抗癌治疗靶. 世界华人消化杂志 2005;13(6):701-705

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/701.asp>

## 0 引言

凋亡, 也称程序化细胞死亡, 是细胞进化过程中高度保守、受机体严密调控、在特定时空中发生的细胞“自杀”现象. 他呈现独特的有别于细胞坏死的形态学和生物学特点<sup>[1]</sup>. 细胞凋亡对于多细胞生物体的发育和稳态的维持是至关重要的, 尤其是在胚胎发育造型、细胞数量的精细调控和具潜在危险性细胞的清除方面发挥重要的作用. 细胞凋亡过度或者减弱是许多疾病发病的病理生理学基础. 细胞凋亡受到抑制会导致自身免疫性疾病或肿瘤等, 而如其不恰当的激活, 则会发生组织器官的退行性病变或早衰<sup>[2]</sup>.

多细胞生物主要是通过两个途径遭受凋亡, 一是“外源性”途径<sup>[3]</sup>, 指通过细胞膜的死亡受体而触发, 如肿瘤坏死因子受体(TNF- $\alpha$ )和FAS. 另一个是“内源性”途径, 即“线粒体”途径<sup>[4]</sup>, 由细胞内外凋亡刺激信号发动引起线粒体渗透性增加, 释放细胞

色素C和SMAC/DIABLO<sup>[5-6]</sup>. 这两个凋亡路径通过信号转导, 最后触发了细胞凋亡的中心环节Caspase的激活, 形成级联反应, 使细胞发生凋亡. 因此, 基于细胞凋亡异常在许多人体恶性肿瘤的发病学上占有十分重要的地位, 人们有理由相信随着对细胞凋亡的发病机制的深入认识, 可望在恶性肿瘤的治疗学上取得新的突破, 以选择诱导肿瘤细胞凋亡为目标的凋亡干预技术可能成为治疗恶性肿瘤的基本策略. 然而, 以凋亡为基础的癌症治疗靶点的确认和鉴定面临着巨大的挑战. 最近研究发现凋亡蛋白抑制因子家族(IAPs)<sup>[7]</sup>的最小成员Survivin在凋亡和细胞周期的基因调控中发挥重要的作用, 由于其表达的特异性及对细胞增生和凋亡的双重作用, 使其成为一个非常有吸引力的癌症治疗靶点, 并提示在癌症的临床诊断和治疗上有着广阔的应用前景.

## 1 Survivin 的结构和功能

Survivin 是凋亡蛋白抑制因子家族(IAPs)的成员, 其基因定位于人的染色体17q25, 编码蛋白分子质量为16.5 ku<sup>[8]</sup>. IAP家族蛋白包含1-3个串联拷贝的杆状病毒重复区序列(BIR), 与此相邻的羧基末端含有一个环指结构<sup>[7]</sup>. 只有包含BIR<sub>2</sub>功能区的IAP蛋白分子才具有结合和抑制Caspase蛋白酶的功能, 单一的BIR<sub>1</sub>、BIR<sub>3</sub>或者环指结构以及他们任意组合的蛋白体均无此效应. 而Survivin只有单一的BIR拷贝, C末端 $\alpha$ -螺旋并形成二聚体结构, 没有环指结构<sup>[7]</sup>. 这一切赋予了Survivin不同于IAP家族其他成员的特殊功能.

最近发现Survivin有两个剪接变异体:Survivin- $\Delta$ Ex3和Survivin-2B, 前者缺乏外显子3, 后者保留部分内含子2作为隐蔽的外显子, 导致了两个剪接变异体相应的蛋白体结构发生显著的变化, 包括BIR结构域的改变<sup>[9]</sup>. 通过细胞转染实验证明了Survivin- $\Delta$ Ex3仍保留抗凋亡特性, 而Survivin-2B抗凋亡功能显著下降<sup>[10]</sup>. 我们通过对手术切除的胃癌组织中Survivin mRNA含量分析<sup>[11]</sup>, 进一步对Survivin两种变异体的生物学功能进行了研究, 发现所有胃癌组织不论组织类型、分级和分期, 均有Survivin- $\Delta$ Ex3、Survivin-2B和野生型Survivin mRNA的存在, 含量以野生型Survivin为主. 比较I、II期与III、IV期胃癌组织, 野生型Survivin和Survivin- $\Delta$ Ex3 mRNA

