

# 治疗伊马替尼耐药的慢性粒细胞白血病的新型多肽 SP2 及其作用机制

谢伟全, 戴 雯, 王淑珍, 陈依军\*

(中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 210009)

**摘要** 载脂蛋白 E 模拟多肽 COG133 具有拮抗 SET 蛋白和提高细胞中蛋白磷酸酶 2A (PP2A) 活性, 可以治疗包括 T315I 突变导致的耐药慢性粒细胞白血病。本研究在载脂蛋白 E 模拟多肽 COG133 的基础上设计了 9 条新的多肽并进行了活性筛选, 得到 1 条活性明显优于 COG133 的多肽 SP2。SP2 对 BaF3-p210 (T315I) 细胞作用 72 h 的  $IC_{50}$  为  $(2.9 \pm 0.1) \mu\text{mol/L}$ , 是 COG133 [ $IC_{50} : (26.5 \pm 1.2) \mu\text{mol/L}$ ] 的十分之一。其作用机制是通过拮抗 SET 蛋白, 提高细胞 PP2A 活性, 使 p-BCR-ABL1 去磷酸化进而最终导致细胞凋亡。

**关键词** 慢性粒细胞白血病; T315I 突变耐药; SET/PP2A; 载脂蛋白 E 模拟多肽

**中图分类号** Q78; R965    **文献标志码** A    **文章编号** 1000-5048(2014)03-0368-05

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140321

## A novel peptide and its mechanism overcoming imatinib-resistance chronic myeloid leukemia

XIE Weiquan, DAI Wen, WANG Shuzhen, CHEN Yijun\*

*School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China*

**Abstract** COG133, a peptide inhibitor of SET, can enhance PP2A activity to treat imatinib-resistant CML by T315I mutation. Based on this fact, a peptide designated as SP2 showed the best anti-tumor activity among nine newly-designed Apolipoprotein E-mimetic peptides compared to COG133. The  $IC_{50}$  of SP2 against BaF3-p-210 (T315I) cells was  $(2.9 \pm 0.1) \mu\text{mol/L}$  at 72 h, 10% of that of COG133  $(26.5 \pm 1.2) \mu\text{mol/L}$ . Further studies indicated that SP2 antagonizes SET protein to increase the activity of PP2A, thereby dephosphorylating p-BCR-ABL to induce cell apoptosis.

**Key words** chronic myeloid leukemia; T315I mutation imatinib-resistance; SET/PP2A; apolipoprotein E mimetic peptides

This study was supported by the “111 Project” for Introducing High-Level Overseas Talents in Higher Education of China (No. 111-2-07)

慢性粒细胞白血病 (CML) 是一种由融合蛋白 BCR-ABL1 导致的恶性肿瘤。蛋白 BCR-ABL1 能自磷酸化为 p-BCR-ABL1, 进而激活信号通路下游的蛋白激酶, 导致白细胞大量增加, 从而造成 CML<sup>[1]</sup>。由于 BCR-ABL1 是造成 CML 的“元凶”, 各国科学家为研发出针对 BCR-ABL1 的蛋白激酶抑制剂进行了不懈努力, 2001 年世界上第 1 个 BCR-ABL1 蛋白激酶抑制剂 imatinib (伊马替尼) 正式上市<sup>[2]</sup>, imatinib 为 CML 的治疗做出了重要贡献。但在其临床使用

过程中, 耐药、停药后复发等诸多问题也逐渐显现<sup>[3-4]</sup>。目前, imatinib 的耐药机制尚不明确, 有 BCR-ABL1 依赖与非依赖途径两种假说, 前者包括 BCR-ABL1 表达增高、激酶点突变等原因<sup>[5]</sup>。其中 BCR-ABL1 激酶点突变是导致 imatinib 耐药最常见的原因, 这些激酶氨基酸点突变导致 BCR-ABL1 蛋白激酶域内的氨基酸替换, 破坏 imatinib 和 BCR-ABL1 蛋白的结合, 直接或间接地造成 imatinib 耐药。为克服 imatinib 耐药, dasatinib, nilotinib 等第 2

