

Smac 的促凋亡机制及其在肺癌诊治中的作用

袁映玮,李 欣,王 艳

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150086)

摘 要:Smac/DIABLO 作为线粒体蛋白中的一员可以调控细胞的凋亡。当存在凋亡信号刺激时,smac 从线粒体重新定位入细胞质阻断了 IAPs (抑制凋亡蛋白家族)与 caspases 的结合,恢复了 caspases 的活性。全文阐述了 smac 基因的结构、细胞定位和组织分布,概述其与 IAP 家族和另外一些凋亡蛋白之间的关联在促细胞凋亡中的作用,在肺癌的发生发展中的作用,以及在肺癌的诊断、治疗和预后判断中的意义。

主题词:smac; 细胞凋亡; 肺癌; 诊断; 治疗

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**B **文章编号:**1004-0242(2015)08-0677-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.08.A011

The Mechanism of Apoptotic for Smac and Its Effect in Lung Cancer Diagnosis and Treatment

YUAN Yi-wei, LI Xin, WANG Yan

(Cancer Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract:Smac as one kind of mitochondrial proteins, which also names DIABLO, is used for regulating apoptosis. Under stimulus of the apoptotic signals, smac is released from mitochondria to cytoplasm in order to restrain the binding activity between caspases and IAPs (Inhibitor of Apoptosis Proteins). This article reviews the structure characteristic, cellular localization and tissue distribution of smac, and accounts for its mechanism of boosting tumor cell apoptosis by demonstrating the link between smac and IAPs or other apoptosis regulatory factors, and the roles of smac in development and progression of lung cancer, and its relevance in lung cancer prognostic evaluation, diagnosis and treatment were reviewed in this article.

Key words:smac; cell apoptosis; lung cancer

肺癌的发生率居高不下,由于接受传统手术和化疗后患者容易复发转移,因此肺癌的死亡率也相当高,占有癌症死亡人数 18%^[1]。近 80% 的肺癌患者在诊断时已经失去手术机会,而化疗放疗等手段也无法完全抑制肿瘤的生长^[2,3]。凋亡抵抗在致癌过程中扮演重要角色。肺癌细胞逃脱凋亡与许多生物学机制相关,其中包括如 IAP 家族抗凋亡基因的表达上调^[4]。诱发肿瘤凋亡和提高其对化疗的敏感性的同时又不引起正常组织细胞的损伤就成为了未来研究的方向。Smac 是促凋亡基因,其在肿瘤组织中表达低于正常组织^[5],预示着抑癌基因 Smac 可能与

癌症发生相关且在抑制肿瘤进展中发挥作用。

1 Smac 简介

第二个线粒体衍生半胱氨酸蛋白酶激活剂(the second mitochondrial activator of caspase, smac),又叫低电点 IAP 结合蛋白 (direct IAP binding protein with low PI, DIABLO)^[5,6]。Smac/DIABLO 基因位于 12 号染色体,包含 7 个外显子,Smac 的 cDNA 长约 1.5kb,可编码 238 个氨基酸,其相对分子量约 27kD,该段肽链在进入线粒体后被切除,从而产生成熟的 Smac。成熟的 smac 含 182 个氨基酸,分子量为 23kD,等电点约为 5.3^[5]。

收稿日期:2014-12-18;修回日期:2015-03-20

通讯作者:王艳,E-mail:wangyan86298263@163.com

Smac 以单体和二聚体两种形式存在,单体形式包括 smac/ DIABLO-S,Smac/ DIABLO-L 两种,二聚体形式是野生型 Smac/ DIABLO。单体 Smac 蛋白的单体形式,是具有一定曲率的一个三螺旋结构,含 H1,H2 和 H3 螺旋。Smac 发挥功能的二聚体形式是由两个单体的疏水表面组合连接而成一个弓状结构。

成熟 smac 在凋亡信号刺激下从线粒体释放到细胞质^[6]。诺瑟杂交法检测 smac 的 mRNA 在人体组织中的分布,显示其在睾丸中含量最高,在心脏、肾脏次之,而在脑和肺中表达相对最低^[5,6]。Smac 也在肿瘤组织中存在,例如来源于免疫细胞(T、B 淋巴细胞、单核细胞)的肿瘤细胞系^[7,8]。