的含量基本一致,但 Survivin-2B的含量却随肿瘤分期的增加而下降,这提示 Survivin-2B有可能是一种天然的 Survivin 拮抗因子。

## 2 Survivin 在细胞中的定位

要想彻底了解 Survivin 蛋白分子的功能,必须弄清其精确的亚细胞定位。然而,一直以来对 Survivin 的亚细胞定位问题存在着争议,有的将他描述为微管结合蛋白<sup>[12]</sup>,有的将他描述为染色体过客蛋白(chromosome passenger)<sup>[13]</sup>。最初的研究显示, Survivin 被描述为微管蛋白,并定位于有丝分裂纺锤体微管、纺锤体两极,中心体和通过C末端 $\alpha$ -螺旋与中间体相联。并进一步指出, Survivin 与 caspase-3、-7 共同定位于中心体微管,并抑制其活性<sup>[14-15]</sup>。这说明了 Survivin 蛋白在纺锤体微管的定位对有丝分裂期凋亡抑制功能是非常必要的,可能增加他在作用位点的保护活性。最近, Skoufias *et al*<sup>[13]</sup>研究发现, Survivin 是一种与动粒联系的染色体过客蛋白<sup>[13]</sup>。Survivin 开始与动粒结合在一起,在末期转位并与纺锤体微管的中间带结合,最后在细胞分裂时转位于中体。Whatey *et al*<sup>[16]</sup>进一步研究发现, Survivin 以 AuroraB/Survivin/INCENP(内着丝粒蛋白)复合物形式存在。以上说明了 Survivin 对姐妹染色体的分离和胞质分裂的完成是非常必要的。为了更好的了解 Survivin 的定位与功能及解决上述矛盾, Paola Fortugno 再次对 Survivin 的亚细胞定位进行了详细的探讨<sup>[17]</sup>,形成了目前对 Survivin 定位的一致性认识,通过免疫荧光检测发现了两个 Survivin 蛋白池,一是胞质池,另一个是胞核池,并且 Survivin 蛋白池的核浆比为 1:6。80%的 Survivin 胞质池与有丝分裂期微管、中心体、中期和后期的有丝分裂纺锤体微管、纺锤体两极紧密相关。而 20%的 Survivin 的胞核池与中期染色体着丝粒和后期中央纺锤体中间带紧密联系。进一步细胞同步培养实验发现,在有丝分裂期胞质中的 Survivin 蛋白突然增高,并且与 P<sup>34cdc2</sup> 结合, Survivin 的苏氨酸(Thr34)位被 P<sup>34cdc2</sup> 磷酸化;相反,核 Survivin 蛋白在 S 期积累,不与 P<sup>34cdc2</sup> 结合,在 Thr34 也不磷酸化。这些数据表明了 Survivin 蛋白对有丝分裂期微管的保护作用以及正常细胞周期进程的各个时相正确切换和细胞分裂增生有机的偶合在一起。

## 3 Survivin 对肿瘤细胞的增生和凋亡的双重作用

尽管对 Survivin 的结构了解的比较清楚和他的抗凋亡功能得到公认。然而, Survivin 在细胞生命活动如凋亡、细胞周期和有丝分裂增中的界面角色和作用

机制仍有争议。最初的实验显示<sup>[12, 14-15]</sup>,过表达 Survivin 与其抗凋亡功能密切相关,并且是通过内源性和外源性这两条凋亡信号通路直接或间接抑制 caspase-3、-7 而实现的。如通过转染使皮肤组织表达 Survivin 的转基因动物,在放射线的照射之后,皮肤组织并没有发生凋亡<sup>[18]</sup>。转Survivin的胸腺组织并不影响胸腺细胞凋亡,但能增加对凋亡刺激信号的耐受<sup>[19]</sup>。这提示 Survivin 为细胞分裂增生提供了一个抗凋亡环境。最后一个有力的证据是<sup>[20-27]</sup>,通过反义、核酶、显性突变体抑制 Survivin 的表达结果导致依赖于 Caspase 的细胞死亡,从而抑制细胞增生。Survivin 凋亡抑制功能高度保守,用果蝇的 Survivin 同系物-Deterin<sup>[28]</sup>来替换哺乳动物细胞的 Survivin,同样具有抑制凋亡的功能。

