



黏着斑激酶在疾病发生发展过程中的作用研究进展

贺巾钊 杨宝学

天然药物及仿生药物国家重点实验室,北京大学基础医学院药理学系,北京,100191,中国

【摘要】 黏着斑激酶(focal adhesion kinase,FAK)是组成黏着斑(focal adhesions,FAs)的关键蛋白,参与连接细胞外基质环境和细胞内信号。FAK 作为一种非受体型酪氨酸激酶,受整合素、生长因子受体、G 蛋白耦联受体等调控,介导多种生理活动,如细胞迁移、侵袭、增殖、分化、血管生成等。研究表明,FAK 异常表达及活化在心血管、肝脏、肾脏、脂肪代谢、免疫调节等相关疾病发生过程中发挥重要作用,且与癌症预后相关。近年来随着对 FAK 动物模型及小分子抑制剂的研究深入,靶向于 FAK 为治疗多种疾病提供了新的手段。FAK 小分子抑制剂呈现良好的临床前疗效且无明显副作用,其中多种小分子抑制剂已进入临床试验。该文综述了 FAK 在多种组织器官疾病发生发展中的作用及其抑制剂在相关研究中的使用,阐述现阶段以 FAK 作为治疗疾病靶点的作用机制及应用前景。

【关键词】 黏着斑激酶;Src 蛋白;FAK 抑制剂;癌症

【中图分类号】 R966

【文献标识码】 A

DOI: 10.3969/j.issn.2095-1396.2021.03.009

Studies on the Role of Focal Adhesion Kinase in Diseases

HE Jin-zhao, YANG Bao-xue

State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs & Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing, 100191, China

【ABSTRACT】 Focal adhesion kinase (FAK) as a crucial component of focal adhesions (FAs) plays an important role in intracellular and extracellular signal transduction. FAK is a non-receptor tyrosine kinase and mainly regulated by integrins, growth factors and G-protein-coupled receptors, which mediates various bioactivities, such as cell migration, invasion, proliferation, differentiation and angiogenesis. A wide array of studies have demonstrated that abnormal expression and activation of FAK were critically involved in the pathogenesis of cardiovascular diseases, hepatic and renal injuries, lipometabolism, immunoregulation and cancer, in which were closely related to poor prognosis. In recent years, with the development of FAK animal models and inhibitors, targeting FAK has been recognized as new treatment for diseases. Most FAK inhibitors show promising preclinical effect without significant adverse effect and several are undergoing clinical trials. This review summarizes the studies on the role of FAK in diseases and related animal models and inhibitors to clarify the underlying mechanism and therapeutic prospect.

【KEY WORDS】 focal adhesion kinase; Src protein; FAK inhibitor; cancer

基金项目:国家自然科学基金重点国际合作研究项目(No.81620108029),国家自然科学基金重点项目(No.81330074),国家自然科学基金面上项目(No.81974083)

通讯作者:杨宝学,男,博士生导师,中国药理学会常务理事、肾脏药理学专业委员会主委;研究方向:药理学;Tel:+86-010-82825622, E-mail:baoxue@bjmu.edu.cn

黏着斑激酶(focal adhesion kinase,FAK)是一种位于胞浆内的非受体型酪氨酸激酶,由位于人 8 号染色体上的 *Ptk2* 基因编码,蛋白分子量约为 120 kDa。FAK 在 90 年代初被发现^[1],在原肠胚期开始表达,主要参与细胞迁移、存活和增殖调控。FAK 对组织器官的正常发育至关重要,其敲除或缺失会导致胚胎致死。FAK 通过整合生长因子和整合素介导的细胞外信号,介导多种细胞膜受体的信号传导,如 G 蛋白耦联受体(G-protein-coupled receptors, GPCRs),调控细胞内信号通路和基因表达。近些年对 FAK 的研究发现,其参与了多种疾病的发生发展,如心血管疾病、肾脏疾病、癌症等。靶向 FAK 治疗癌症的多种小分子抑制剂也已进入临床研究,展现了较好的临床应用前景。本文旨在阐述目前有关 FAK 介导的信号研究及其参与疾病发生发展的机制,总结目前以 FAK 作为靶点治疗疾病的临床前研究和临床试验。

1 黏着斑激酶的结构及功能

FAK 结构主要包含 N 端的 FERM(four-point-one、ezrin、radixin、moesin)结构域、中心激酶结构域、脯氨酸富集区域和 C 端黏着斑靶向定位结构域(focal adhesion targeting, FAT)。FAK 发挥作用主要通过非激酶依赖和激酶依赖的途径。FERM 结构域在静息状态下 FAK 的自抑制中发挥关键作用,FERM 通过与激酶区结合,阻断激酶区活化位点、自磷酸化位点以及阻断募集 Src 蛋白。FERM 结构域也作为脚手架介导蛋白-蛋白、蛋白-脂质间的相互作用,可通过与整合素、肝细胞生长因子受体(c-Met)、表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)、血小板源性生长因子受体、胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptor, IGF1R)、Ezrin、肌动蛋白相关蛋白 2/3(actin-related protein 2/3, ARP2/3)等相互作用,介导 FAK 的构象改变、活化及信号传导^[2]。最新研究发现,β-arrestin 可通过与 FERM 区结合,抑制 FAK 的活化,相反敲除 β-arrestin 会导致 FAK 自磷酸化水平明显升高,β-arrestin 与 FAK 解离在介导 GPCRs 诱导的 FAK 活化中发挥重要作用^[3]。

FERM 结构域还包含核定位序列(nuclear localization sequence, NSL),介导 FAK 进入细胞核内。细胞核内 FAK 可与 p53 N 端结构域结合,以激酶非依赖的方式促进 p53 的降解并间接调控 p53 所介导的基因表达,抑制细胞凋亡、促进细胞增殖和存活^[2,4]。p53 作为一个重要的抑癌基因,约 50% 的肿瘤存在 p53 的突变或活性改变,FAK 入核后对 p53 的调节在肿瘤发生发展中发挥重要作用。此外,FAK 定位至细胞核后还可与白介素 33

(interleukin 33, IL-33)、SIN3 转录调控蛋白家族成员 A 等相互作用,调控基因转录和蛋白表达^[5-6]。

FAK 脯氨酸富集区域包含了 SH3 结构域结合位点,可与 p130Cas 结合,通过活化 Rac 调控细胞运动^[7]。Endophilin A2 的 SH3 结构域与 FAK 相互作用,可以使得 Src 磷酸化 endophilin A2 的 Tyr315 位点,进而抑制 MMP 内吞,促进细胞迁移^[8]。此外,该区域还有血管内皮生长因子受体 3(vascular endothelial growth factor receptor 3, VEGFR3)、ASAP1 等蛋白的结合位点,对 VEGFR 介导的增殖和黏着斑(focal adhesions, FAs)的组装具有重要意义^[9-10]。FAT 结构域直接靶向 FAK 至 FAs 复合体,提供 FAK 与桩蛋白和踝蛋白相互作用位点,进而与整合素间接共定位,参与 FAs 的形成。FAT 结构域还可与 Rho GTP 酶调控蛋白结合,如 p190RhoGEF,参与对细胞骨架的调节^[11]。

位于 FERM 结构域与中央激酶结构域之间的自磷酸化位点酪氨酸残基 397(Y397)和激酶结构域是 FAK 活化和发挥催化功能的主要部位。FAK 的活化在 FAs 的形成过程中至关重要,当外界刺激导致整合素活化后,其下游信号分子磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸与 FERM 结构域结合,诱发 Y397 磷酸化,促使 FAK 构象转变,暴露出 SH2 结构域结合位点,募集并结合 Src,引起构象改变,进而磷酸化 Src 酪氨酸位点 418(Y418)。活化的 Src 会进一步磷酸化 FAK 激酶结构域的 Y577 和 Y861 位点,全面活化 FAK,进而与活化桩蛋白结合,促进 FAs 的组装,进而介导细胞内信号传导^[12]。生长因子受体,如 EGFR, c-Met 可通过直接磷酸化 FAK 介导细胞增殖、迁移和存活^[13-15]。

FAK 的不同结构域通过与不同蛋白结合调控多种生理功能,同时介导各种细胞外刺激所引起的细胞功能改变,其中尤以激酶的功能活性最为重要。研究发现,细胞内酸碱度(potential of hydrogen, pH)改变可调控 FAK 活性,pH 值升高可通过对 H58 残基位点去质子化引起 FAK Y397 位点磷酸化,常见于癌症细胞中^[16]。此外,蛋白酪氨酸磷酸酶、Kv2.1 钾离子通道及 FIP200 等也可调节 FAK 的活性^[17-19]。线粒体脱乙酰酶 SIRT3 可以通过调节细胞内 ROS 稳态进而抑制 FAK 活化影响细胞迁移^[20]。在 FAK 介导的信号网络中,FAK-Src 所形成复合体具有举足轻重的作用,其可募集和磷酸化一系列下游分子,如 Grb2 衔接蛋白、p130Cas、桩蛋白、PI3K 的 p85 亚基等,进而活化 ERK、PI3K/Akt、Rac1 等蛋白和信号通路,调控细胞运动、侵袭、迁移、存活和增殖等^[21]。

FAK 异常表达及活化在心血管、肝脏、肾脏、脂肪代谢、免疫调节等相关疾病发生过程中发挥重要作用,

且与癌症预后相关,现总结如下。

2 黏着斑激酶与组织器官疾病

2.1 心血管系统疾病

心血管疾病严重威胁人类的健康,是老年人中最常见的致死性疾病^[22]。心血管疾病主要包含扩张型心肌病、充血性心力衰竭、先天性心脏疾病、高血压、动脉粥样硬化等,目前有关疾病机制研究尚不完全清楚。在心脏发挥正常功能时,脉动机械张力、左室内压升高、内皮素及血管紧张素刺激均可活化心肌细胞内 FAK,上调 Src 及 Grb2 的水平,参与调节心脏功能^[23-24]。

FAK 缺陷导致小鼠胚胎致死时呈现出明显的心脏发育缺陷^[25]。在利用肌球蛋白轻链 2v(myocyte enhancer factor 2v,MEF2v)-Cre 重组酶介导的小鼠出生后特异性心肌细胞 FAK 敲除模型中(即 CFKO 小鼠),FAK 的缺失在年龄较小小鼠中不影响心脏功能,但血管紧张素 II 及主动脉狭窄可导致 CFKO 小鼠心肌肥厚和心脏纤维化。当小鼠成长至 9 月龄时,CFKO 小鼠会有自发性左心室扩张、心肌损伤并最终导致心力衰竭^[26]。在 MEF2 α -Cre 重组酶介导的心肌特异性敲除 FAK 小鼠中,由于 FAK 在胚胎期缺失,引起心肌细胞增殖下降,同时 FAK/Src 信号失活下调肌细胞特异性增强因子 2 α ,导致大多数小鼠胚胎时期即出现心脏发育异常、心室壁薄、室间隔缺陷、胚胎死亡。只有小部分小鼠可存活至成年,但均呈现出自发性的右心室肥厚^[27]。