\* 收稿日期 2014-03-06    \* 通信作者 Tel: 025-83271045 E-mail: yjchen@cpu.edu.cn

基金项目 高等学校学科创新引智计划项目 (“111 计划”) (No. 111-2-07)

代 BCR-ABL1 蛋白激酶抑制剂相继上市<sup>[6-7]</sup>,它们能治疗除 T315I 突变以外的几乎所有激酶突变导致的耐药 CML。2012 年,唯一能治疗 T315I 突变耐药 CML 的抑制剂 ponatinib 也终于上市<sup>[8]</sup>,但是,对于一些混合突变比如 E255V/T315I 双突变,ponatinib 仍无能为力<sup>[9]</sup>。而且 ponatinib 还存在较严重的心脏不良反应。因此,寻找新的能克服 T315I 突变耐药 CML 的作用靶标成为当务之急。

有文献报道包括 CML 在内很多肿瘤细胞中蛋白磷酸酶 2A (PP2A) 的活性较正常细胞明显偏低<sup>[10]</sup>,而且其活性偏低与其内源性抑制剂 SET (I2PP2A) 蛋白表达量异常增高有关<sup>[11-12]</sup>。PP2A 是细胞中一个重要的丝、苏氨酸磷酸酶,可以调节细胞多种生物学进程,包括细胞增殖、分化、凋亡和迁移。PP2A 活性的丧失或者抑制会导致肿瘤的发生。目前普遍认为 PP2A 是一个重要的抑癌因子。SET 蛋白能够和 PP2A 的催化亚基结合,从而抑制 PP2A 磷酸酶活力。CML 细胞中 SET 蛋白往往过量表达,造成 PP2A 活性偏低,BCR-ABL1 等蛋白激酶处于持续激活状态。PP2A 激活剂(例如, Forskolin, FTY720, Ceramide)可以通过提高 PP2A 活性使 p-BCR-ABL1 去磷酸化,以达到治疗包括耐药 CML 在内的多种肿瘤疾病的目的<sup>[13-16]</sup>。另有文献报道,来源载脂蛋白 E (ApoE) 的模拟多肽 COG133(衍生自 ApoE 第 133 ~ 149 位氨基酸片段序列)及其类似多肽可抑制 SET 蛋白与 PP2A 之间的相互作用从而提高细胞中 PP2A 活性<sup>[17-18]</sup>,并且具有协同蛋白激酶抑制剂对抗 imatinib 耐药 CML 的作用<sup>[19]</sup>,提示 SET 蛋白可以作为一个有效的对抗 imatinib 耐药 CML 的作用靶标。虽然 COG133 具有潜在治疗 imatinib 耐药 CML 的作用,但它存在活性低、稳定性差的缺点,大大限制了其临床应用。有研究将 COG133 中 140 位的组氨酸(H)和 145 位的精氨酸(R)同时突变为非天然氨基酸-氨基异丁酸,所得到的衍生物 COG1410 的体内外抗感染能力明显提高<sup>[20]</sup>。在文献的启发下,本研究为增强 COG133 的活性并提高其稳定性,对其序列进行了改造,获得了 9 条类似多肽,对它们进行活性筛选后,得到了 1 条活性明显优于 COG133 的多肽——SP2,并对其治疗 T315I 突变导致的 imatinib 耐药 CML 的作用机制进行了验证。

## 1 材 料

### 1.1 药物及试剂

SP2 等多肽(苏州强耀生物科技有限公司,纯度大于 99.5%);冈田酸(美国 Sigma 公司);CellTiter-Glo® 发光法细胞活力检测试剂盒(美国 Promega 公司);Annexin-FITC 细胞检测试剂盒(美国 BD 公司);PP2A 免疫沉淀活性检测试剂盒(美国 Millipore 公司)。抗体: Phospho-c-Abl (Tyr245), c-Abl, PP2A-C(美国 Cell Signal Technology 公司); I2PP2A (美国 Santa Cruz Biotechnology 公司); p-PP2A-C (Y307)(美国 Gene Tex 公司);微管蛋白(中国博士德生物科技有限公司)。