尽管 Survivin 抑制凋亡功能被确立,其作用机制最后还未确定,许多实验证明, Survivin 与凋亡通路终端效应子 Caspase 直接相互作用实现抗凋亡功能<sup>[12, 14]</sup>。然而有两个研究提出了质疑<sup>[29-30]</sup>,认为并没有直接抑制 Caspase 活性。晶体结构分析显示, Survivin 缺乏与 caspase 结合类似“钩(hook and sinker)”的结构域<sup>[31]</sup>。目前比较趋于一致的认识是, Survivin 可能是通过线粒体路径实现抗凋亡功能。在转基因动物实验上显示, Survivin 定位于线粒体上,并且与上游的 caspase-9 和第二凋亡刺激因子(SMACE/DIABLO)相互作用,最后影响终端效应子 caspase-3、-7 的活性,使细胞发生凋亡<sup>[6, 32]</sup>。类似的结果被 Survivin 功能缺失研究所证实<sup>[33]</sup>。最近转基因动物实验也得到同样的结果,杂合 Survivin 转基因鼠显示出对依赖于线粒体凋亡信号的敏感性<sup>[34]</sup>。

Survivin 除了上述对凋亡的抑制调节作用外,同样在细胞分裂中扮演重要的角色。通过反义技术和显性突变破坏 Survivin 抗凋亡功能,导致了凋亡的发生和有丝分裂进程异常的双重效应,出现了额外的中心体、多极有丝分裂纺锤体、细胞分裂失败和多核细胞形成<sup>[14, 22]</sup>。Survivin 敲除鼠的动物实验证实了 Survivin 在有丝分裂中起着重要的作用,并证明 Survivin 同样在胚胎发育时期是至关重要的。在起初胚胎发育的 2.5 d,纯合子 Survivin 基因的删除导致灾难性的微管集合失败、有丝分裂纺锤体缺失、紊乱的微管排列和多核细胞形成,最后导致胚胎死亡<sup>[35]</sup>。最近也有研究提示, Survivin 作为一个染色体过客蛋白,在细胞分裂晚期参与染色体的分离和胞质分裂的完成<sup>[13]</sup>。通过克隆爪蟾属(xenopus) Survivin 基因,研究发现在 xenopus 早期胚胎中,可检测到在整个细胞分裂中, Survivin 蛋白都与染色体分离和胞质分裂有关的分子(AuroraB 和 INCENP)结合,形成复合物,通过对

AuroraB 激酶活性的调节, 实现对有丝分裂的调控作用<sup>[36]</sup>. 从这些数据不难发现, 在有丝分裂各个阶段的分子事件中都有 Survivin 活动的足迹, 从而深刻地揭示了 Survivin 在有丝分裂调控机制中的重要作用.

事实上, 细胞凋亡和增生是紧密联系的过程, 凋亡是细胞周期的延伸. 凋亡蛋白抑制因子 Survivin 在细胞周期和凋亡的调控中发挥着重要的作用, 在细胞分裂周期的进程中, 通过 Survivin 介导的凋亡调控对维持细胞正常分裂增生是非常必要的. 因此, Survivin 作为联系着增生和凋亡的界面分子, 在细胞周期进级、分裂、染色体分离和凋亡等生命活动界面之间起着非常重要的整合和调控作用, 并为正常细胞的分裂增生提供了一个抗凋亡前提.