在终末期扩张型心肌病患者组织中发现 FAK 磷酸化明显下降,这可能是导致心肌细胞肌节形成与重组障碍的原因^[28]。在心房颤动患者的左心耳组织中发现异常活化的 FAK 表达,体外实验证实,FAK 介导的 PI3K/Akt 信号通路参与 TGF- β 诱导的肌成纤维细胞活化过程,这可能是导致心功能障碍的病理机制之一^[29]。

心脏纤维化是心脏功能不可逆性丧失的重要机制。在心肌梗死的小鼠模型中,FAK 异常活化,使用 FAK 抑制剂可缓解心脏纤维化并且改善心脏功能^[30-31]。因此维持 FAK 的正常表达及活性,对心脏发育和发挥正常功能至关重要。

FAK 在维持血管完整性及血管生成中也发挥重要作用,FAK 敲除的小鼠有明显的血管发育缺陷^[32]。在应用 Cre-loxP 技术特异性敲除内皮细胞 FAK 的小鼠中,胚胎发育早期过程不受影响,但在胚胎发育后期,由于血管发育缺陷导致出血、水肿、血管内皮脱离基底并呈现出结构紊乱,最终致使晚期胚胎死亡^[33]。此外,研究发现内皮细胞 FAK 激酶活性缺失也会抑制 VEGF 诱导的血管生成和血管通透,这可能与 FAK 敲除后激

酶活性缺失导致 VEGF 刺激的 β -连环蛋白(β -catenin)磷酸化减少,进而与血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin,VE-cadherin)解离异常有关^[34]。

有研究采用内皮细胞特异性诱导 FAK 敲除和 FAK 激酶缺陷敲入成年小鼠模型发现 FAK 入核可以调控 VEGFR2 的表达,促进内皮细胞增殖、迁移和血管生成^[35],提示 FAK 在 VEGF 调控的血管生成信号中具有重要作用。VEGF 及血管生成素(angiopoietin,Ang)均可活化 FAK 介导血管生成,相反,内皮细胞特异性敲除 FAK 会增加内皮细胞凋亡,降低内皮细胞的迁移能力,从而影响血管生成^[33,36-37]。

通过敲入 FAK 激酶突变体,废除 FAK 自磷酸化位点 Y397 及激酶活性后,研究发现突变体胚胎呈现明显的血管发育异常^[38],证实 FAK 激酶活性和其正常表达对血管生成、发育十分重要。此外,激酶活性缺陷的 FAK 可以缓解 FAK 全身敲除小鼠的内皮细胞凋亡并延长胚胎存活期^[39],提示 FAK 非激酶活性在血管生成中也有重要作用。

血管重塑典型的病理改变之一是由血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,VSMC)迁移和增殖导致的内膜增生,参与动脉粥样硬化、肺动脉高压及高血压等疾病的发生发展^[40]。在正常血管中或使用 FAK 抑制剂时,VSMC 中的 FAK 定位至细胞核,可与 GATA4 结合并促进其通过蛋白酶体途径降解,抑制细胞周期蛋白 D1 的表达,进而抑制 VSMC 增殖。而当血管发生损伤时,VSMC 中 FAK 定位发生改变,从细胞核内转移至细胞浆内,进而促进细胞增殖,导致内膜增生^[41]。研究发现在巨细胞动脉炎中内皮素-1 可介导 FAK 活化引起 VSMC 迁移参与血管重塑,而体外抑制 FAK 活化,可明显降低内皮素-1 介导的细胞迁移^[42]。因此,FAK 可通过调控 VSMC 的活动影响血管重塑过程从而参与血管疾病的发生发展。

此外,在动脉粥样硬化中,内皮细胞的 FAK 水平明显升高。研究发现,氧化型低密度脂蛋白可以活化 FAK,激活核因子活化 B 细胞 κ 轻链增强子(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells,NF- κ B)介导的炎症反应,募集单核细胞,促进炎症和动脉粥样硬化进程^[43]。而 FAK 抑制剂可以明显减少高脂饮食诱导下 apoE 敲除及 LDLr 敲除的动脉粥样硬化小鼠模型中动脉损伤面积及胆固醇含量,改善动脉粥样硬化进程^[44],为预防和治疗动脉粥样硬化提供新的可能。

在人和小鼠腹主动脉瘤组织中,FAK 的表达和活性也有明显升高。研究发现,给予 FAK 抑制剂可通过抑制巨噬细胞的聚集及炎症阻断氯化钙诱导的腹主动

脉瘤的进程^[45]。

综上,FAK 通过影响细胞增殖、迁移和炎症反应等参与多种心血管疾病的发生发展过程,其可能成为治疗相关疾病的靶点。尽管目前相关证据仅局限于细胞和动物实验,但也为未来临床研究提供了理论基础。

2.2 免疫系统疾病

常见的自身免疫系统疾病包括:类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)等。在类风湿性关节炎中,成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)参与 MMP 的产生、促进细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解并侵入关节软骨、促进骨侵蚀、促进炎症因子分泌等过程。研究发现滑膜衬里细胞中 FAK 表达上调,其与 FLS 异常行为的形成相关,如使其对血小板源性生长因子、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、IL-1 的反应性增加。此外,FAK 也参与调节 FLS 的侵袭、迁移、存活和凋亡抵抗^[46-47]。T 细胞源性的干扰素可以通过磷酸化 FAK Y925 位点诱导 FLS 的侵袭^[48]。抑制 FAK 可以在体外降低 FLS 的侵袭性和炎症因子产生,但不足以缓解 TNF- α 所诱导小鼠的关节炎^[49],这可能是由于 FAK 抑制剂不仅作用于 FLS 还影响免疫细胞从而起到相反的作用。

FAK 信号也参与系统性红斑狼疮患者 T 细胞的异常活化,且在 SSc 的成纤维细胞中也检测到 FAK 活性增高。成纤维细胞活化是 SSc 重要的病理改变之一,药物抑制或基因敲除 FAK 均可下调 TGF- β 诱导的 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达和成纤维细胞活化^[50]。在克罗恩病和溃疡性结肠炎患者的结肠固有层成纤维细胞中发现,FAK 表达水平和活化水平都明显降低,其可能与成纤维细胞迁移能力下降相关,导致伤口愈合差,但具体机制仍有待探究^[51]。

尽管目前上述证据显示 FAK 可通过影响成纤维细胞和 T 细胞的活化和功能,参与免疫系统疾病的发生发展,但有关 FAK 在其中的具体功能、调控分子机制和是否能作为疾病的治疗靶点仍有待进一步探究。另外,部分研究证实 FAK 参与调控巨噬细胞的迁移,FAK 缺失的巨噬细胞不能形成稳定的伪足且趋化性受损、迁移能力受抑。巨噬细胞是固有免疫系统的主要组成部分,FAK 对巨噬细胞的调控可能会影响其参与的炎症反应及免疫调节等过程,尤其是在肿瘤生长过程中,FAK 通过调节细胞因子表达及相应受体和免疫细胞的活动参与肿瘤的免疫逃逸过程,具体内容在肿瘤部分进行综述。

2.3 泌尿系统疾病

FAK 参与多种慢性和急性肾脏损伤的病理改变过

程,如肾脏缺血再灌注(ischemic-reperfusion, IR)损伤、单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UO)、药物诱导性肾损伤,如阿霉素诱导的肾小球损伤,在这些模型肾脏组织中 FAK 呈异常激活的状态^[52]。

近期研究发现尿液中肌腱蛋白是慢性肾脏疾病的一种无创生物标志物及致病介质,其可通过直接激活整合素 α v β 6-FAK 信号诱导上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),引起肾脏损伤^[53]。FAK 抑制剂治疗可明显缓解 EMT,改善 IR 诱导的肾小管损伤和纤维化。TGF- β 是肾脏纤维化及 EMT 的重要诱导剂,研究发现 FAK 信号与 TGF- β 联系紧密。体内外研究证实,基因敲降或药物抑制 FAK 可以缓解 TGF- β 诱导的肾小管细胞和 UO 所引起肾脏组织的 EMT 病理改变^[54-55]。此外,在肾小球损伤时,足细胞 FAK 过度激活,导致蛋白尿和足突消失。足细胞特异性敲除 FAK 或药物抑制 FAK 活化后可通过降低 MMP2 活性、维持肌动蛋白压力纤维稳态、增加 Rho 活性、抑制细胞迁移,从而缓解脂多糖诱导的肾小球足细胞损伤所导致的蛋白尿^[56]。FAK 抑制剂在上述肾脏疾病及损伤中均展现出良好的肾脏保护作用。

在人的 PKD 肾脏组织中发现黏着斑信号异常及 FAK 定位改变。正常肾脏组织中,FAK 表达于小管基底膜,而在多囊肾囊泡上皮细胞中,其发生部分极性倒置,可表达于囊泡上皮细胞顶膜,但目前有关 FAK 在多囊肾病发生发展过程中的具体作用仍有待深入研究^[57]。因此,探究 FAK 在肾脏纤维化、肾小管和肾小球损伤中的作用,将为阐明肾脏疾病发病机制及临床治疗相关疾病提供新的思路和治疗靶点。

2.4 内分泌系统疾病

目前为止,在内分泌系统中的研究发现 FAK 主要与胰岛素密切相关。在胰岛素抵抗的肥胖患者和小鼠的脂肪组织中发现 FAK 表达水平明显增加,其对维持脂肪细胞存活及胰岛素敏感性至关重要,提示 FAK 在能量摄取过剩的条件下可被诱导表达。脂肪细胞特异性敲除 FAK 会导致小鼠脂肪组织细胞凋亡增加、p53 活化、抑制脂肪细胞生存,同时空腹血清胰岛素水平升高、胰岛 β 细胞比例增多。研究发现无论是在基础饮食、高脂饮食或 db/db、ob/ob 肥胖小鼠中,敲除脂肪细胞 FAK 均使得小鼠在胰岛素耐量实验中降血糖的能力下降,说明 FAK 缺失介导了胰岛素抵抗^[58]。而特异性敲除胰岛 β 细胞 FAK 通过抑制 Akt、ERK 信号,增加细胞凋亡并导致胰岛 β 细胞数量下降。同时,黏着斑活化及骨架蛋白介导的胰岛素颗粒转运抑制也参与引起胰岛素分泌障碍^[59]。FAK 抑制剂 Y15 也可明显抑制葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[60]。此外,敲降 FAK 还通