### 1.2 细胞株

K562 细胞株由本实验保存,BaF3-p210 (WT, T315I) 两株细胞来自美国奥勒冈健康与科学大学 Druker 教授实验室,并由中国医学科学院药物研究所陈晓光教授转赠。

### 1.3 仪 器

FACS Calibur 流式细胞仪(美国 BD 公司);EnVision Multilabel 读板仪(美国 Perkin Elmer 公司)。

## 2 方 法

### 2.1 多肽的设计

根据 COG133 的序列对多肽进行了如下设计:首先将 140 位的组氨酸(H)和 145 位的精氨酸(R)分别或者同时突变为缬氨酸(V);然后将 142 和 145 位的精氨酸,143 和 146 位的赖氨酸分别或者同时突变为相应的 D 型氨基酸。具体序列见表 1。

### 2.2 细胞培养及细胞活力检测

K562, BaF3-p210 (WT, T315I) 细胞在 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 条件下,用含 10% 胎牛血清、100 μg/mL 链霉素和 100 U/mL 青霉素的 RPMI-1640 培养基传代培养。测定细胞活力时,取一定数目的且处于对数生长期的细胞接种于 384 孔板中(每孔 1 000 ~ 2 000 个细胞),12 h 后加入一定体积的多肽母液,待多肽作用 72 h 后根据 CellTiter-Glo® 发光法细胞活力检测试剂盒的说明进行细胞活力的检测。

### 2.3 PP2A 活性、细胞凋亡及蛋白印迹分析

将 BaF3-p210 (T315I) 细胞接种于 6 孔板中(每孔 3 × 10<sup>5</sup> ~ 4 × 10<sup>5</sup> 个细胞),12 h 后加入一定体积的多肽母液,待多肽作用 24 h 后收集细胞,分别根

据 PP2A 免疫沉淀活性检测试剂盒及 Annexin-FITC 细胞凋亡检测试剂盒的说明进行细胞 PP2A 活性及细胞凋亡检测,然后依据文献[20]的方法进行蛋白印迹分析。

## 2.4 统计分析

实验结果以  $\bar{x} \pm s$  表示。样本均数的两两比较,采用 *t* 检验,  $P < 0.05$  表示有统计学意义上的显著差异。

## 3 结 果

### 3.1 不同序列多肽活性的比较

通过对 COG133 的序列改造,得到了 9 条类似多肽(表 1)。对其进行活性筛选,发现多肽 SP2 的抗 K562、BaF3-p210(WT) 细胞增殖活性明显优于 COG133。而另外 8 条多肽对以上两种细胞的毒性与 COG133 没有明显差别(如表 1 所示)。进一步

考察 SP2 对 BaF3-p210(T315I) 细胞的细胞毒性,发现 SP2 对该细胞株作用 72h 的  $IC_{50}$  与 K562, BaF3-p210(WT) 细胞没有明显区别,说明 T315I 突变导致的 imatinib 耐药细胞株对 SP2 依然敏感,并没有产生耐药现象。

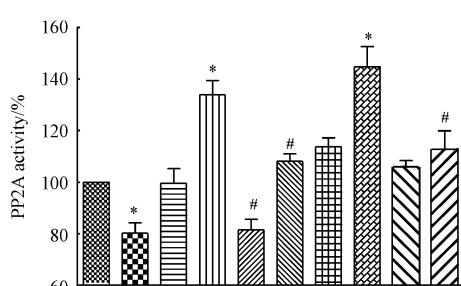
### 3.2 SP2 对 BaF3-p210(T315I) 等细胞中 PP2A 活性的影响