2 Smac 生物学功能

2.1 Smac 促凋亡机制

细胞凋亡有两种经典通路:(1) 凋亡线粒体通路:不同的凋亡信号汇聚到线粒体上使其释放各种促凋亡的膜间蛋白,smac 就是其中一员。(2)死亡受体通路:通过相应配体与死亡受体的结合诱导的细胞凋亡途径,smac 也参与了此途径^[9,10]。

外界凋亡因子诱导细胞凋亡时,smac 的成熟二聚体与 IAP 家族中的蛋白结合抑制 IAPs 发挥作用,IAPs 是一组抑制凋亡的蛋白,可以结合到 caspases 上抑制其促凋亡活性^[11]。IAPs 家族的部分成员含 BIR1、BIR2、BIR3 三个重复序列,它们都可以抑制 caspase 激活,也可以与 smac 结合。例如在 XIAP 中,BIR1 和 BIR2 间的连接点与 BIR2 可分别连接并抑制 caspase-7 和 caspase-3 的激活,而 BIR3 连接 caspase-9 抑制其激活^[12]。研究发现 smac 可以直接或间接的破坏这些连接抑制 XIAP 的抗凋亡作用^[13]。

TRAIL 是 TNF(肿瘤坏死因子)相关的凋亡诱导配体,它与受体结合后募集 procaspase-8 和 FAS 相关死亡结构域蛋白,通过 caspase-3-tBid-Bax 通路使 smac 迅速释放到细胞质中,胞质中的 smac 解除 XIAP 对 procaspase-3 的分解产物的抑制,促进 caspase-3 引导的凋亡通路^[10]。

2.2 Smac 调控因素

Smac 的上下游受许多因素调控,Bcl-2 家族(tBid、Bax、Bim)、Puma、JNK、caspases、cytoc 激发

Smac 从线粒体释放到细胞质中,而 Bcl-2、Bcl-xL、Survivin、XIAP、Apollon、Erk1/2 和 c-Myc 阻止释放过程。细胞质中的 smac 的降解和泛素化受到了 XIAP、c-IAP1、IAP2 和 Livin 的调控,与之相反 Survivin 和 NADE 却阻止了其降解^[14-16]。

3 Smac 与肺癌的关系

3.1 Smac 在肺癌中的表达与其预后的关系

许多实验研究了 smac 在肺癌中的表达,但结果却不一致。Sekimura 等^[17]发现肺癌组织中 smac 的 mRNA 表达水平要比正常肺组织中低,低表达的 smac 标志着患者的不良预后。说明其可以作为筛查的肿瘤标志物用于肺癌的诊断。然而在关于非小细胞肺癌的另外两组研究中^[18,19],癌组织中 smac 的 mRNA 和蛋白表达水平要比正常组织中高。上述三项研究中患者的选择标准和检测方法一致,但其结果的不一致性的原因还不清楚。按照常理 smac 蛋白促进凋亡,在肿瘤细胞中的含量应该下降,如果其在肿瘤中高表达,其一些功能可能受到抑制。有研究者猜测即使存在高表达的 smac 蛋白,可能其在线粒体膜上却不能正常释放,从而导致了肺癌的发生^[5]。近年的研究中^[20],在接受化疗或未接受化疗的非小细胞肺癌患者中,smac 的高表达预示无病生存期和总生存期相对延长。

3.2 Smac 与肺癌的治疗

3.2.1 Smac 对肺癌细胞的化、放疗增敏作用

化疗药物对肿瘤细胞的杀伤机制之一是化疗药引起各种凋亡蛋白的释放。有研究显示^[21]应用 100nmol/L 的硼替佐米作用于肺癌细胞株 H460 的 24h 后,细胞色素 C 及 smac 在细胞质中的浓度达到最高,此时检测蛋白酶体活性度为对照组的 24%。说明化疗药物可通过增加 smac 的释放促进细胞的凋亡。肺癌细胞一般对铂类化疗药物敏感,但一部分肺癌患者显示出铂类抵抗,改善铂类耐药性就可以在在一定程度上增加患者的总生存期。Qin 等^[22]用不同浓度的顺铂分别作用于肺癌细胞株 A549 的含 smac 基因重组质粒转染组与空质粒转染组,用 MTT 法测试细胞相对活力,在低剂量的顺铂(5 μ g/ml 和 10 μ g/ml)作用下前者的细胞活力减弱更明显,而其它浓度下两者的细胞活力未见明显差异。用流式细