过抑制胰岛素受体底物 1 磷酸化介导肝脏和骨骼肌的胰岛素抵抗,反之,在胰岛素抵抗细胞内增加 FAK 表达可改善胰岛素敏感性^[61]。因此,FAK 在脂肪细胞、胰岛 β 细胞、骨骼肌细胞及肝细胞调控胰岛素信号中对维持血糖稳态、参与糖脂代谢具有重要意义,也为临床上治疗 2 型糖尿病提供新的可能性。

2.5 神经系统疾病

肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种致死性的神经退行性疾病,以脑和脊髓运动神经元的进行性退化为主要特征,目前尚缺乏有效治疗药物^[62]。在超氧化物歧化酶 1 突变的症状前 ALS 小鼠模型中发现 FAK 在运动神经元中表达升高^[63]。TAR DNA 结合蛋白 (TAR DNA binding protein, TARDBP) 在细胞内沉积是 ALS 的典型病理改变之一,此外 TARDBP 所诱导的神经毒性也参与额颞叶变性与阿尔茨海默症的病变。研究证实, TARDBP 过表达导致细胞内泛素化蛋白酶体系统受损,而 FAK 可通过调控 TANK 结合激酶 1/ 泛素结合蛋白 p62 磷酸化参与这一过程。给予 FAK 抑制剂可缓解 TARDBP 蓄积所导致的泛素化蛋白蓄积和神经毒性^[64],提示 FAK 有可能作为治疗 ALS 的靶点。

与帕金森病相关的常染色体显性基因富含亮氨酸重复激酶 2 可通过抑制 FAK 活化,抑制小胶质细胞的运动,研究发现其功能获得性突变体 G2019S 可通过抑制 FAK 从而减弱脑损伤时小胶质细胞迁移至损伤处,加重损伤,参与帕金森的发展^[65],但目前有关 FAK 在帕金森疾病发生发展和治疗中的具体作用仍缺乏足够证据并有待探究。另外,在阿尔茨海默症患者脑组织中也发现 FAK/Src 信号异常活化^[66]。全基因组关联元分析结果显示,FAK 可与 Tau 蛋白相互作用,调控阿尔茨海默症中 Tau 蛋白毒性^[67]。此外,FAK 还参与缺血性脑中风、创伤性脑损伤等疾病的发生发展^[68-69]。但目前有关 FAK 在神经系统疾病中的研究尚处于早期阶段,其具体调控机制及是否可作为治疗靶点的研究仍有待进一步深入探索。

2.6 肿瘤

近二十年来,许多相关研究揭示 FAK 在肿瘤发生发展及治疗中具有重要意义。基因组学分析结果显示,在约 36% 的人卵巢癌和 26% 人乳腺癌中,检测到 FAK mRNA 水平升高^[70-71]。FAK 表达水平升高及异常活化也与宫颈癌、膀胱癌、肝癌、肺癌、前列腺癌、胃癌、鳞状细胞癌等肿瘤发生发展相关,且常与肿瘤恶变和癌症预后差呈现正相关性。在非实体瘤如:急性骨髓性白血病中也发现过表达和异常活化的 FAK^[72-73]。

FAK 信号活化介导了诸多细胞内外因素诱导的

肿瘤发生发展。半乳糖凝集素 -1 可以通过活化 FAK/PI3K/Akt/mTOR 信号增加尿路上皮肿瘤细胞的迁移和侵袭表型^[74];微纤维相关蛋白 2 激活 FAK/ERK 信号途径促进胃癌发生发展^[75];骨膜素和分泌型的丙酮酸激酶 M2 均可通过与整合素 $\beta 1$ 受体结合激活 FAK/Src 信号,促进癌症迁移、增殖和发展^[76-77]。

FAK 在癌症组织中被激活与其基因启动子活性可被 NF- κ B 激活或被 p53 抑制有关^[78]。对 622 份乳腺癌样本进行分析,结果显示 FAK 阳性的癌组织与 FAK 阴性的癌组织相比,p53 突变高达 2.5 倍^[79],提示 p53 突变可能导致 FAK 活化,而活化 FAK 信号的确参与介导多种基因突变诱导的癌症发生发展过程。FAK 是抑癌基因磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 的底物,可被 PTEN 去磷酸化,抑制其活性及黏着斑的转换。在 PTEN 突变的 T 细胞急性淋巴细胞白血病中,FAK 过度激活促进 NF- κ B/Bcl-2 信号活化进而介导肿瘤细胞的存活、生长及药物抵抗^[80]。

在头颈部鳞状细胞癌中发现赖氨酸氧化酶样 2 突变体可以通过激活 FAK/Akt 信号促进细胞增殖、迁移和侵袭^[81]。在弥漫性胃癌中约有 15% ~ 26% 有 RAS 同源 (RAS homologous, RHOA) 小 GTPase 错义突变,最常见的为 RHOA Y42C,可以促进 FAK 活化进而激活下游一系列信号如:YAP/TAZ、PI3K/Akt 和 β -catenin,促进癌症发生发展,而抑制 FAK 则可有效抑制肿瘤细胞增殖和生长^[82]。因此,FAK 作为重要的中间分子参与介导多种细胞外刺激和细胞内信号对肿瘤生成及发展过程的调控。

FAK 在调节癌细胞的侵袭和迁移中的作用举足轻重。FAK 作为黏着斑的主要组成成分,其异常活化常引起细胞的迁移和侵袭能力增高。在卵巢癌患者中 FAK 的过表达与癌细胞淋巴结和远处转移呈正相关^[83]。在神经母细胞瘤和膀胱癌中,FAK 活化在癌细胞迁移中也具有重要作用,抑制 FAK 可以抑制癌细胞迁移^[84]。宫颈癌相关研究发现,体外转入显性失活的 FAK 非激酶片段 (FAK related non-kinase, FRNK) 可明显抑制宫颈癌细胞的迁移^[85]。在机制方面,FAK 可通过调控 Rho GTP 酶活性影响黏着斑的形成和转换,可活化 ARP2/3 调控细胞骨架和增加 MMP2 及 MMP9 的表达和活性等,影响细胞迁移和侵袭^[7,86-87]。有报道显示 FAK 与抑郁症所介导的癌症发生发展相关。抑郁症常常能促进癌症进展并导致较差预后,在前列腺癌小鼠模型中发现抑郁症小鼠相比正常野生型小鼠而言,FAK 明显激活,这一过程主要由交感 -cAMP- 蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 信号介导。阻断 FAK 的

活化可以缓解抑郁精神状态所介导的小鼠肿瘤迁移和侵袭^[88]。

肿瘤的发生发展常伴随着活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生异常增加,以往认为 ROS 可活化 Src/FAK 信号进而介导肿瘤细胞的迁移和恶变^[20]。但最新研究发现与之相矛盾的结果,在体外给予三阴性乳腺癌细胞过氧化氢刺激,可抑制由血清引起的 FAK Y397 位点磷酸化,而谷胱甘肽过氧化物酶-1 可与 FAK 相互作用,维持 FAK 的活化,促进三阴性乳腺癌的细胞迁移过程^[89]。因此有关肿瘤微环境中氧化应激相关信号在 FAK 介导的细胞迁移中的作用有待进一步阐明。此外,肿瘤组织相关的内皮细胞在肿瘤细胞迁移和侵袭中也发挥重要作用,研究发现 FAK 在乳腺导管癌和卵巢癌组织内的血管内皮细胞中异常活化,参与 VE-cadherin Y658 位点的磷酸化,调节血管内皮的通透性。抑制内皮细胞 FAK 活性可以降低 VEGF 诱导的 VE-cadherin Y658 位点磷酸化,进而抑制肿瘤细胞跨内皮细胞屏障的迁移活动^[90]。

FAK-Src 复合体在肿瘤细胞中可通过调控 Akt 和 ERK 信号介导肿瘤细胞的失巢凋亡抵抗,其是肿瘤细胞存活和抗凋亡的主要分子机制之一^[91]。此外,FAK 上游蛋白酪氨酸激酶 6、TGF- β 及下游分子桩蛋白、p53、JNK 等也参与其介导的失巢凋亡抵抗^[4]。FAK 通过上调 NF- κ B 信号,升高抗凋亡蛋白 Bcl 水平并抑制促凋亡蛋白 Bad、caspase 9、caspase 3 等水平发挥抗凋亡作用,增加肿瘤细胞的存活^[92]。实验证实,在皮肤肿瘤小鼠模型中敲除 FAK 可通过增加细胞凋亡,抑制肿瘤发展及恶变^[93]。

FAK 还参与调控细胞周期相关蛋白表达,如:细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)、细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂 p21,促进细胞周期 G1 至 S 期转换和细胞增殖。在胶质母细胞瘤和黑色素瘤中过表达 FAK 突变体可通过抑制 ERK 信号和 G1 至 S 期转换阻滞肿瘤细胞增殖^[94]。此外,FAK 对癌细胞的促增殖作用还源于其核转移后可以结合抑癌基因 p53 并促进 p53 的降解,同时也抑制了 p53 的靶基因 p21 和 Bax 的表达^[21]。

体外和体内模型均证实,敲除 FAK 可以抑制由于基因突变或化学物质介导的肿瘤的形成,且大多都呈现出明显的增殖受抑,如在肠道肿瘤动物模型中,敲除 FAK 可以明显下调 Akt/mTOR 信号,抑制细胞增殖^[95]。有关三阴性乳腺癌研究发现,在 IGF-1 表达升高的癌组织中,同时发现 FAK 表达升高,抑制 FAK 可明显阻滞 IGF 升高所诱导的癌细胞增殖^[96],提示 FAK 可能参与并介导生长因子促进的细胞增殖。

在人肝癌组织中发现,FAK 表达升高常伴有 β -

catenin 的突变,FAK 和 β -catenin 同时活化是诱导肝癌形成的充分条件,其通过增加雌激素受体的表达,促进细胞增殖和肝癌的发生,而单独 FAK 或 β -catenin 活化并不能在小鼠中诱发肝癌,因此这一小鼠模型可被用于研究 FAK 活化的肝癌患者的发病机制和治疗靶点^[97]。另外,在 c-MET 和 β -catenin 活化所诱导的小鼠肝癌模型中,组织特异性敲除 FAK 可下调 Akt 与 ERK 活性,进而抑制肝脏癌细胞的增殖、癌症发展并延长小鼠生存期,且对正常小鼠组织、形态无明显影响^[98]。因此,靶向 FAK 不仅能通过促进凋亡、抑制增殖有效延缓肿瘤的进展,而且对其他正常组织无明显不良影响,这为 FAK 抑制剂将来在临床上用于肿瘤治疗提供理论依据。