以往研究表明,COG133 等模拟多肽所具有的抗感染、抗肿瘤作用是通过提高 PP2A 的活性而发挥作用<sup>[19]</sup>。以不同浓度 COG133 为对照,通过免疫沉淀法检测了 SP2(1, 2  $\mu$ mol/L) 和 PP2A 的特异性抑制剂 OA(5 nmol/L) 单独及联合作用于 BaF3-p210(T315I) 细胞 24 h 后细胞裂解液中 PP2A 的活性变化情况。结果显示,SP2 和 COG133 均能显著提高细胞中 PP2A 的活性并可拮抗 OA 对其活性的抑制作用(图 1)。

Table 1 Sequences of peptides and their  $IC_{50}$  to K562 and BaF3-p210 (WT, T315I) cell lines (72 h)

Name	Sequence	$IC_{50}$ /( $\mu$ mol/L)		
		K562	BaF3-p210(WT)	p210(T315I)
COG133	Ac-LRVRLAS <b>H</b> L <b>R</b> KL <b>RK</b> RLL-NH <sub>2</sub>	24.7 $\pm$ 1.6	21.3 $\pm$ 2.0	26.5 $\pm$ 1.2
SP2	Ac-LRVRLAS <b>V</b> LRKLV <b>K</b> KRLL-NH <sub>2</sub>	2.2 $\pm$ 0.0	2.4 $\pm$ 0.2	2.9 $\pm$ 0.1
SP3	Ac-LRVRLASHLR <b>K</b> LRKRL-NH <sub>2</sub>	18.4 $\pm$ 0.8	18.0 $\pm$ 1.1	N. D.
SP4	Ac-LRVRLASHLRKLR <b>K</b> RLL-NH <sub>2</sub>	24.5 $\pm$ 3.8	20.8 $\pm$ 0.4	N. D.
SP5	Ac-LRVRLASHLR <b>K</b> LR <b>K</b> RLL-NH <sub>2</sub>	24.1 $\pm$ 1.0	20.0 $\pm$ 1.0	N. D.
SP6	Ac-LRVRLASHL <b>R</b> KLRKRL-NH <sub>2</sub>	22.8 $\pm$ 0.9	19.2 $\pm$ 0.8	N. D.
SP7	Ac-LRVRLASHLRKLR <b>K</b> KRLL-NH <sub>2</sub>	24.6 $\pm$ 1.1	22.0 $\pm$ 2.0	N. D.
SP8	Ac-LRVRLASHL <b>R</b> KL <b>R</b> KRLL-NH <sub>2</sub>	24.5 $\pm$ 0.9	23.1 $\pm$ 2.2	N. D.
SP9	Ac-ASHLR <b>K</b> LVKRLL-NH <sub>2</sub>	19.0 $\pm$ 3.0	24.4 $\pm$ 1.0	N. D.
SP10	Ac-ASHLRKLV <b>K</b> RLL-NH <sub>2</sub>	17.3 $\pm$ 0.6	17.3 $\pm$ 2.9	N. D.

**k**:<sup>D</sup>Lys; **r**:<sup>D</sup>Arg; N. D. : not detect



■Control; ■■OA (5 nmol/L); ■■■COG133 (10  $\mu$ mol/L); ■■■■COG133 (20  $\mu$ mol/L);

■■COG133 (10  $\mu$ mol/L)+OA (5 nmol/L); ■■■COG133 (20  $\mu$ mol/L)+OA (5 nmol/L);

■■■SP2 (1  $\mu$ mol/L); ■■■SP2 (2  $\mu$ mol/L); ■■■■SP2 (1  $\mu$ mol/L)+OA (5 nmol/L);

■■■■SP2 (2  $\mu$ mol/L)+OA (5 nmol/L)

Figure 1 COG133 and SP2 elevate the protein phosphatase 2A (PP2A) activity of BaF3-p210(T315I) cells treated for 24 h

\*  $P < 0.05$  vs control group; #  $P < 0.05$ , monotherapy (COG133 or SP2) vs combination (peptides + OA)