胞仪检测发现 5 μ g/ml 和 10 μ g/ml 顺铂作用 24h 后 smac 转染组的细胞凋亡数增加,免疫印迹检测到该组释放入胞质 smac 蛋白含量增加,并且活性形式的 caspase-3 和 caspase-9 含量增加,而抑制 caspase-9 的表达阻碍了顺铂引起的凋亡。说明 smac 可以调控 caspase-3 和 caspase-9 促进肿瘤细胞凋亡^[12,13],致敏顺铂的细胞杀伤作用。Hui 等^[23]应用 smacRNAi 抑制其表达,通过 MTT 技术在第 5d 测得抑制组在 490nm 波长的光下吸光度值为 1.2,阴性对照组为 1.0,加入 smac 蛋白的解救组为 0.4,三组差异有统计学意义。说明抑制 smac 表达可促进肺癌细胞系的生长,smac 蛋白在肺癌中的表达可促进其凋亡。而在抑制组和阴性对照组中分别在加入 10 μ g/ml 的顺铂作用 72h 后,流式细胞仪检测显示在抑制组中顺铂引起的细胞凋亡减少。而另一组实验^[24]中也显示 smac 表达下调的 A549 肺癌细胞株中肿瘤细胞增殖加快且显示出铂类药物抵抗。在发现 smac 表达对顺铂治疗的影响后,Peng 等^[25]将含有 smac DNA 的质粒转染肺腺癌细胞株 A549,分析 smac 表达对紫杉醇细胞毒性药物作用的影响,结果观察到紫杉醇+smac 蛋白高表达组、紫杉醇组和 smac 高表达组的平均凋亡率分别为 20.26% $\pm$ 1.22%、10.69% $\pm$ 0.78% 和 3.19% $\pm$ 0.30% ($P<0.05$),联合组细胞侵袭力下降且克隆群落数减少。说明 smac 蛋白的高表达可增加 A549 对紫杉醇治疗的敏感性。

目前部分肺癌患者存在放疗抵抗,或放疗后一段时间出现放疗不敏感。Hsiao 等^[26]使用 20 μ M 的 Tat-smacN7 (一种模拟 smac 的小分子的化合物)配合不同剂量的放疗(0、2、4 和 6Gy)作用于肺癌细胞系 H460 时,发现 smac 的 mRNA 表达含量上升,通过内源和外源性的凋亡通路激活 caspase-3、-8 和 -9,从而使肺癌细胞的对放疗敏感性提高,凋亡比例达到以前的 1.5~1.6 倍。当抑制 caspases 时,Tat-smacN7 的放疗增敏作用消失。所以 smac 可能作为一种放疗增敏剂用于放疗抵抗肺癌患者。

3.2.2 Smac 模拟剂在肺癌中的相关研究

研究显示 IAP 家族蛋白在人类许多恶性肿瘤中表达^[27-29],所以针对 IAP 蛋白的分子靶向治疗药成为了大有前景的研究方向。而 IAP 抑制剂类药物大多数是模拟内源性的 IAP 抑制蛋白 smac。因此 smac 模拟剂,如 smac 多肽片段、含 smac 核苷酸的

质粒、smac 模拟化合物,成为了近年针对肿瘤治疗的研究热点。Smac 模拟剂在许多实体瘤中被单独应用或者与化、放疗联合应用探索其抗癌性^[30,31]。也有类似的研究^[32]将 smac 模拟剂应用于肺癌治疗的临床试验中,50 例非小细胞肺癌患者约有 25% 对 100nmol/L 的 smac 模拟化合物治疗敏感,治疗后不仅减少了细胞中 IAPs 的含量,还增加了肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的含量,通过 TNF- α 含量上升引起 RIPK1-FADD-caspase-8 复合物激活引发凋亡。然而肺癌细胞也存在对 smac 模拟剂抵抗,可能是因 caspase-8 抑制蛋白 c-FLIP (FLICE 抑制蛋白)的水平增加,或激活了 NF- κ B 信号通路上调了 IAP-2 从而阻止了细胞凋亡。那么就需要扭转抵抗从而增加肺癌细胞对 smac 模拟剂的敏感性:(1) 下调 c-FLIP 的含量增加细胞凋亡^[29];(2) 通过木犀草素抑制 NF- κ B 信号通路的激活^[33];(3) 一种三磷酸肌醇蛋白激酶抑制剂逆转 NF- κ B 引起的 IAPs 的激活^[34]。