#### 4 Survivin 在肿瘤中表达

Survivin 显著的特征之一是肿瘤组织和正常组织存在着不同的表达差异, Survivin 广泛表达于胚胎发育组织, 这有利于胚胎与胎儿内环境的稳定与分化<sup>[37]</sup>; Survivin 除了表达于胸腺、CD34<sup>+</sup> 骨髓肝细胞外, 在大多数分化的正常组织中沉默<sup>[38-39]</sup>; 有趣的是, 他过表达于绝大多数常见的恶性肿瘤组织如肺癌<sup>[40]</sup>、乳腺癌<sup>[41]</sup>、结肠癌<sup>[42]</sup>、胃癌<sup>[43]</sup>、食管癌<sup>[44]</sup>、胰腺癌<sup>[45]</sup>、肝癌<sup>[46]</sup>、子宫内膜癌<sup>[47]</sup>、卵巢癌<sup>[48]</sup>、前列腺癌<sup>[37]</sup>、何杰金氏病<sup>[49]</sup>、黑色素瘤<sup>[21]</sup>、等, 而在这些癌组织中的相对应的正常组织不表达 Survivin, 认为 Survivin 在肿瘤组织中过表达反映了肿瘤细胞过度增生. 最近有人发现不管细胞分裂指数的高低, 这些细胞都大量表达 Survivin; 其次, 这些大量表达 Survivin 的肿瘤细胞数远远多于高分裂指数的细胞<sup>[50]</sup>. 这提示细胞在发生恶性转化时, Survivin 基因转录被大大的激活, 并且过表达于处于细胞周期各个时相的所有细胞中, 而不是仅仅只表达于有丝分裂期细胞. Survivin 表达调控机制目前仍然是一个谜, 但确实有些分子参与了 Survivin 的表达调控. 有研究显示野生型 p53 基因调控着 Survivin 的表达, Survivin 表达抵消了 p53 依赖性细胞凋亡; 反之细胞导入野生型 p53 基因, 抑制 Survivin 的表达, 结果导致了依赖于 p53 细胞的死亡<sup>[50]</sup>. 另外, 表观遗传机制也可能参与了 Survivin 的表达调控, 在正常的卵巢中, Survivin 外显子 1 序列被甲基化而沉默, 而在卵巢癌中由于 Survivin 启动子 CPG 岛去甲基化而表现为转录活跃, 结果细胞过表达 Survivin<sup>[51]</sup>.

此外, 对临床病例回顾性分析资料显示, Survivin 表达阳性的肿瘤患者提示有较短的生存率、高复发率、并且对化疗产生抵抗, 这些与 Survivin 促进肿瘤细胞增生和凋亡的双重作用是密切相关

的<sup>[40, 42, 44]</sup>. 早些时候, 我们对胃癌组织 Survivin 表达研究显示, 34.5% 的胃癌组织表现不同程度的阳性表达 (20-100%), 其表达与 p53 的表达呈正相关, 而与胃癌凋亡指数呈负相关. 这提示 Survivin 表达阳性胃癌患者预后不良, 并进一步提示 p53 基因调控着 Survivin 的表达<sup>[43]</sup>.

#### 5 Survivin 作为分子作用靶的确认

把 Survivin 作为癌症治疗的作用靶主要有两个原因, 一是 Survivin 在肿瘤组织特异性表达, 而在正常组织不表达; 二是 Survivin 是维持肿瘤细胞分裂增生的客观要求. 以 Survivin 为基础的分子治疗对肿瘤细胞在分裂增生和凋亡调节中的关键分子进行攻击, 有望取得较为确切的疗效, 而不影响正常组织. 一个有希望的治疗策略是通过产生特异免疫反应来杀伤与 Survivin 有着密切关系的肿瘤细胞<sup>[52-56]</sup>. 最近几个研究小组在体内外通过构建具有免疫活性 T 细胞来攻击 Survivin 蛋白分子, 导致乳腺癌、白血病和恶性黑色素瘤生长的抑制, 提示制备针对 Survivin 蛋白分子的特异性抗肿瘤疫苗具有潜在的临床应用价值, 并可避免对机体有害的自身免疫反应. 第二个治疗策略是构建特异性的“拮抗分子”来干扰 Survivin 的功能, 达到治疗肿瘤的目的. 如通过反义、核酶和 RNA 干扰技术来下调内源性 Survivin 表达水平, 以激活 caspase 效应子, 导致细胞凋亡, 抑制肿瘤生长, 同时增强了肿瘤对抗癌药物的敏感性<sup>[14, 15, 20, 22, 25]</sup>. 我们通过构建反义 Survivin 复合物有效下调了肝癌细胞和胰腺癌细胞 Survivin 表达水平, 以达到治疗肿瘤的目的, 初步结果令人鼓舞<sup>[57]</sup>.