肿瘤组织存在显著的代谢异常,FAK 在这一过程中参与葡萄糖、脂肪和谷氨酰胺代谢调节。肿瘤细胞的存活和增殖常依赖于糖的摄取,糖摄取增加往往也是肿瘤恶变的标志之一^[99]。在内皮细胞、骨骼肌细胞和肝细胞中,FAK 可以介导胰岛素/IGFR/PI3K/Akt 信号,增加葡萄糖摄取和糖原合成^[100-102]。在胰腺癌细胞中发现,FAK/PI3K/Akt 信号活化上调谷氨酰胺及其合成酶水平,促进细胞自噬、增殖和存活^[103]。FAK 在间质细胞中的表达变化也影响肿瘤代谢微环境。研究发现,在人的乳腺癌和胰腺癌组织间质细胞中 FAK 低表达,在癌症相关的成纤维细胞中敲除 FAK 会导致细胞因子产生增加,通过 PKA 信号增加肿瘤细胞糖酵解并促进肿瘤细胞生长^[104]。因此肿瘤微环境在肿瘤的发生发展及治疗方式的选择中也具有重要影响,其中免疫微环境又至关重要。

近些年来发现,FAK 可通过调节炎症分子表达和免疫细胞活性,介导炎症反应和肿瘤细胞发生免疫逃逸。在 FAK 表达受抑时,FAK 会发生核转移并与转录因子 GATA4 和泛素 E3 连接酶结合促进 GATA4 泛素化降解,进而降低炎症分子血管细胞黏附分子 1 的表达,调控炎症而不依赖于 NF- κ B 信号^[105]。细胞核内的 FAK 还参与调控基因表达,诱导免疫细胞迁移、募集和免疫抑制因子的表达。细胞核内的 FAK 可激酶依赖性的促进 IL-33 表达并与之结合,形成复合体调控 NF- κ B 转录活性进而促进细胞因子 CCL5 的表达,抵抗 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞的抗肿瘤作用,同时 FAK 还能促进分泌型 IL-33 受体 sST2 的表达,中和细胞外 IL-33 的抗肿瘤作用,形成免疫抑制的肿瘤微环境,促进癌细胞的免疫逃逸和生长^[106]。此外,FAK 还促进肿瘤相关成纤维细胞、肿瘤相关巨噬细胞和调节性 T 细胞的迁移和募集,从而抑制 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞的抗肿瘤作用^[107-108]。

FAK 介导肿瘤细胞的免疫逃逸是导致免疫疗法在肿瘤治疗上受限的原因之一。在胰腺导管腺癌细胞中发现过度激活的 FAK 使得 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞浸润减少和间质纤维化,给予 FAK 抑制剂后可通过增强癌细胞微环境下的免疫监控,并使癌细胞对 T 细胞免疫治疗和 PD-1 拮抗剂的反应增加^[109]。因此阐明 FAK 在调节肿瘤微环境中的作用,对研究肿瘤药物抵抗及药物联合治疗至关重要。

肿瘤细胞的生长、存活和迁移依赖于丰富的血管系统供应氧气和营养。在癌组织样本的血管中发现高表达和异常活化的 FAK 水平^[110-111]。在多种癌症中发现,如神经母细胞瘤、乳腺、前列腺癌,靶向抑制 FAK 可以通过下调 Grb2/ERK 信号降低 VEGF 表达,抑制新生血管的形成,进而阻滞癌症的发生发展,其在血管生成中的作用可作为 FAK 抑制剂治疗肿瘤的靶向机制之一^[112]。利用他莫昔芬诱导血小板生长因子 -Cre 介导的内皮细胞特异性 FAK 敲除小鼠模型,发现 FAK 缺失可以通过抑制 VEGF 介导的 Akt 活化,抑制细胞迁移、增殖同时诱导细胞死亡从而阻止肿瘤内血管形成和肿瘤生长。

FAK 在碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)刺激的血管生成中也具有重要作用^[113]。不同于 FAK Y861 位点突变只能在早期阶段抑制肿瘤内血管形成,FAK Y397 位点突变可以明显抑制 VEGF 和 bFGF 单独刺激或 VEGF 与 Ang2 联合刺激在肿瘤早晚期所诱导的血管生成及肿瘤的生长^[114]。在癌症组织中,高基质硬度常与预后差相关。实体瘤相较于正常组织而言,通常硬度较高,研究发现 ECM 高硬度可以活化 FAK-Src 信号进而磷酸化 VE-cadherin,增加内皮细胞的通透性,从而影响血管完整性和药物作用,这可能是癌症组织对药物抵抗的机制之一^[115]。FAK 抑制剂 TAE226 可通过诱导内皮细胞凋亡、降低血管形成密度,发挥抑制肿瘤生长、延长生存期的作用^[116]。

化疗抵抗是导致癌症治疗受限的重要原因,而 FAK 的活化是多种癌症产生化疗抵抗的重要机制之一。在卵巢癌细胞中发现 FAK 活化参与维持癌症干细胞表型,并使癌细胞对顺铂产生抵抗作用^[117]。临床前研究发现,单独靶向 FAK 不仅可以抑制多种肿瘤的发展,同时 FAK 抑制剂与化疗药物联合用药可以协同发挥抗癌作用,增强肿瘤对化疗药物的敏感性,也能克服多种癌症对化疗药物的抵抗作用。

套细胞淋巴瘤是一种侵袭性 B 细胞淋巴瘤,预后极差,临床上使用伊布替尼可提高患者的生存率,但约有三分之一的患者由于基因突变或 NF- κ B 信号过度激活会产生药物抵抗。体外实验发现,FAK 与伊布替

尼联合使用可协同抑制癌细胞的生存,抑制 NF- κ B 信号通路,改善癌细胞的药物抵抗^[118]。在 SOX11 阳性的套细胞淋巴瘤研究中发现,FAK 介导了肿瘤细胞的增殖、迁移、黏附及对传统治疗药物的抵抗作用,抑制 FAK 可以降低 PI3K/Akt 和 ERK 信号活性从而改善肿瘤进展并提高化疗效果^[119]。

由于 mTOR 信号通路在促进细胞增殖和存活方面发挥重要作用,mTOR 抑制剂已被广泛应用于抗癌研究,然而在多种癌症中,如黑色素瘤细胞,发现 mTOR 抑制会引起整合素/FAK/IGFR 依赖的 Akt 反馈性活化从而对 mTOR 抑制剂产生药物抵抗作用。联合 mTOR 抑制剂和 IGFR 抑制剂可通过抑制整合素/FAK 信号活化改善黑色素瘤对 mTOR 抑制剂单独使用的抵抗作用,显著抑制肿瘤的生长,提示 FAK 介导 Akt 的活化是化疗抵抗的重要机制之一^[120]。在急性淋巴细胞白血病中,抑制 FAK 可显著增强雷帕霉素诱导的细胞增殖抑制和凋亡,增加肿瘤对化疗药物的敏感性,改善小鼠的疾病进展和存活时间^[121]。因此,FAK 抑制剂与 mTOR 抑制剂联合应用可作为新型的治疗方式高效协同治疗癌症。

伊马替尼在临床上作为一线药物治疗胃肠间质瘤,呈现出较好的疗效。然仍有部分患者对于伊马替尼存在抵抗作用,而 FAK 抑制剂可通过抑制 Akt 信号阻滞肿瘤增殖并改善药物抵抗^[122]。此外,依维莫司于 2011 年治疗胰腺神经内分泌肿瘤,FAK 抑制剂 PF-04554878 与依维莫司联合用药可协同发挥肿瘤抑制作用,加强依维莫司的抗癌效果,并通过抑制 FAK/Akt 信号活化一定程度解决了肿瘤的化疗抵抗^[123]。肾小管间质性肾炎抗原样 1 也可通过联合抑制 EGFR 和 FAK 信号抑制乳腺癌的发生发展,其克服了单一靶点抑制引起的代偿性反应^[124]。

FAK 抑制剂 VS-6063 可通过下调 Akt/YB-1/CD44 信号,提高耐药卵巢癌细胞对紫杉醇的敏感性^[125]。对多烯紫杉醇和 MEK 抑制剂联合使用的临床标准治疗方式具有抗性的 Lkb 和 Kras 双基因突变的小鼠非小细胞肺癌模型和患者癌组织中均发现 FAK 的异常激活,这可能是由于作为 FAK 的负性调控因子 Lkb 的失活所引起,FAK 抑制剂 GSK2256098 治疗 5 周后,可以明显抑制肿瘤进展和侵袭。长期 FAK 抑制剂治疗后,可改善生存率并抑制局部淋巴结转移^[126]。

DNA 损伤化疗和放射疗法在肿瘤治疗中有着重要作用,但近些年来发现,多种肿瘤对该疗法也具有抵抗作用。研究显示,与对照组相比,他莫昔芬诱导的内皮细胞特异性敲除 FAK 成年肿瘤小鼠模型的阿霉素治疗或放疗效果明显提升。在化疗药物和放射线刺激下,

FAK 缺失通过抑制 NF- κ B 介导的炎症因子释放,增加肿瘤细胞对放化疗的敏感性,抑制肿瘤的发展,而不影响血管通透性和药物传输^[127]。

肿瘤干细胞在肿瘤的发生发展及化疗后肿瘤复发中也具有举足轻重的作用。临床前研究结果显示,FAK 抑制剂可减少肿瘤干细胞的数量,对抑制早期的肿瘤生成、增强化疗药物对肿瘤的治疗作用及抑制肿瘤的复发具有重要临床意义^[128-130]。

研究也发现,部分肿瘤对 FAK 抑制剂也存在抵抗作用。在胰腺癌中发现,长期 FAK 抑制会通过下调 TGF- β /Smad3 信号导致信号转导和转录激活子 3 活化,代偿性发挥促增殖和抗凋亡的作用,从而对 FAK 抑制剂产生抵抗作用,而联合 Janus 激酶 - 信号转导和转录激活子 3 抑制剂可有效增强 FAK 抑制剂的抗肿瘤作用^[131]。综上,FAK 通过调控肿瘤细胞迁移、侵袭、凋亡、增殖、生存、代谢和肿瘤微环境、炎症、免疫和血管生成等参与促进肿瘤的发生发展,FAK 抑制剂单独或联合其他化疗药物、放疗方式将为肿瘤治疗提供新的手段。

3 FAK 抑制剂

现阶段 FAK 抑制剂主要通过抑制 FAK 磷酸化,阻断信号传导发挥作用。根据其发挥作用的机制不同可分为两大类:ATP 依赖和非依赖的 FAK 抑制剂。ATP 依赖的竞争性 FAK 抑制剂可通过阻断 ATP 与 FAK 结合,从而抑制 FAK 磷酸化。ATP 非依赖的 FAK 抑制剂则直接靶向 FAK 的活性位点,抑制 FAK 的功能。目前多种 ATP 依赖的小分子 FAK 抑制剂已进入临床试验用于治疗肿瘤。