Smac 模拟化合物 JP1400 可以增加 caspase 的活性,促进多种传统化疗药物(吉西他滨、紫杉醇、5-Fu) 引起细胞凋亡。例如分别用吉西他滨和 JP1400+吉西他滨作用于肿瘤异种移植两组小鼠,测得两组的平均肿瘤体积分别为 666mg 和 159mg ($P<0.0001$)。说明 JP1400 可致敏吉西他滨的细胞杀伤作用^[35]。而新药 JP1201 可产生不依赖 TNF- α 的分泌促凋亡作用,其联合长春瑞滨时比单药应用后平均肿瘤体积减少 70%;JP1201 联合化疗还可抑制肿瘤生长并延长总生存期,用安慰剂、JP1201、长春瑞滨、JP1201+长春瑞滨作用于异种移植肿瘤小鼠,四组小鼠的中位生存期分别为 19、24、24 和 35d。所以 JP1201 协同化疗药物且不依赖 TNF- α 分泌可能在将来作为一种治疗方案用于肺癌的治疗^[36]。新型药物 AD-O53.2 是一种由 TRAIL 的可溶性片段和 smac 的 8 个氨基酸片段结合而成的组合式多肽。实验中测得 AD-O53.2 作用于肺癌细胞系 NCI-H460 的异种移植小鼠,观察到新药引起的小鼠肿瘤生长受到明显抑制,在 23d 停药后 5 只小鼠中 4 只肿瘤生长速度明显减慢,只有 1 只小鼠肿瘤复发,而单独应用 TRAIL 激动剂的 5 只小鼠在停药前肿瘤生长受到抑制,而停药后迅速进展。说明加入 smac 多肽片段后可以改善原有 TRAIL 激动剂的药物抵抗,增加肺癌细胞对药物的敏感性^[37]。近期另一项药物实

验^[38]把纳米颗粒与 smac 多肽结合产生了一种新的纳米药物(SPION-Smac mimetic),因为纳米颗粒的体积小但其体表面积大,在偶合 smac 多肽后可以与形成多个结合面与 IAPs 家族成员结合。通过将 SPION-Smac mimetic 作用于提取的肺癌细胞液中,发现其与靶蛋白 IAPs 具有很强亲和力,但是在体内实验中未显示出其活性,目前此药物尚在实验阶段。

有实验对 smac 模拟剂不同结构的作用和给药方式进行比较,smac 的二聚体比单体形式显示出更好的促凋亡能力,然而前者分子量比较大可能会降低其口服的生物利用率而需要胃肠外给药方式^[39,40]。

3 小结与展望

Smac 蛋白是存在于线粒体中的促凋亡蛋白,当凋亡诱导因素刺激时,其重新定位入细胞质与 IAPs 结合,阻止 IAPs 对 caspase-3、-7 和-9 的抑制,促进细胞凋亡。对其上下游调控因素现也有了一定了解,但是在肺癌的诊断方面,smac 检测意义还存在不确定性,未来的研究方向是探索 smac 在肺癌中的表达情况以便探索其是否可以用作新的诊断技术或对预后作出评估。因多数癌细胞无限生殖及易耐药,smac 促凋亡和致敏化疗药物的特性可以用于肿瘤治疗。但多数癌细胞具有逃脱凋亡的能力,这是由于癌细胞存在凋亡通路的异常,如 c-IAP1 和 c-IAP2 上的 BIR2 和 BIR3 发生突变,smac 的促凋亡作用可能减弱,因此可能 smac 模拟剂需配合其他的促凋亡蛋白类似物从不同通路共同调控肿瘤细胞凋亡。关于 smac 模拟剂作用于肺癌的多数药物都还未能进入临床,对于其在人体中的毒性和疗效尚不明确。所以需要更多的临床实验来证实 smac 模拟剂在肺癌中的疗效以及其与 TRAIL 激动剂、化疗药及放疗协同治疗肺癌的可行性。

参考文献:

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1):9-29.
- [2] Jett JR, Schild SE, Kesler KA, et al. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2013, 143(5 Suppl):e400S-e419S.
- [3] Gounant V, Khalil A, Crequit P, et al. 2014 update on non-small cell lung cancer (excluding diagnosis) [J]. Diagn Interv Imaging, 2014, 95(7-8):721-725.
- [4] Vríz S, Reiter S, Galliot B, et al. Cell death: a program to regenerate[J]. Curr Top Dev Biol, 2014, 108:121-151.
- [5] Du C, Fang M, Li Y, et al. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition[J]. Cell, 2000, 102(1):33-42.
- [6] Verhagen AM, Ekert PG, Pakusch M, et al. Identification of DIABLO, a mammalian protein that promotes apoptosis by binding to and antagonizing IAP proteins [J]. Cell, 2000, 102(1):43-53.
- [7] Chai J, Du C, WU JW, et al. Structural and biochemical basis of apoptotic activation by Smac/DIABLO[J]. Nature, 2000, 406(6798):855-862.
- [8] Wolf BB, Green DR. Suicidal tendencies: apoptotic cell death by caspase family proteinases [J]. Biol Chem, 1999, 274(29):20049-20052.
- [9] Adrain C, Creagh EM, Martin SJ. Apoptosis-associated release of smac/DIABLO from mitochondria requires active caspases and is blocked by Bcl-2[J]. Embo J, 2001, 20(23):6627-6636.
- [10] Wu MS, Wang GF, Zhao ZQ, et al. Smac mimetics in combination with TRAIL selectively target cancer stem cells in nasopharyngeal carcinoma [J]. Mol Cancer Ther, 2013, 12(9):1728-1737.
- [11] Oberoi-Khanuja TK, Murali A, Rajalingam K. IAPs on the move: role of inhibitors of apoptosis proteins in cell migration[J]. Cell Death Dis, 2013, 4:e784.
- [12] Sun C, Cai M, Meadows RP. NMR structure and mutagenesis of the third Bir domain of the inhibitor of apoptosis protein XIAP[J]. J Biol Chem, 2000, 275(43):33777-33781.
- [13] Guo F, Nimmanapalli R, Paranawithana S, et al. Ectopic overexpression of second mitochondria-derived activator of caspases (Smac/DIABLO) or cotreatment with N-terminus of Smac/DIABLO peptide potentiates epothilone B derivative-(BMS 247550) and Apo-2L/TRAIL-induced apoptosis [J]. Blood, 2002, 99(9):3419-3426.
- [14] Qin S, Yang C, Li S, et al. Smac: Its role in apoptosis induction and use in lung cancer diagnosis and treatment[J]. Cancer Lett, 2012, 318(1):9-13.
- [15] Akl H, Vervloessem T, Kiviluoto S, et al. A dual role for the anti-apoptotic Bcl-2 protein in cancer: mitochondria versus endoplasmic reticulum [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1843(10):2240-2252.
- [16] Quast SA, Berger A, Buttstadt N, et al. General Sensitization of melanoma cells for TRAIL-induced apoptosis by