转染 Survivin 显性突变体代替肿瘤细胞野生型 Survivin 基因是 Survivin 作为分子作用靶抗肿瘤治疗的另一途径. Survivin 多肽序列的第 34 位氨基酸为苏氨酸 (Thr34), 是细胞周期素依赖激酶 P<sup>34cdc2</sup> 的磷酸化位点, 该位点的磷酸化对维持 Survivin 抗凋亡功能是非常重要的, 以丙氨酸取代后的突变体 (T34A) 可以使凋亡抑制功能丧失, 以此突变体转染肿瘤细胞, 突变体的高度表达可以诱导转染细胞自发凋亡<sup>[32]</sup>. 为进一步考察 Survivin 突变体 T34A 抑制肿瘤生长的能力, 以突变体转染的细胞株 YUSAC2/T34A-C4 接种小鼠, 饮水中给予四环素来抑制突变体的表达 (突变体在质粒中的表达受四环素的调控), 观察数周全部有肿瘤形成, 撤除四环素后使突变体的基因表达, 结果肿瘤生长迅速, 呈指数生长<sup>[58]</sup>. 后来有人用上述突变体在体外转染乳腺癌、前列腺癌、肺癌和结肠癌细胞株, 均诱导细胞自发性凋亡. 与化疗药物的效果比较显示, 突变体的药效与紫杉醇相当, 较阿霉素为

强,而且突变体能增加肿瘤细胞对紫杉醇药物的敏感性<sup>[33]</sup>。上述结果令人鼓舞,目前已进入临床试验阶段。

另外, Survivin 在肿瘤血管新生调节中是至关重要的,正常血管内皮细胞不表达 Survivin,而体内外研究证明肿瘤血管内皮细胞过度表达 Survivin,使得肿瘤血管内皮细胞凋亡减少,有利于肿瘤生长。进一步研究发现了这一现象不但表现于肿瘤血管内皮细胞的增生期,同时也见于肿瘤血管形成蛋白1介导的内皮细胞非有丝分裂重塑期,因此,反义 Survivin 能够拮抗肿瘤血管内皮因子的保护作用,从而抑制肿瘤血管的新生,促进肿瘤内皮细胞凋亡,最后导致肿瘤生长受到抑制,达到治疗肿瘤的目的<sup>[59]</sup>。

## 6 展望

尽管开展对 Survivin 研究只有 6 a,关于 Survivin 基因和生物学功能研究的成果呈指数增长态势,以 Survivin 为靶点的肿瘤生物学治疗具有巨大的潜在临床应用价值,目前备受关注。由于 Survivin 特殊和复杂的亚细胞定位,对肿瘤细胞增生和凋亡的双重作用以及在癌细胞中的过度表达,使其成为肿瘤基因治疗研究的一个理想的靶目标。然而,尚有一些问题亟待解决,如 Survivin 转基因模型分析、Survivin-knockout 动物模型的建立、Survivin 相关的生物学分子以及他们之间复杂关系的阐明<sup>[60]</sup>。上述研究无疑将加深我们对 Survivin 在肿瘤细胞增生和凋亡调控作用的理解,有利于肿瘤发生机制的最后揭示,有助于肿瘤临床治疗的设计。最近临床前研究显示 Survivin 可直接成为肿瘤治疗的靶点,在肿瘤细胞内导入灭活凋亡抑制基因-Survivin 已构成肿瘤的基因治疗中最诱人的策略之一,利用 Survivin 进行肿瘤的诊断和治疗将有望成为现实。