### 3.3 SP2 对 BaF3-p210(T315I) 细胞中有关蛋白表达的影响

以不同浓度 COG133 为对照,采用蛋白印迹技术检测了不同浓度 SP2(0.5, 1, 2  $\mu$ mol/L) 对 BaF3-p210(T315I) 细胞作用 24 h 后细胞中 p-BCR-ABL1, BCR-ABL1, SET(I2PP2A), PP2A-C, p-PP2A-C(Y307) 等蛋白表达量的影响。发现 SP2 和 COG133 一样,均能显著降低 p-BCR-ABL1 的表达,而对其他几种蛋白的表达都没有影响(图 2)。说明 SP2 等多肽提高细胞 PP2A 的活性并不是通过改变 PP2A-C, SET(I2PP2A) 等蛋白的表达,而是通过干扰 PP2A-C/SET 之间的相互作用来间接提高 PP2A 的活性。

### 3.4 SP2 对 BaF3-p210 (T315I) 细胞凋亡的影响

进一步采用 Annexin-V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒检测 SP2、COG133 对 BaF3-p210 (T315I) 细胞凋亡的影响。实验结果显示,SP2 和 COG133 均能显著促进 BaF3-p210 (T315I) 细胞的晚期凋亡(图 3)。与对照组晚期凋亡率[(1.1 ± 0.6)%]相比,COG133(10,20 μmol/L) 导致的细胞晚期凋亡率分别为:(10.1 ± 0.8)%,(13.5 ± 1.2)%;SP2(1,2 μmol/L) 导致的晚期凋亡率分别为:(8.3 ± 0.6)%,(14.0 ± 1.1)%。令人意外的是,与对照组(早期凋亡率 9.2%)相比,SP2 和 COG133 都能降低细胞的早期凋亡率:COG133(10,20 μmol/L)

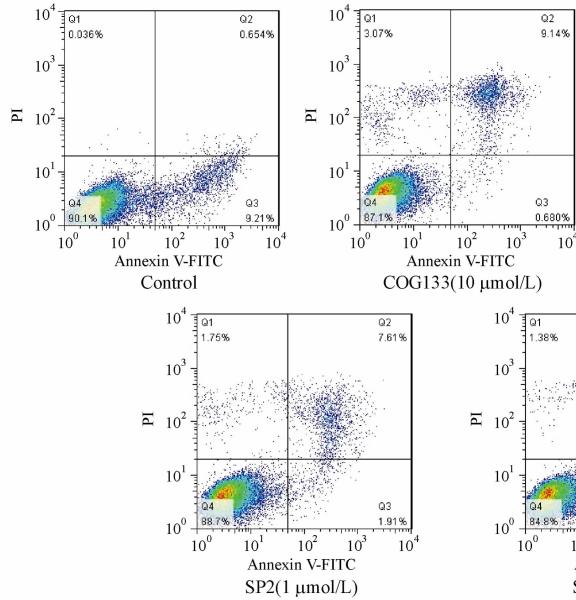


Figure 3 COG133 and SP2 induces apoptosis of BaF3-p210 (T315I) cells treated for 24 h ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs control group

## 4 讨 论

衍生自 ApoE 的 LDL 受体结合部位(第 133 ~ 149 位氨基酸)的多肽 COG133 具有显著的抗感染和神经保护作用,其作用机制是通过与 SET 蛋白结合从而提高 PP2A 活性<sup>[17]</sup>从而发挥作用。有文献报道<sup>[20]</sup>,在 COG133 中引入非天然氨基酸-氨基异丁酸所得到的衍生物 COG1410 的  $\alpha$  螺旋含量明显提高,其体内外抗感染功能较 COG133 有明显提高。在文献的启发下,本研究将 COG133 的 140 位的组氨酸(H)和 145 位的精氨酸(R)同时突变为与氨基异丁酸结构十分相似的天然氨基酸-缬氨酸(V)得到了 COG133 的类似多肽 SP2,发现 SP2 二