第一个进入临床试验的 FAK 抑制剂是由辉瑞公司研发的 PF-562271(也称 VS-6062),其是一种 ATP 竞争性抑制剂,靶向 FAK 和富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2 (poline-rich tyrosine kinase 2, Pyk2), IC_{50} 分别是 1.5 和 14 $nmol \cdot L^{-1}$ ^[132]。PF-562271 可剂量依赖性地抑制 FAK Y397 位点自磷酸化,诱导肿瘤细胞凋亡、抑制增殖、迁移、侵袭并降低肿瘤微血管形成,对多种肿瘤生长均具有抑制作用。PF-562271 临床 I 期试验(NCT00666926)对多种晚期非血液系统恶性肿瘤患者进行治疗,结果显示其最大耐受剂量为随餐口服 125 mg,一天两次,剂量限制性毒性包含头痛、恶心、呕吐、脱水和水肿等副作用,呈现较好的耐受性和安全性,该试验为临床进一步评估其对实体肿瘤患者治疗作用提供依据^[133]。

Defactinib(也称 VS-6063)相比其前体 PF-562271,具有更优的药效学,其 IC_{50} 约为 0.6 $nmol \cdot L^{-1}$ 。目前 Defactinib 单独或联合化疗药物对晚期卵巢癌

(NCT03287271)、胰腺导管腺癌(NCT03727880)、恶性胸膜间皮瘤(NCT01870609)和 KRAS 突变的非小细胞肺癌(NCT01951690)治疗均已进入 II 期临床试验。在恶性胸膜间皮瘤临床实验中,defactinib 虽表现出较好的安全性,但由于缺乏治疗效果目前已被终止。Defactinib 可以明显增强卵巢癌细胞对紫杉醇的敏感性^[125],目前临床 I / II 期试验(NCT01778803)正在评估 Defactinib 与紫杉醇联合治疗时的安全性和效果。Defactinib 与 PD-1 抑制剂培溴利珠单抗联合应用治疗非小细胞肺癌、胰腺癌和间皮细胞瘤也已进入 I / II 期临床试验,以评价其安全性和耐受性(NCT02758587)。此外,Defactinib 与培溴利珠单抗、吉西他滨三药联合治疗多种实体瘤的研究也进入 I 期临床试验(NCT02546531)。

VS-4718(也称 PND-1186)是一种强效的 FAK 和 Pyk2 双重抑制剂,其可显著抑制细胞增殖、迁移、诱导细胞凋亡和降低培美曲塞与顺铂诱导下癌症干细胞的富集。VS-4718 本已由 Verastem 公司赞助进入临床 I 期试验(NCT01849744、NCT02651727、NCT02215629)用于转移性非血液系统恶性肿瘤、胰腺癌和急性髓系或 B 细胞性急性淋巴细胞白血病的治疗研究,但由于不明原因三项临床试验均已被终止或撤回。

由 GlaxoSmithKline 公司研发的 GSK2256098 是一种高度选择的特异性 FAK 抑制剂, IC_{50} 约为 2~15 $nmol \cdot L^{-1}$,目前已有两项相关研究进入 II 期临床试验,分别是与维莫德吉联合治疗进行性脑膜瘤(NCT02523014)和与曲美替尼联合治疗晚期胰腺癌(NCT02428270)。

BI 853520 是一种新型的、具有高度选择性的 FAK 抑制剂, IC_{50} 约为 1 $nmol \cdot L^{-1}$ 。研究发现 E- 钙黏蛋白表达低或缺失的肿瘤对 BI 853520 更为敏感^[134]。目前 BI 853520 对多种恶性实体瘤的治疗已进入临床 I 期试验(NCT01335269)。ATP 非依赖的 FAK 抑制剂 Y15 是一种新型强效特异性 FAK 抑制剂,可直接靶向 FAK Y397 位点,抑制其自磷酸化。临床前实验证明 Y15 可以通过降低细胞存活、诱导凋亡及抑制迁移等抑制乳腺癌、胰腺癌、结肠癌、神经母细胞瘤和胶质母细胞瘤细胞生长^[135]。然而,FAK 脚手架功能所介导的生理病理功能是不被 FAK 激酶抑制剂所抑制。在一些 FAK 激酶抑制剂治疗无效的疾病中,靶向其脚手架功能可能对疾病的治疗具有重要意义。如在人肾癌组织中发现,相比正常肾组织,FAK Y397 活性缺失,其对 FAK 抑制剂不敏感,但敲除 FAK 可明显抑制肾癌细胞的增殖和肿瘤的生长,说明 FAK 可能通过非激酶依赖的方式促进肾癌的发生发展^[136]。目前针对蛋白 - 蛋白间相

互作用和特异性 FAK 降解小分子的研究克服了 FAK 激酶抑制剂缺陷,为疾病治疗提供新的可能性。

随着对 FAK 结构和功能的深入研究,FAK 与蛋白质间相互作用也逐渐清晰,为筛选抑制 FAK 和蛋白质间相互作用的小分子,阻断 FAK 与特定蛋白结合后的信号传导提供理论依据。5'-O-三胸苷可通过抑制 FAK-Mdm-2 相互作用,从而激活 p53,诱导癌细胞的凋亡和抑制肿瘤生长^[137]。

氯吡胺盐酸盐作为一种 H1 组胺受体拮抗剂被发现可以阻断 FAK-VEGFR 相互作用,其及其拟似物均可抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤生长^[138-139]。耶鲁大学 Crews 课题组基于蛋白水解靶向嵌合体 (PROteolysis targeting chimera, PROTAC) 方法发现,以 Defactinib 结构为母版设计的 PROTAC-3 可以在纳摩尔级别诱导 FAK 降解,清除细胞内 FAK 蛋白,实现 FAK 的化学敲降,其相比 Defactinib 呈现出更高的选择性,对细胞迁移和侵袭抑制作用更强^[140]。另一课题组发现了一种高度选择性的 FAK 蛋白水解靶向嵌合体 BI-3663,其可选择性地促进 FAK 降解,但对癌细胞的增殖没有明显的抑制作用^[141],提示 PROTAC 所介导的 FAK 降解与激酶抑制剂所介导的 FAK 活性抑制可用于分别研究 FAK 激酶非依赖和依赖功能。

综上,FAK 已被证实实在多种组织器官的发育和疾病发展中扮有重要的角色,而多种 FAK 抑制剂也已进入临床试验用于疾病治疗研究,因此未来进一步深入探究 FAK 的作用和功能将为疾病治疗提供更完善的理论基础。

参 考 文 献

- [1] S B Kanner, A B Reynolds, R R Vines, *et al.* Monoclonal antibodies to individual tyrosine-phosphorylated protein substrates of oncogene-encoded tyrosine kinases [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1990, 87(9): 3328-3332.
- [2] Margaret C Frame, Hitesh Patel, Bryan Serrels, *et al.* The FERM domain: organizing the structure and function of FAK [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2010, 11(11): 802-814.
- [3] Revu Ann Alexander, Isaure Lot, Kusumika Saha, *et al.* Beta-arrestins operate an on/off control switch for focal adhesion kinase activity [J]. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 2020, 77(24): 5259-5279.
- [4] Brian Y Lee, Paul Timpson, Lisa G Horvath, *et al.* FAK signaling in human cancer as a target for therapeutics [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 146: 132-149.
- [5] Marta Canel, Adam Byron, Andrew H Sims, *et al.* Nuclear FAK and runx1 cooperate to regulate IGFBP3, cell-cycle progression, and tumor growth [J]. *Cancer Research*, 2017, 77(19): 5301-5312.
- [6] Zhou Jin, Yi Qian, Tang Li-ling. The roles of nuclear focal adhesion kinase (FAK) on cancer: a focused review [J]. *J Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, 2019, 38(1): 250.
- [7] Datsun A Hsia, Satyajit K Mitra, Christof R Hauck, *et al.* Differential regulation of cell motility and invasion by FAK [J]. *The J Cell Biology*, 2003, 160(5): 753-767.
- [8] Wu Xiao-yang, Gan Bo-yi, Yoo Young-dong, *et al.* FAK-mediated src phosphorylation of endophilin A2 inhibits endocytosis of MT1-MMP and promotes ECM degradation [J]. *Developmental Cell*, 2005, 9(2): 185-196.
- [9] Liu Yun-hao, Joost C Loijens, Karen H Martin, *et al.* The association of ASAP1, an ADP ribosylation factor-GTPase activating protein, with focal adhesion kinase contributes to the process of focal adhesion assembly [J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2002, 13(6): 2147-2156.
- [10] Christopher A Garces, Elena V Kurenova, Vita M Golubovskaya, *et al.* Vascular endothelial growth factor receptor-3 and focal adhesion kinase bind and suppress apoptosis in breast cancer cells [J]. *Cancer Research*, 2006, 66(3): 1446-1454.
- [11] Michael D Schaller. Cellular functions of FAK kinases: insight into molecular mechanisms and novel functions [J]. *J Cell Science*, 2010, 123 (Pt 7): 1007-1013.
- [12] Sharon Israeli, Kurt Amsler, Nadezhda Zhelezanova, *et al.* Abnormalities in focal adhesion complex formation, regulation, and function in human autosomal recessive polycystic kidney disease epithelial cells [J]. *American J Physiology. Cell Physiology*, 2010, 298(4): C831-C846.
- [13] T-H Chen, P-C Chan, C-L Chen, *et al.* Phosphorylation of focal adhesion kinase on tyrosine 194 by Met leads to its activation through relief of autoinhibition [J]. *Oncogene*, 2011, 30(2): 153-166.
- [14] Chen Hong-chen, Chan Po-chao, Tang Ming-Jer, *et al.* Tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase stimulated by hepatocyte growth factor leads to mitogen-activated protein kinase activation [J]. *The J Biological Chemistry*, 1998, 273(40): 25777-25782.
- [15] Long Wei-wen, Yi Ping, Larbi Amazit, *et al.* SRC-3Delta4 mediates the interaction of EGFR with FAK to promote cell migration [J]. *Molecular Cell*, 2010, 37(3): 321-332.