## 7 参考文献

- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-57
- Goyal L. Cell death inhibition: keeping caspases in check. *Cell* 2001;104:805-808
- Krammer PH. CD95's deadly mission in the immune system. *Nature* 2000;407:789-795
- Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev* 2001;15:2922-2923
- Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, Srinivasula SM, Ahmad M, Alnemri ES, Wang X. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 1997;91:479-489
- Du C, Fang M, Li Y, Li L, Wang X. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell* 2000;102:33-42
- Salvesen GS, Duckett CS. IAP proteins: blocking the road to death's door. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:401-410
- Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med* 1997;3:917-921
- Mahotka C, Wenzel M, Springer E, Gabbert HE, Gerharz CD. Survivin-deltaEx3 and survivin-2B: two novel splice variants of the apoptosis inhibitor survivin with different antiapoptotic properties. *Cancer Res* 1999;59:6097-6102
- Rodriguez JA, Span SW, Ferreira CG, Krutz FA, Giaccone G. CRM1-mediated nuclear export determines the cytoplasmic localization of the antiapoptotic protein Survivin. *Exp Cell Res* 2002;275:44-53
- Meng H, Lu CD, Sun YL, Dai DJ, Lee SW, Tanigawa N. Expression level of wild-type survivin in gastric cancer is an independent predictor of survival. *World J Gastroenterol* 2004;10:3245-3250
- Li F, Ambrosini G, Chu EY, Plescia J, Tognin S, Marchisio PC, Altieri DC. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. *Nature* 1998;396:580-584
- Skoufias DA, Mollinari C, Lacroix FB, Margolis RL. Human survivin is a kinetochore-associated passenger protein. *J Cell Biol* 2000;151:1575-1582
- Li F, Ackermann EJ, Bennett CF, Rothermel AL, Plescia J, Tognin S, Villa A, Marchisio PC, Altieri DC. Pleiotropic cell-division defects and apoptosis induced by interference with survivin function. *Nat Cell Biol* 1999;1:461-466
- Jiang X, Wilford C, Duensing S, Munger K, Jones G, Jones D. Participation of Survivin in mitotic and apoptotic activities of normal and tumor-derived cells. *J Cell Biochem* 2001;83:342-354
- Wheatley SP, Carvalho A, Vagnarelli P, Earnshaw WC. INCENP is required for proper targeting of Survivin to the centromeres and the anaphase spindle during mitosis. *Curr Biol* 2001;11:886-890
- Fortugno P, Wall NR, Giodini A, O'Connor DS, Plescia J, Padgett KM, Tognin S, Marchisio PC, Altieri DC. Survivin exists in immunochemically distinct subcellular pools and is involved in spindle microtubule function. *J Cell Sci* 2002;115(Pt 3):575-585
- Grossman D, Kim PJ, Blanc-Brude OP, Brash DE, Tognin S, Marchisio PC, Altieri DC. Transgenic expression of survivin in keratinocytes counteracts UVB-induced apoptosis and cooperates with loss of p53. *J Clin Invest* 2001;108:991-999
- Hikita S, Hatano M, Inoue A, Sekita N, Kobayashi K, Otaki M, Ogasawara T, Okada S, Hirasawa H, Tokuhisa T. Overexpression of TIAP/m-survivin in thymocytes enhances cell proliferation. *Mol Immunol* 2002;39:289-298
- Ambrosini G, Adida C, Sirugo G, Altieri DC. Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by survivin gene targeting. *J Biol Chem* 1998;273:11177-11182
- Grossman D, McNiff JM, Li F, Altieri DC. Expression and targeting of the apoptosis inhibitor, survivin, in human melanoma. *J Invest Dermatol* 1999;113:1076-1081
- Chen J, Wu W, Tahir SK, Kroeger PE, Rosenberg SH, Cowsert LM, Bennett F, Krajewski S, Krajewska M, Welsh K, Reed JC, Ng SC. Down-regulation of survivin by antisense oligonucleotides increases apoptosis, inhibits cytokinesis and anchorage-independent growth. *Neoplasia* 2000;2:235-241
- Olie RA, Simoes-Wust AP, Baumann B, Leech SH, Fabbro D, Stahel RA, Zangemeister-Wittke U. A novel antisense oligonucleotide targeting survivin expression induces apoptosis and sensitizes lung cancer cells to chemotherapy. *Cancer Res* 2000;60:2805-2809
- Shankar SL, Mani S, O'Guin KN, Kandimalla ER, Agrawal S, Shafit-Zagardo B. Survivin inhibition induces human neural tumor cell death through caspase-independent and -dependent pathways. *J Neurochem* 2001;79:426-436
- Kanwar JR, Shen WP, Kanwar RK, Berg RW, Krissansen GW. Effects of survivin antagonists on growth of established tumors and B7-1 immunogene therapy. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1541-1552
- Pennati M, Colella G, Folini M, Citti L, Daidone MG, Zaffaroni N. Ribozyme-mediated attenuation of survivin expression sensitizes human melanoma cells to cisplatin-induced apoptosis.