导致的早期凋亡率分别为:0.7%,0.5%;SP2(1,2 μmol/L)导致的早期凋亡率分别为:1.9%,1.0%。

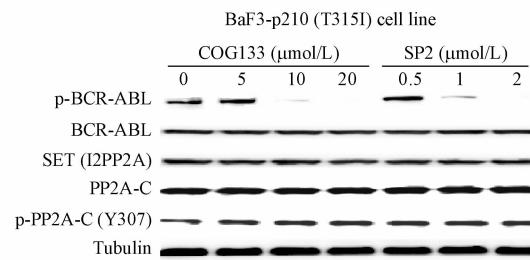
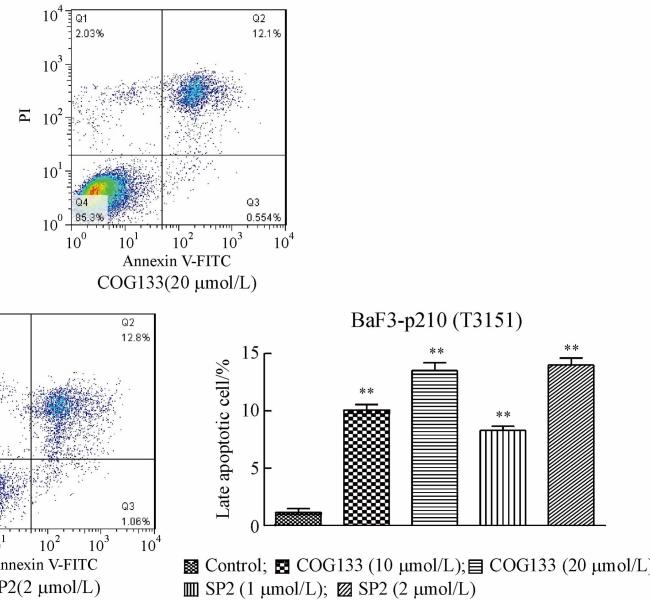


Figure 2 Effects of COG133 and SP2 on the expression of p-BCR-ABL1, BCR-ABL, SET (I2PP2A), PP2A-C, p-PP2A-C (Y307) in BaF3-p210 (T315I)



级结构中  $\alpha$  螺旋含量较 COG133 也有明显提高(数据未给出)并发现与 COG133 相比较,其抗肿瘤活性提高了近十倍,且能显著提高细胞中 PP2A 的活性并且这种作用能被 OA 所拮抗。结果说明 SP2 抗肿瘤的作用机制与 COG133 相同。进一步通过蛋白印迹技术检测了 SP2 对 BaF3-p210 (T315I) 细胞中 p-BCR-ABL1 等蛋白表达的影响,发现 SP2 能降低 p-BCR-ABL1 的表达,同时不影响 PP2A-C、p-PP2A-C (Y307)、SET 等蛋白的表达,说明 SP2 是通过干扰 SET/PP2A 之间的相互作用来提高 PP2A 的活性的,与 FTY720 等所谓的 PP2A 激活剂的作用机制不同。由于 PP2A 具有促进细胞凋亡的作用,最后本研究检测了 SP2 对

BaF3-p210(T315I)细胞凋亡的影响,发现SP2确实能促进细胞凋亡,而且主要是促进细胞晚期凋亡而对细胞早期凋亡没有促进作用,原因有待进一步研究。

本研究通过对COG133的结构优化后获得了活性大幅提高的类似多肽SP2,其抑制T315I突变导致的imatinib耐药CML细胞的作用机制是通过拮抗SET,提高细胞PP2A活性进而使p-BCR-ABL1去磷酸化最终导致细胞凋亡。由于它直接作用的靶点不是BCR-ABL1,所以因BCR-ABL1突变导致的任何imatinib耐药CML细胞对它依然敏感。同时也证明SET/PP2A通路可以作为一个对抗imatinib耐药的新作用靶点。下一步本研究将对SP2的体内抗肿瘤活性进行研究,并对其结构进一步优化(在突变的同时引入D型氨基酸,提高其体内稳定性),争取获得一个具有临床应用前景的且克服T315I突变导致的imatinib耐药的CML候选多肽。