- the potassium channel inhibitor TRAM-34 depends on release of Smac[J].*PLoS One*,2012,7(6):e39290.
- [17] Sekimura A, Konishi A, Mizuno K, et al. Expression of Smac/DIABLO is a novel prognostic marker in lung cancer[J].*Oncology Reports*,2004,11(4):797-802.
 - [18] Krepela E, Prochazka J, Fiala P, et al. Expression of apoptosis pathway-related transcripts in non-small cell lung cancer[J].*J Cancer Res Clin Oncol*,2006,132(1):57-68.
 - [19] Dai CH, Li J, Shi SB. Survivin and Smac gene expressions but not livin are predictors of prognosis in non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant chemotherapy following surgery[J].*Jpn J Clin Oncol*,2010,40(4):327-335.
 - [20] Chen P, Li J, Ge LP, et al. Prognostic value of survivin, X-linked inhibitor of apoptosis protein and second mitochondria-derived activator of caspases expression in advanced non-small-cell lung cancer patients [J].*Respirology*,2010,15(3):501-509.
 - [21] Voortman J, Checinska A, Giaccone G, et al. Bortezomib, but not cisplatin, induces mitochondriadependent apoptosis accompanied by up-regulation of noxa in the non-small cell lung cancer cell line NCI-H460 [J].*Mol Cancer Ther*,2007,6(3):1046-1053.
 - [22] Qin S, Yang C, Wang X, et al. Overexpression of Smac promotes Cisplatin-Induced apoptosis by activating Caspase-3 and Caspase-9 in Lung Cancer A549 Cells[J].*Cancer Biother Radiopharm*,2013,28(2):177-182.
 - [23] Zeng H, Zhang S, Yang KY, et al. Knockdown of second mitochondria-derived activator of caspase expression by rnaï enhances growth and cisplatin resistance of human lung cancer cells[J].*Cancer Biother Radiopharm*,2010,25(6):705-712.
 - [24] Petersen SL, Peyton M, Minna JD, et al. Overcoming cancer cell resistance to Smac mimetic induced apoptosis by modulating cIAP-2 expression [J].*Proc Natl Acad Sci U S A*,2010,107(26):11936-11941.
 - [25] Peng C, Hao Y, Zhao Y, et al. Effect of Smac and Taxol on non-small-cell lung cancer[J].*Acta Biochim Biophys Sin*,2014,46(5):387-393.
 - [26] Chen F, Xu C, Du L, et al. Tat-SmacN7 induces radiosensitization in cancer cells through the activation of caspases and induction of apoptosis [J].*Int J Oncol*,2013,42(3):985-992.
 - [27] Brouxhon SM, Kyrkanides S, Teng X, et al. Soluble-E-cadherin activates HER and IAP family members in HER2+ and TNBC human breast cancers[J].*Mol Carcinog*,2014,53(11):893-906.
 - [28] McCabe KE, Bacos K, Lu D, et al. Triggering necroptosis in cisplatin and IAP antagonist-resistant ovarian carcinoma[J].*Cell Death Dis*,2014(5):e1496.
 - [29] Fulda S. Regulation of cell migration, invasion and metastasis by IAP proteins and their antagonists[J].*Oncogene*,2014,33(6):671-676.
 - [30] Li ZL, Liang S, Wang ZC, et al. Expression of Smac induced by the Egr1 promoter enhances the radiosensitivity of breast cancer cells [J].*Cancer Gene Ther*,2014,21(4):142-149.
 - [31] Lu J, Qin Q, Zhan LL, et al. AT-406, an IAP Inhibitor, Activates Apoptosis and Induces Radiosensitization of Normoxic and Hypoxic Cervical Cancer Cells[J].*J Pharmacol Sci*,2014,126(1):56-65.
 - [32] Petersen SL, Wang L, Yalcin-Chin A, et al. Autocrine TNF alpha signaling renders human cancer cells susceptible to smac-mimetic-induced apoptosis [J].*Cancer Cell*,2007,12(5):445-456.
 - [33] Bai L, Chen W, Wang X, et al. Attenuating Smac mimetic compound 3-induced NF-κB activation by luteolin leads to synergistic cytotoxicity in cancer cells [J].*J Cell Biochem*,2009,108(5):1125-1131.
 - [34] Benetatos CA, Mitsuuchi Y, Burns JM, et al. Birinapant (TL32711), a bivalent SMAC mimetic, targets TRAF2-associated cIAPs, abrogates TNF-Induced NF-κB activation, and is active in patient-derived xenograft models [J].*Mol Cancer Ther*,2014,13(4):867-879.
 - [35] Probst BL, Liu L, Ramesh V, et al. Smac mimetics increase cancer cell response to chemotherapeutics in a tnfa-dependent manner [J].*Cell Death Differ*,2010,17(10):1645-1654.
 - [36] Greer RM, Peyton M, Larsen JE, et al. SMAC mimetic (JP1201) sensitizes non-small cell lung cancers to multiple chemotherapy agents in an IAP-dependent but TNF-α-independent manner[J].*Cancer Res*,2011,71(24):7640-7648.
 - [37] Pieczykolan JS, Kubinski K, Maslyk M, et al. AD-053.2-a novel recombinant fusion protein combining the activities of TRAIL/Apo2L and Smac/Diablo, overcomes resistance of human cancer cells to TRAIL/Apo2L [J].*Invest New Drugs*,2014,32(6):1155-1166.
 - [38] Seneci P, Rizzi M, Ballabio L, et al. SPION-Smac mimetic nano-conjugates: Putative pro-apoptotic agents in oncology [J].*Bioorg Med Chem Lett*,2014,24(10):2374-2378.
 - [39] Chen DJ, Huerta S. Smac mimetics as new cancer therapeutics[J].*Anticancer Drugs*,2009,20(8):646-658.
 - [40] Micewicz ED, Luong HT, Jung CL, et al. Novel dimeric Smac analogs as prospective anticancer agents [J].*Bioorg Med Chem Lett*,2014,24(6):1452-1457.