- [16] Chang Hoon Choi, Bradley A Webb, Michael S Chimenti, *et al.* pH sensing by FAK-His58 regulates focal adhesion remodeling [J]. *The J Cell Biology*, 2013, 202 (6): 849-859.
- [17] Hui Miao, Elisabeth Burnett, Michael Kinch, *et al.* Activation of EphA2 kinase suppresses integrin function and causes focal-adhesion-kinase dephosphorylation [J]. *Nature Cell Biology*, 2000, 2 (2): 62-69.
- [18] Wei Jian-Feng, Wei Ling, Zhou Xin, *et al.* Formation of Kv2.1-FAK complex as a mechanism of FAK activation, cell polarization and enhanced motility [J]. *J Cellular Physiology*, 2008, 217 (2): 544-557.
- [19] Smita Abbi, Hiroki Ueda, Chuan-hai Zheng, *et al.* Regulation of focal adhesion kinase by a novel protein inhibitor FIP200 [J]. *Molecular Biology of The Cell*, 2002, 13 (9): 3178-3191.
- [20] Jaewon J Lee, Robert A H van de Ven, Elma Zaganjor, *et al.* Inhibition of epithelial cell migration and Src/FAK signaling by SIRT3 [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115 (27): 7057-7062.
- [21] Florian J Sulzmaier, Christine Jean, David D Schlaepfer. FAK in cancer: mechanistic findings and clinical applications [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2014, 14 (9): 598-610.
- [22] Gregory A Roth, Catherine Johnson, Amanuel Abajobir, *et al.* Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015 [J]. *J the American College of Cardiology*, 2017, 70 (1): 1-25.
- [23] Priscila P Domingos, Priscila Fonseca, Wilson Nadruz, *et al.* Franchini. Load-induced focal adhesion kinase activation in the myocardium: role of stretch and contractile activity [J]. *American J Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 2002, 282 (2): H556-H564.
- [24] D M Eble, J B Strait, G Govindarajan, *et al.* Samarel. Endothelin-induced cardiac myocyte hypertrophy: role for focal adhesion kinase [J]. *American J Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2000, 278 (5): H1695-H1707.
- [25] D Ilic, Y Furuta, S Kanazawa, *et al.* Reduced cell motility and enhanced focal adhesion contact formation in cells from FAK-deficient mice [J]. *Nature*, 1995, 377 (6549): 539-544.
- [26] Xu Peng, Marc S Kraus, Hui-jun Wei, *et al.* Inactivation of focal adhesion kinase in cardiomyocytes promotes eccentric cardiac hypertrophy and fibrosis in mice [J]. *The J Clinical Investigation*, 2006, 116 (1): 217-227.
- [27] Xu Peng, Xiao-yang Wu, Joseph E Druso, *et al.* Cardiac developmental defects and eccentric right ventricular hypertrophy in cardiomyocyte focal adhesion kinase (FAK) conditional knockout mice [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105 (18): 6638-6643.
- [28] Miensheng Chu, Rekha Iyengar, Yevgeniya E Koshman, *et al.* Serine-910 phosphorylation of focal adhesion kinase is critical for sarcomere reorganization in cardiomyocyte hypertrophy [J]. *Cardiovascular Research*, 2011, 92 (3): 409-419.
- [29] Zhang Pei-de, Wang Wei, Wang Xin, *et al.* Focal adhesion kinase mediates atrial fibrosis via the AKT/S6K signaling pathway in chronic atrial fibrillation patients with rheumatic mitral valve disease [J]. *International J Cardiology*, 2013, 168 (4): 3200-3207.
- [30] Zhang Jie, Fan Guang-pu, Zhao Hui, *et al.* Targeted inhibition of focal adhesion kinase attenuates cardiac fibrosis and preserves heart function in adverse cardiac remodeling [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 43146.
- [31] Fan Guang-pu, Wang Wei, Zhao Hui, *et al.* Pharmacological inhibition of focal adhesion kinase attenuates cardiac fibrosis in mice cardiac fibroblast and post-myocardial-infarction models [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry: International J Experimental Cellular Physiology Biochemistry and Pharmacology*, 2015, 37 (2): 515-526.
- [32] Rickmer Braren, Hui-qing Hu, Yung-Hae Kim, *et al.* Endothelial FAK is essential for vascular network stability, cell survival, and lamellipodial formation [J]. *The J Cell Biology*, 2006, 172 (1): 151-162.
- [33] Tang-Long Shen, Ann Y Park, Ana Alcaraz, *et al.* Conditional knockout of focal adhesion kinase in endothelial cells reveals its role in angiogenesis and vascular development in late embryogenesis [J]. *The J Cell Biology*, 2005, 169 (6): 941-952.
- [34] Chen Xiao-lei, Ju-Ock Nam, Christine Jean, *et al.* VEGF-induced vascular permeability is mediated by FAK [J]. *Developmental Cell*, 2012, 22 (1): 146-157.
- [35] Sun Shao-gang, Hsin-Jung Wu, Guan Jun-Lin. Nuclear FAK and its kinase activity regulate VEGFR2 transcription in angiogenesis of adult mice [J]. *Scientific Reports*, 2018, 8 (1): 2550.

- [36] Injune Kim, Hwan Gyu Kim, Sang-Ok Moon, *et al.* Angiopoietin-1 induces endothelial cell sprouting through the activation of focal adhesion kinase and plasmin secretion [J]. *Circulation Research*, 2000, 86 (9): 952-959.
- [37] Zhao Xiao-feng, Guan Jun-lin. Focal adhesion kinase and its signaling pathways in cell migration and angiogenesis [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2011, 63 (8): 610-615.
- [38] Ssang-Taek Lim, Chen Xiao-Lei, Alok Tomar, *et al.* Knock-in mutation reveals an essential role for focal adhesion kinase activity in blood vessel morphogenesis and cell motility-polarity but not cell proliferation [J]. *The J Biological Chemistry*, 2010, 285 (28): 21526-21536.
- [39] Zhao xiao-feng, Peng Xu, Sun Shao-gang, *et al.* Role of kinase-independent and -dependent functions of FAK in endothelial cell survival and barrier function during embryonic development [J]. *The J Cell Biology*, 2010, 189 (6): 955-965.
- [40] James M Murphy, Kyuho Jeong, Ssang-Taek Steve Lim. FAK family kinases in vascular diseases [J]. *International J Molecular Sciences*, 2020, 21 (10): 3630.
- [41] Kyuho Jeong, Jung-Hyun Kim, James Murphy, *et al.* Nuclear focal adhesion kinase controls vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia through GATA4-mediated cyclin D1 transcription [J]. *Circulation Research*, 2019, 125 (2): 152-166.
- [42] Ester Planas-Rigol, Nekane Terrades-Garcia, Marc Corbera-Bellalta, *et al.* Endothelin-1 promotes vascular smooth muscle cell migration across the artery wall: a mechanism contributing to vascular remodelling and intimal hyperplasia in giant-cell arteritis [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017, 76 (9): 1624-1634.
- [43] Arif Yurdagul, Florian J Sulzmaier, Xiao-L Chen, *et al.* Oxidized LDL induces FAK-dependent RSK signaling to drive NF-kappaB activation and VCAM-1 expression [J]. *J Cell Science*, 2016, 129 (8): 1580-1591.
- [44] Takeshi Yamaura, Tatsuhiko Kasaoka, Naoko Iijima, *et al.* Evaluation of therapeutic effects of FAK inhibition in murine models of atherosclerosis [J]. *BMC Research Notes*, 2019, 12 (1): 200.
- [45] Takasuke Harada, Koichi Yoshimura, Osamu Yamashita, *et al.* Focal adhesion kinase promotes the progression of aortic aneurysm by modulating macrophage behavior [J]. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 2017, 37 (1): 156-165.
- [46] Stephanie M Stanford, Mattias N D Svensson, Cristiano Sacchetti, *et al.* Receptor protein tyrosine phosphatase alpha-mediated enhancement of rheumatoid synovial fibroblast signaling and promotion of arthritis in mice [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2016, 68 (2): 359-369.
- [47] Beate B Bohm, Isabell Freund, Kristin Krause, *et al.* ADAM15 adds to apoptosis resistance of synovial fibroblasts by modulating focal adhesion kinase signaling [J]. *Arthritis and Rheumatism*, 2013, 65 (11): 2826-2834.
- [48] Thomas Karonitsch, Denise Beckmann, Karolina Dalwigk, *et al.* Targeted inhibition of Janus kinases abates interferon gamma-induced invasive behaviour of fibroblast-like synoviocytes [J]. *Rheumatology*, 2018, 57 (3): 572-577.
- [49] Miriam A Shelef, David A Bennin, Nihad Yasmin, *et al.* Focal adhesion kinase is required for synovial fibroblast invasion, but not murine inflammatory arthritis [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2014, 16 (5): 464.
- [50] David Lagares, Mohit Kapoor. Targeting focal adhesion kinase in fibrotic diseases [J]. *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy*, 2013, 27 (1): 15-23.
- [51] Sandra Nicole Leeb, Daniela Vogl, Manuela Gunckel, *et al.* Reduced migration of fibroblasts in inflammatory bowel disease: role of inflammatory mediators and focal adhesion kinase [J]. *Gastroenterology*, 2003, 125 (5): 1341-1354.
- [52] Ni Yong-liang, Wang Xin, Yin Xiao-xuan, *et al.* Plectin protects podocytes from adriamycin-induced apoptosis and F-actin cytoskeletal disruption through the integrin alpha6beta4/FAK/p38 MAPK pathway [J]. *J Cellular and Molecular Medicine*, 2018, 22 (11): 5450-5467.
- [53] Zhu Hai-li, Liao Jin-lin, Zhou Xian-ke, *et al.* Tenascin-C promotes acute kidney injury to chronic kidney disease progression by impairing tubular integrity via alpha6beta6 integrin signaling [J]. *Kidney International*, 2020, 97 (5): 1017-1031.
- [54] Liu Pei-hua, Zhang Bo, Chen Zhi, *et al.* m(6)A-induced lncRNA MALAT1 aggravates renal fibrogenesis in obstructive nephropathy through the miR-145/FAK pathway [J]. *Aging*, 2020, 12 (6): 5280-5299.
- [55] Du Yong-chao, Liu Pei-hua, Chen Zhi, *et al.* PTEN improve renal fibrosis *in vitro* and *in vivo* through inhibiting FAK/ AKT signaling pathway [J]. *J Cellular Biochemistry*, 2019, 120 (10): 17887-17897.
- [56] Hong Ma, Akashi Togawa, Keita Soda, *et al.* Inhibition of podocyte FAK protects against proteinuria and foot process effacement [J]. *J the American Society of Nephrology*:

- JASN, 2010, 21 (7): 1145-1156.
- [57] Patricia D Wilson. Apico-basal polarity in polycystic kidney disease epithelia [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2011, 1812 (10): 1239-1248.
- [58] Cynthia T Luk, Sally Yu Shi, Erica P Cai, *et al.* FAK signalling controls insulin sensitivity through regulation of adipocyte survival [J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 14360.
- [59] Erica P Cai, Marina Casimir, Stephanie A Schroer, *et al.* In vivo role of focal adhesion kinase in regulating pancreatic beta-cell mass and function through insulin signaling, actin dynamics, and granule trafficking [J]. *Diabetes*, 2012, 61 (7): 1708-1718.
- [60] Dieter Rondas, Alejandra Tomas, Philippe A Halban. Focal adhesion remodeling is crucial for glucose-stimulated insulin secretion and involves activation of focal adhesion kinase and paxillin [J]. *Diabetes*, 2011, 60 (4): 1146-1157.
- [61] Bharti Bisht, K Srinivasan, Chinmoy S Dey. *In vivo* inhibition of focal adhesion kinase causes insulin resistance [J]. *The J Physiology*, 2008, 586 (16): 3825-3837.
- [62] Ammar Al-Chalabi, Ashley Jones, Claire Troakes, *et al.* The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Acta Neuropathologica*, 2012, 124 (3): 339-352.
- [63] Gabriela Pintar de Oliveira, Chrystian Junqueira Alves, Gerson Chadi. Early gene expression changes in spinal cord from SOD1 (G93A) amyotrophic lateral sclerosis animal model [J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2013, 7: 216.
- [64] Shinrye Lee, Yu-Mi Jeon, Sun-Joo Cha, *et al.* PTK2/FAK regulates UPS impairment via SQSTM1/p62 phosphorylation in TARDBP/TDP-43 proteinopathies [J]. *Autophagy*, 2019, 16 (8): 1-17.
- [65] Insup Choi, Beomsue Kim, Ji-Won Byun, *et al.* LRRK2 G2019S mutation attenuates microglial motility by inhibiting focal adhesion kinase [J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 8255.
- [66] Yu Wei, Mi-Ryung Shin, Federico Sesti. Oxidation of KCNB1 channels in the human brain and in mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9 (8): 820.
- [67] P Dourlen, F J Fernandez-Gomez, C Dupont, *et al.* Functional screening of Alzheimer risk loci identifies PTK2B as an *in vivo* modulator and early marker of Tau pathology [J]. *Molecular Psychiatry*, 2017, 22 (6): 874-883.
- [68] Jia Cui-hong, Matthew P Keasey, Hannah M Malone, *et al.* Vitronectin mitigates stroke-increased neurogenesis only in female mice and through FAK-regulated IL-6 [J]. *Experimental Neurology*, 2020, 323: 113088.
- [69] Gao Yong-yue, Zhang Zi-huan, Zhuang Zong, *et al.* Recombinant milk fat globule-EGF factor-8 reduces apoptosis via integrin beta3/FAK/PI3K/AKT signaling pathway in rats after traumatic brain injury [J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9 (9): 845.
- [70] Burchell Joy. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature*, 2012, 490 (7418): 61-70.
- [71] Michael J Birrer, Rajiv Dhir, Philip J Disaia. Cancer genome atlas research. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma [J]. *Nature*, 2011, 474 (7353): 609-615.
- [72] Yuliya Pylayeva, Kelly M Gillen, William Gerald, *et al.* Ras-and PI3K-dependent breast tumorigenesis in mice and humans requires focal adhesion kinase signaling [J]. *The J Clinical Investigation*, 2009, 119 (2): 252-266.
- [73] Bing Z Carter, Po Yee Mak, Xiang-meng Wang, *et al.* Focal adhesion kinase as a potential target in AML and MDS [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2017, 16 (6): 1133-1144.
- [74] Harvey Yu-Li Su, Hao-Lun Luo, Chun-Chieh Huang, *et al.* Galectin-1 overexpression activates the FAK/PI3K/AKT/mTOR pathway and is correlated with upper urinary urothelial carcinoma progression and survival [J]. *Cells*, 2020, 9 (4): 806.
- [75] Yao Li-wen, Wu Lian-lian, Zhang Li-hui, *et al.* MFAP2 is overexpressed in gastric cancer and promotes motility via the MFAP2/integrin alpha5beta1/FAK/ERK pathway [J]. *Oncogenesis*, 2020, 9 (2): 17.
- [76] Wang Cai-hong, Zhang Shao-sen, Liu Jie, *et al.* Secreted pyruvate kinase M2 promotes lung cancer metastasis through activating the integrin Beta1/FAK signaling pathway [J]. *Cell Reports*, 2020, 30 (6): 1780-1797, e1786.
- [77] Ma Han-dong, Wang Jing, Zhao Xue-li, *et al.* Periostin promotes colorectal tumorigenesis through integrin-FAK-Src pathway-mediated YAP/TAZ activation [J]. *Cell Reports*, 2020, 30 (3): 793-806, e796.
- [78] Vita Golubovskaya, Aparna Kaur, William Cance. Cloning and characterization of the promoter region of human focal adhesion kinase gene: nuclear factor kappa B and p53 binding sites [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2004, 1678 (2-3): 111-125.

- [79] Vita M Golubovskaya, Kathleen Conway-Dorsey, Sharon N Edmiston, *et al.* FAK overexpression and p53 mutations are highly correlated in human breast cancer [J]. *International J Cancer*, 2009, 125 (7): 1735-1738.
- [80] Dewen You, Xin Jun-ping, Andrew Volk, *et al.* FAK mediates a compensatory survival signal parallel to PI3K-AKT in PTEN-null T-ALL cells [J]. *Cell Reports*, 2015, 10 (12): 2055-2068.
- [81] Chao Liu, Theresa Guo, Akihiro Sakai, *et al.* A novel splice variant of LOXL2 promotes progression of human papillomavirus-negative head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2020, 126 (4): 737-748.
- [82] Haisheng Zhang, Antje Schaefer, Yichen Wang, *et al.* Gain-of-function RHOA mutations promote focal adhesion kinase activation and dependency in diffuse gastric cancer [J]. *Cancer discovery*, 2020, 10 (2): 288-305.
- [83] Anil K Sood, Jeremy E Coffin, Galen B Schneider, *et al.* Biological significance of focal adhesion kinase in ovarian cancer: role in migration and invasion [J]. *The American J Pathology*, 2004, 165 (4): 1087-1095.
- [84] Li-hua Wu, Joie A Bernard-Trifilo, Yangmi Lim, *et al.* Distinct FAK-Src activation events promote alpha5beta1 and alpha4beta1 integrin-stimulated neuroblastoma cell motility [J]. *Oncogene*, 2008, 27 (10): 1439-1448.
- [85] Joerg Schwock, Neesha Dhani, Mary Ping-Jiang Cao, *et al.* Targeting focal adhesion kinase with dominant-negative FRNK or Hsp90 inhibitor 17-DMAG suppresses tumor growth and metastasis of SiHa cervical xenografts [J]. *Cancer Research*, 2009, 69 (11): 4750-4759.
- [86] Hao-ran Tang, Ang Li, Jing Bi, *et al.* Loss of Scar/WAVE complex promotes N-WASP- and FAK-dependent invasion [J]. *Current biology: CB*, 2013, 23 (2): 107-117.
- [87] Marcin P Iwanicki, Tomas Vomastek, Robert W Tilghman, *et al.* FAK, PDZ-RhoGEF and ROCKII cooperate to regulate adhesion movement and trailing-edge retraction in fibroblasts [J]. *J Cell Science*, 2008, 121 (Pt 6): 895-905.
- [88] Cheng Yan, Gao Xing-hua, Li Xian-Jing, *et al.* Depression promotes prostate cancer invasion and metastasis via a sympathetic-cAMP-FAK signaling pathway [J]. *Oncogene*, 2018, 37 (22): 2953-2966.
- [89] Eunkyung Lee, Ahyoung Choi, Yookyung Jun, *et al.* Glutathione peroxidase-1 regulates adhesion and metastasis of triple-negative breast cancer cells via FAK signaling [J]. *Redox Biology*, 2020, 29, 101391.
- [90] Christine Jean, Xiao-Lei Chen, Ju-Ock Nam, *et al.* Inhibition of endothelial FAK activity prevents tumor metastasis by enhancing barrier function [J]. *The J Cell Biology*, 2014, 204 (2): 247-263.
- [91] Veronique Bouchard, Marie-Josée Demers, Sonya Thibodeau, *et al.* Fak/Src signaling in human intestinal epithelial cell survival and anoikis: differentiation state-specific uncoupling with the PI3-K/Akt-1 and MEK/Erk pathways [J]. *J Cellular Physiology*, 2007, 212 (3): 717-728.
- [92] Yoshiko Sonoda, Yaeko Matsumoto, Megumi Funakoshi, *et al.* Anti-apoptotic role of focal adhesion kinase (FAK) Induction of inhibitor-of-apoptosis proteins and apoptosis suppression by the overexpression of FAK in a human leukemic cell line, HL-60 [J]. *The J Biological Chemistry*, 2000, 275 (21): 16309-16315.
- [93] Gordon W McLean, Noboru H Komiyama, Bryan Serrels, *et al.* Specific deletion of focal adhesion kinase suppresses tumor formation and blocks malignant progression [J]. *Genes & Development*, 2004, 18 (24): 2998-3003.
- [94] Qiang Ding, J Robert Grammer, Mark A Nelson, *et al.* p27Kip1 and cyclin D1 are necessary for focal adhesion kinase regulation of cell cycle progression in glioblastoma cells propagated *in vitro* and *in vivo* in the scid mouse brain [J]. *The J Biological Chemistry*, 2005, 280 (8): 6802-6815.
- [95] Gabrielle H Ashton, Jennifer P Morton, Kevin Myant, *et al.* Focal adhesion kinase is required for intestinal regeneration and tumorigenesis downstream of Wnt/c-Myc signaling [J]. *Developmental Cell*, 2010, 19 (2): 259-269.
- [96] Damiano Cosimo Rigracciolo, Nijiro Nohata, Rosamaria Lappano, *et al.* IGF-1/IGF-1R/FAK/YAP transduction signaling prompts growth effects in triple-negative breast cancer (TNBC) cells [J]. *Cells*, 2020, 9 (4): 1010.
- [97] Na Shang, Hao Wang, Thomas Bank, *et al.* Focal adhesion kinase and beta-catenin cooperate to induce hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2019, 70 (5): 1631-1645.
- [98] Na Shang, Maribel Arteaga, Ali Zaidi, *et al.* FAK is required for c-Met/beta-catenin-driven hepatocarcinogenesis [J]. *Hepatology*, 2015, 61 (1): 214-226.
- [99] Jian-liang Zhang, Steven N Hochwald. The role of FAK in tumor metabolism and therapy [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2014, 142 (2): 154-163.
- [100] Jin-Young Paik, Bong-Ho Ko, Kyung-Ho Jung, *et al.* Fibronectin stimulates endothelial cell 18F-FDG uptake through focal adhesion kinase-mediated phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling [J]. *J*

- Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine, 2009, 50(4): 618-624.
- [101] Dan-shan Huang, Anthony T Cheung, J Thomas Parsons, *et al.* Focal adhesion kinase (FAK) regulates insulin-stimulated glycogen synthesis in hepatocytes [J]. *The J Biological Chemistry*, 2002, 277(20): 18151-18160.
- [102] Bharti Bisht, Chinmoy S Dey. Focal Adhesion Kinase contributes to insulin-induced actin reorganization into a mesh harboring glucose transporter-4 in insulin resistant skeletal muscle cells [J]. *BMC Cell Biology*, 2008, 9: 48.
- [103] Kristan E van der Vos, Pernilla Eliasson, Tassula Proikas-Cezanne, *et al.* Modulation of glutamine metabolism by the PI(3)K-PKB-FOXO network regulates autophagy [J]. *Nature Cell Biology*, 2012, 14(8): 829-837.
- [104] Fevzi Demircioglu, Jun Wang, Juliana Candido, *et al.* Cancer associated fibroblast FAK regulates malignant cell metabolism [J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 1290.
- [105] Ssang-Taek Lim, Nichol L G Miller, Xiao-Lei Chen, *et al.* Nuclear-localized focal adhesion kinase regulates inflammatory VCAM-1 expression [J]. *The J Cell Biology*, 2012, 197(7): 907-919.
- [106] Bryan Serrels, Niamh McGivern, Marta Canel, *et al.* IL-33 and ST2 mediate FAK-dependent antitumor immune evasion through transcriptional networks [J]. *Science Signaling*, 2017, 10(508): ean8355.
- [107] Alan Serrels, Tom Lund, Bryan Serrels, *et al.* Nuclear FAK controls chemokine transcription, Tregs, and evasion of anti-tumor immunity [J]. *Cell*, 2015, 163(1): 160-173.
- [108] Jayme B Stokes, Sara J Adair, Jill K Slack-Davis, *et al.* Inhibition of focal adhesion kinase by PF-562,271 inhibits the growth and metastasis of pancreatic cancer concomitant with altering the tumor microenvironment [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2011, 10(11): 2135-2145.
- [109] Hong Jiang, Samarth Hegde, Brett L Knolhoff, *et al.* Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy [J]. *Nature Medicine*, 2016, 22(8): 851-860.
- [110] Annika N Alexopoulou, Colan M Ho-Yen, Vassilis Papalazarou, *et al.* Tumour-associated endothelial-FAK correlated with molecular sub-type and prognostic factors in invasive breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 237.
- [111] Rebecca L Stone, Keith A Baggerly, Guillermo N Armaiz-Pena, *et al.* Focal adhesion kinase: an alternative focus for anti-angiogenesis therapy in ovarian cancer [J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2014, 15(7): 919-929.
- [112] S K Mitra, D Mikolon, J E Molina, *et al.* Intrinsic FAK activity and Y925 phosphorylation facilitate an angiogenic switch in tumors [J]. *Oncogene*, 2006, 25(44): 5969-5984.
- [113] Bernardo Tavora, Siliua Batista, Louise E Reynolds, *et al.* Endothelial FAK is required for tumour angiogenesis [J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2010, 2(12): 516-528.
- [114] Ana Rita Pedrosa, Natalia Bodrug, Jesus Gomez-Escudero, *et al.* Tumor angiogenesis is differentially regulated by phosphorylation of endothelial cell focal adhesion kinase tyrosines-397 and -861 [J]. *Cancer Research*, 2019, 79(17): 4371-4386.
- [115] Wen-jun Wang, Emmanuel M Lollis, Francois Bordeleau, *et al.* Matrix stiffness regulates vascular integrity through focal adhesion kinase activity [J]. *FASEB J: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2019, 33(1): 1199-1208.
- [116] Jyotsnabaran Halder, Yvonne G Lin, William M Merritt, *et al.* Therapeutic efficacy of a novel focal adhesion kinase inhibitor TAE226 in ovarian carcinoma [J]. *Cancer Research*, 2007, 67(22): 10976-10983.
- [117] Carlos J Diaz Osterman, Duygu Ozmadenci, Elizabeth G Kleinschmidt, *et al.* FAK activity sustains intrinsic and acquired ovarian cancer resistance to platinum chemotherapy [J]. *eLife*, 2019, 8: e47327.
- [118] Martina Rudelius, Mathias Tillmann Rosenfeldt, Ellen Leich, *et al.* Inhibition of focal adhesion kinase overcomes resistance of mantle cell lymphoma to ibrutinib in the bone marrow microenvironment [J]. *Haematologica*, 2018, 103(1): 116-125.
- [119] Patricia Balsas, Jara Palomero, Alvaro Eguileor Gine, *et al.* SOX11 promotes tumor protective microenvironment interactions through CXCR4 and FAK regulation in mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 130(4): 501-513.
- [120] Sang-Oh Yoon, Sejeong Shin, Florian A Karreth, *et al.* Focal adhesion-and IGF1R-dependent survival and migratory pathways mediate tumor resistance to mTORC1/2 inhibition [J]. *Molecular Cell*, 2017, 67(3): 512-527, 514.
- [121] Pei-Jie Shi, Lu-Hong Xu, Kang-Yu Lin, *et al.* Synergism between the mTOR inhibitor rapamycin and FAK down-regulation in the treatment of acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Hematology & Oncology*, 2016, 9: 12.
- [122] Takahito Sugase, Tsuyoshi Takahashi, Satoshi Serada, *et*

- al.* SOCS1 gene therapy has antitumor effects in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor cells through FAK/PI3 K signaling [J]. *Gastric Cancer : Official J International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 2018, 21 (6): 968-976.
- [123] Rony A Francois, Kyungah Maeng, Akbar Nawab, *et al.* Targeting focal adhesion kinase and resistance to mTOR inhibition in pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *J National Cancer Institute*, 2015, 107 (8): djv123.
- [124] Min-hong Shen, Yi-Zhou Jiang, Yong Wei, *et al.* Tinagl1 suppresses triple-negative breast cancer progression and metastasis by simultaneously inhibiting integrin/FAK and EGFR signaling [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35 (1): 64-80, e67.
- [125] Yu Kang, Wei Hu, Cristina Ivan, *et al.* Role of focal adhesion kinase in regulating YB-1-mediated paclitaxel resistance in ovarian cancer [J]. *J National Cancer Institute*, 2013, 105 (19): 1485-1495.
- [126] Melissa Gilbert-Ross, Jessica Konen, Junghui Koo, *et al.* Targeting adhesion signaling in KRAS, LKB1 mutant lung adenocarcinoma [J]. *JCI Insight*, 2017, 2 (5): e90487.
- [127] Bernardo Tavora, Louise E Reynolds, Silvia Batista, *et al.* Endothelial-cell FAK targeting sensitizes tumours to DNA-damaging therapy [J]. *Nature*, 2014, 514 (7520): 112-116.
- [128] Irina M Shapiro, Vihren N Kolev, Christian M Vidal, *et al.* Merlin deficiency predicts FAK inhibitor sensitivity: a synthetic lethal relationship [J]. *Science Translational Medicine*, 2014, 6 (237): 237-268.
- [129] Rachel A Ridgway, Bryan Serrels, Susan Mason, *et al.* Focal adhesion kinase is required for beta-catenin-induced mobilization of epidermal stem cells [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33 (12): 2369-2376.
- [130] Sampath Kumar Katakam, Valeria Tria, Wey-Cheng Sim, *et al.* The heparan sulfate proteoglycan Syndecan-1 regulates colon cancer stem cell function via a focal adhesion kinase - Wnt signaling axis [J]. *The FEBS J*, 2021, 288 (2): 486-506.
- [131] Hong Jiang, Xiu-ting Liu, Breet Knolhoff, *et al.* Development of resistance to FAK inhibition in pancreatic cancer is linked to stromal depletion [J]. *Gut*, 2020, 69 (1): 122-132.
- [132] Walter Gregory Roberts, Ethan Ung, Pamela Whalen, *et al.* Antitumor activity and pharmacology of a selective focal adhesion kinase inhibitor, PF-562,271 [J]. *Cancer Research*, 2008, 68 (6): 1935-1944.
- [133] Jeffrey R Infante, D Ross Camidge, Linda R Mileskin, *et al.* Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic phase I dose-escalation trial of PF-00562271, an inhibitor of focal adhesion kinase, in advanced solid tumors [J]. *J Clinical Oncology : Official J American Society of Clinical Oncology*, 2012, 30 (13): 1527-1533.
- [134] Maja J A de Jonge, Neeltje Steeghs, Martijn Paul Lolkema, *et al.* Phase I study of BI 853520, an inhibitor of focal adhesion kinase, in patients with advanced or metastatic nonhematologic malignancies [J]. *Targeted Oncology*, 2019, 14 (1): 43-55.
- [135] Melissa Heffler, Vita M Golubovskaya, Kelli M Bullard Dunn, *et al.* Focal adhesion kinase autophosphorylation inhibition decreases colon cancer cell growth and enhances the efficacy of chemotherapy [J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2013, 14 (8): 761-772.
- [136] Claire Beraud, Valerian Dormoy, Sabrina Danilin, *et al.* Targeting FAK scaffold functions inhibits human renal cell carcinoma growth [J]. *International J Cancer*, 2015, 137 (7): 1549-1559.
- [137] Vita M Golubovskaya, Nadia L Palma, Min Zheng, *et al.* A small-molecule inhibitor, 5'-O-tritylthymidine, targets FAK and Mdm-2 interaction, and blocks breast and colon tumorigenesis in vivo [J]. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2013, 13 (4): 532-545.
- [138] Elena V Kurenova, Darell L Hunt, Di-hua He, *et al.* Small molecule chloropyramine hydrochloride (C4) targets the binding site of focal adhesion kinase and vascular endothelial growth factor receptor 3 and suppresses breast cancer growth in vivo [J]. *J Medicinal Chemistry*, 2009, 52 (15): 4716-4724.
- [139] Priyanka N Gogate, Manivannan Ethirajan, Elena V Kurenova, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of novel FAK scaffold inhibitors targeting the FAK-VEGFR3 protein-protein interaction [J]. *European J Medicinal Chemistry*, 2014, 80: 154-166.
- [140] Philipp M Cromm, Kusal T G Samarasinghe, John Hines, *et al.* Addressing kinase-independent functions of fak via PROTAC-mediated degradation [J]. *J American Chemical Society*, 2018, 140 (49): 17019-17026.
- [141] Johannes Popow, Heribert Arnhof, Gerd Bader, *et al.* Highly selective PTK2 proteolysis targeting chimeras to probe focal adhesion kinase scaffolding functions [J]. *J Medicinal Chemistry*, 2019, 62 (5): 2508-2520.