- J Clin Invest* 2002;109:285-286
- 27 Zhou M, Gu L, Li F, Zhu Y, Woods WG, Findley HW. DNA damage induces a novel p53-survivin signaling pathway regulating cell cycle and apoptosis in acute lymphoblastic leukemia cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:124-131
- 28 Jones G, Jones D, Zhou L, Steller H, Chu Y. Deterin, a new inhibitor of apoptosis from *Drosophila melanogaster*. *J Biol Chem* 2000;275:22157-22165
- 29 Conway EM, Pollefeyt S, Cornelissen J, DeBaere I, Steiner-Mosonyi M, Ong K, Baens M, Collen D, Schuh AC. Three differentially expressed survivin cDNA variants encode proteins with distinct antiapoptotic functions. *Blood* 2000;95:1435-1442
- 30 Shin S, Sung BJ, Cho YS, Kim HJ, Ha NC, Hwang JI, Chung CW, Jung YK, Oh BH. An anti-apoptotic protein human survivin is a direct inhibitor of caspase-3 and -7. *Biochemistry* 2001;40:1117-1123
- 31 Verdecia MA, Huang H, Dutil E, Kaiser DA, Hunter T, Noel JP. Structure of the human anti-apoptotic protein survivin reveals a dimeric arrangement. *Nat Struct Biol* 2000;7:602-608
- 32 O'Connor DS, Grossman D, Plescia J, Li F, Zhang H, Villa A, Tognin S, Marchisio PC, Altieri DC. Regulation of apoptosis at cell division by p34cdc2 phosphorylation of survivin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13103-13107
- 33 Chen JS, Liu JC, Shen L, Rau KM, Kuo HP, Li YM, Shi D, Lee YC, Chang KJ, Hung MC. Cancer-specific activation of the survivin promoter and its potential use in gene therapy. *Cancer Gene Ther* 2004;11:740-747
- 34 Conway EM, Pollefeyt S, Steiner-Mosonyi M, Luo W, Devriese A, Lupu F, Bono F, Leducq N, Dol F, Schaeffer P, Collen D, Herbert JM. Deficiency of survivin in transgenic mice exacerbates Fas-induced apoptosis via mitochondrial pathways. *Gastroenterology* 2002;123:619-631
- 35 Uren AG, Wong L, Pakusch M, Fowler KJ, Burrows FJ, Vaux DL, Choo KH. Survivin and the inner centromere protein INCENP show similar cell-cycle localization and gene knockout phenotype. *Curr Biol* 2000;10:1319-1328
- 36 Bolton MA, Lan W, Powers SE, McClelland ML, Kuang J, Stukenberg PT. Aurora B kinase exists in a complex with survivin and INCENP and its kinase activity is stimulated by survivin binding and phosphorylation. *Mol Biol Cell* 2002;13:3064-3077
- 37 Kobayashi K, Hatano M, Otaki M, Ogasawara T, Tokuhisa T. Expression of a murine homologue of the inhibitor of apoptosis protein is related to cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1457-1462
- 38 Fukuda S, Pelus LM. Regulation of the inhibitor-of-apoptosis family member survivin in normal cord blood and bone marrow CD34(+) cells by hematopoietic growth factors: implication of survivin expression in normal hematopoiesis. *Blood* 2001;98:2091-2100
- 39 Carter BZ, Milella M, Altieri DC, Andreeff M. Cytokine-regulated expression of survivin in myeloid leukemia. *Blood* 2001;97:2784-2790
- 40 Monzo M, Rosell R, Felip E, Astudillo J, Sanchez JJ, Maestre J, Martin C, Font A, Barnadas A, Abad A. A novel anti-apoptosis gene: Re-expression of survivin messenger RNA as a prognosis marker in non-small-cell lung cancers. *J Clin Oncol* 1999;17:2100-2104
- 41 Tanaka K, Iwamoto S, Gon G, Nohara T, Iwamoto M, Tanigawa N. Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2000;6:127-134
- 42 Kawasaki H, Altieri DC, Lu CD, Toyoda M, Tenjo T, Tanigawa N. Inhibition of apoptosis by survivin predicts shorter survival rates in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5071-5074
- 43 Lu CD, Altieri DC, Tanigawa N. Expression of a novel antiapoptosis gene, survivin, correlated with tumor cell apoptosis and p53 accumulation in gastric carcinomas. *Cancer Res* 1998;58:1808-1812