致谢:中国医学科学院药物研究所陈晓光教授课题组向本研究提供BaF3-p210(WT,T315I)等细胞株

## 参考文献

- [1] Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ, et al. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2005, **105**(7): 2 640 – 2 653.
- [2] Buchdunger E, Matter A, Druker BJ, et al. Bcr-Abl inhibition as a modality of CML therapeutics [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, **1551**(1): 1 – 11.
- [3] Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study [J]. *Blood*, 2002, **99**(10): 3 530 – 3 539.
- [4] Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemia [J]. *Blood*, 2002, **100**(6): 1 965 – 1 971.
- [5] Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, et al. Clinical resistance to ST1-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification [J]. *Science*, 2001, **293**(5531): 876 – 880.
- [6] Shah NP, Tran C, Lee FY, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor [J]. *Science*, 2004, **305**(5 682): 399 – 401.
- [7] Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl [J]. *Cancer cell*, 2005, **7**(2): 129 – 141.
- [8] Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias [J]. *N Engl J Med*, 2012, **367**(22): 2 075 – 2 088.
- [9] Khorashad JS, Kelley TW, Szankasi P, et al. BCR-ABL1 compound mutations in tyrosine kinase inhibitor-resistant CML: frequency and clonal relationship [J]. *Blood*, 2013, **121**(3): 489 – 498.
- [10] Perrotti D, Neviani P. Resetting PP2A tumour suppressor activity in blast crisis and imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia [J]. *Br J Cancer*, 2006, **95**(7): 775 – 781.
- [11] Neviani P, Santhanam R, Trotta R, et al. The tumor suppressor PP2A is functionally inactivated in blast crisis CML through the inhibitory activity of the BCR/ABL-regulated SET protein [J]. *Cancer cell*, 2005, **8**(5): 355 – 368.
- [12] Christensen DJ, Chen Y, Oddo J, et al. SET oncoprotein overexpression in B-cell chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma: a predictor of aggressive disease and a new treatment target [J]. *Blood*, 2011, **118**(15): 4 150 – 4 158.
- [13] Yang Y, Huang Q, Lu Y, et al. Reactivating PP2A by FTY720 as a novel therapy for AML with C-KIT tyrosine kinase domain mutation [J]. *J Cell Biochem*, 2012, **113**(4): 1 314 – 1 322.
- [14] Saddoughi SA, Gencer S, Peterson YK, et al. Sphingosine analogue drug FTY720 targets I2PP2A/SET and mediates lung tumour suppression via activation of PP2A-RIPK1-dependent necrosis [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, **5**(1): 105 – 121.
- [15] Cristobal I, Garcia-Orti L, Cirauqui C, et al. PP2A impaired activity is a common event in acute myeloid leukemia and its activation by forskolin has a potent anti-leukemic effect [J]. *Leukemia*, 2011, **25**(4): 606 – 614.
- [16] Mukhopadhyay A, Saddoughi SA, Song P, et al. Direct interaction between the inhibitor 2 and ceramid via sphingolipid-protein binding is involved in the regulation of protein phosphatase 2A activity and signaling [J]. *FASEB J*, 2009, **23**(3): 755 – 763.
- [17] Christensen DJ, Ohkubo N, Oddo J, et al. Apolipoprotein E and peptide mimetics modulate inflammation by binding the SET protein and activating protein phosphatase 2A [J]. *J Immunol*, 2011, **186**(4): 2 535 – 2 542.
- [18] Switzer CH, Cheng RY, Vitek TM, et al. Targeting SET/L2PP2A oncoprotein functions as a multi-pathway strategy for cancer therapy [J]. *Oncogene*, 2011, **30**(22): 2 504 – 2 513.
- [19] Switzer CH, Cheng RY, Vitek TM, et al. Antagonism of SET using OP449 enhances the efficacy of tyrosine kinase inhibitors and overcomes drug resistance in myeloid leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, **20**(8): 2 092 – 2 103.
- [20] Tukhovskaya EA, Yukin AY, Khokhlova ON, et al. COG1410, a novel apolipoprotein-E mimetic, improves functional and morphological recovery in a rat model of focal brain ischemia [J]. *J Neurosci Res*, 2009, **87**(3): 677 – 682.