- 44 Kato J, Kuwabara Y, Mitani M, Shinoda N, Sato A, Toyama T, Mitsui A, Nishiwaki T, Moriyama S, Kudo J, Fujii Y. Expression of survivin in esophageal cancer: correlation with the prognosis and response to chemotherapy. *Int J Cancer* 2001;95:92-95
- 45 Satoh K, Kaneko K, Hirota M, Masamune A, Satoh A, Shimosegawa T. Expression of survivin is correlated with cancer cell apoptosis and is involved in the development of human pancreatic duct cell tumors. *Cancer* 2001;92:271-278
- 46 Ikeguchi M, Ueta T, Yamane Y, Hirooka Y, Kaibara N. Inducible nitric oxide synthase and survivin messenger RNA expression in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:3131-3136
- 47 Saitoh Y, Yaginuma Y, Ishikawa M. Analysis of Bcl-2, Bax and Survivin genes in uterine cancer. *Int J Oncol* 1999;15:137-141
- 48 Yoshida H, Ishiko O, Sumi T, Matsumoto Y, Ogita S. Survivin, bcl-2 and matrix metalloproteinase-2 enhance progression of clear cell- and serous-type ovarian carcinomas. *Int J Oncol* 2001;19:537-542
- 49 Garcia JF, Camacho FI, Morente M, Fraga M, Montalban C, Alvaro T, Bellas C, Castano A, Diez A, Flores T, Martin C, Martinez MA, Mazorra F, Menarguez J, Mestre MJ, Mollejo M, Saez AI, Sanchez L, Piris MA; Spanish Hodgkin Lymphoma Study Group. Hodgkin and Reed-Sternberg cells harbor alterations in the major tumor suppressor pathways and cell-cycle checkpoints: analyses using tissue microarrays. *Blood* 2003;101:681-689
- 50 Mirza A, McGuirk M, Hockenberry TN, Wu Q, Ashar H, Black S, Wen SF, Wang L, Kirschmeier P, Bishop WR, Nielsen LL, Pickett CB, Liu S. Human survivin is negatively regulated by wild-type p53 and participates in p53-dependent apoptotic pathway. *Oncogene* 2002;21:2613-2622
- 51 Hattori M, Sakamoto H, Satoh K, Yamamoto T. DNA demethylase is expressed in ovarian cancers and the expression correlates with demethylation of CpG sites in the promoter region of c-erbB-2 and survivin genes. *Cancer Lett* 2001;169:155-164
- 52 Andersen MH, thor SP. Survivin—a universal tumor antigen. *Histol Histopathol* 2002;17:669-675
- 53 Rohayem J, Diestelkoetter P, Weigle B, Oehmichen A, Schmitz M, Mehlhorn J, Conrad K, Rieber EP. Antibody response to the tumor-associated inhibitor of apoptosis protein survivin in cancer patients. *Cancer Res* 2000;60:1815-1817
- 54 Yagihashi A, Asanuma K, Nakamura M, Araya J, Mano Y, Torigoe T, Kobayashi D, Watanabe N. Detection of anti-survivin antibody in gastrointestinal cancer patients. *Clin Chem* 2001;47:1729-1731
- 55 Schmitz M, Diestelkoetter P, Weigle B, Schmachtenberg F, Stevanovic S, Ockert D, Rammensee HG, Rieber EP. Generation of survivin-specific CD8+ T effector cells by dendritic cells pulsed with protein or selected peptides. *Cancer Res* 2000;60:4845-4849
- 56 Andersen MH, Pedersen LO, Becker JC, Straten PT. Identification of a cytotoxic T lymphocyte response to the apoptosis inhibitor protein survivin in cancer patients. *Cancer Res* 2001;61:869-872
- 57 Dai DJ, Lu CD, Lai RY, Guo JM, Meng H. Effect of survivin targeting on cell proliferation and apoptosis in pancreatic cancer cells. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2004;84:1894-1898
- 58 Grossman D, Kim PJ, Schechner JS, Altieri DC. Inhibition of melanoma tumor growth in vivo by survivin targeting. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:635-640
- 59 O'Connor DS, Schechner JS, Adida C, Mesri M, Rothermel AL, Li F, Nath AK, Pober JS, Altieri DC. Control of apoptosis during angiogenesis by survivin expression in endothelial cells. *Am J Pathol* 2000;156:393-398
- 60 Sohn J, Khaoustov VI, Xie Q, Chung CC, Krishnan B, Yoffe B. The effect of ursodeoxycholic acid on the survivin in thapsigargin-induced apoptosis. *Cancer Lett* 2003;191:83-92