

- [9] GILLS J J, DENNIS P A. The development of phosphatidylinositol ether lipid analogues as inhibitors of the serine/threonine kinase, Akt [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2004, 13(7): 787-797.
- [10] QIAO L, NAN F, KUNKEL M, et al. 3-Deoxy-D-myo-inositol 1-phosphate, 1-phosphonate, and ether lipid analogues as inhibitors of phosphatidylinositol-3-kinase signaling and cancer cell growth [J]. *J Med Chem*, 1998, 41(18): 3303-3306.
- [11] PAL K S, RECKAMP K, YU H, et al. Akt inhibitors in clinical development for the treatment of cancer [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2010, 19(11): 1355-1366.
- [12] MOSES S A, ALI M A, ZUOHE S, et al. *In vitro* and *in vivo* activity of novel small-molecule inhibitors targeting the pleckstrin homology domain of protein kinase B/Akt [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(12): 5073-5081.
- [13] AHAD A M, ZUOHE S, DU-CUNY L, et al. Development of sulfonamide Akt PH domain inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 19(6): 2046-2054.
- [14] LI Q, ZHU G D. Targeting serine/threonine protein kinase B/Akt and cell-cycle checkpoint kinases for treating cancer [J]. *Curr Top Med Chem*, 2002, 2(9): 939-971.
- [15] BREITENLECHNER C B, WEGGE T, BERILLON L, et al. Structure-based optimization of novel azepane derivatives as PKB inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2004, 47(6): 1375-1390.
- [16] LI Q, LI T, ZHU G D, et al. Discovery of trans-3, 4-*bis*(pyridinylethyl)ethylenes as potent and novel inhibitors of protein kinase B (PKB/Akt) for the treatment of cancer: synthesis and biological evaluations [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(6): 1679-1685.
- [17] LUO Y, SHOEMAKER A R, LIU X, et al. Potent and selective inhibitors of Akt kinases slow the progress of tumors *in vivo* [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(6): 977-986.
- [18] SEEFELD M A, ROUSE M B, MCNULTY K C, et al. Discovery of 5-pyrrolylpyridinyl-2-thiopenecarboxamides as potent Akt inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 2244-2248.
- [19] HEERDING D A, RHODES N, LEBER J D, et al. Identification of 4-(2-(4-Amino-1, 2, 5-oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-7-((3S)-3-piperidinylmethyl)oxy)-1H-imidazo[4, 5-c]pyridin-4-yl)-2-methyl-3-butyn-2-ol (GSK690693), a Novel Inhibitor of AKT Kinase [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(18): 5663-5679.
- [20] LIPPA B, PAN G, CORBETT M, et al. Synthesis and structure based optimization of novel Akt inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(11): 3359-3363.
- [21] HU X, COMPTON J R, ABDULHAMEED M D M. 3-Substituted indole inhibitors against *francisella tularensis* FabI identified by structure-based virtual screening [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(5): 2059-2073.
- [22] LIN H, YAMASHITA D S, XIE R, et al. Tetrasubstituted pyridines as potent and selective Akt inhibitors: reduced CYP450 and hERG inhibition of aminopyridines [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(2): 648-688.
- [23] BARNETT S F, DEFEO-JONES D, FU S, et al. Identification and characterization of pleckstrin homology domain dependent and isozyme specific Akt inhibitors [J]. *Biochem J*, 2004, 385(Pt 2): 399-408.
- [24] LINDSLEY C W, ZHAO Z, DUGGAN M E, et al. Allosteric Akt (PKB) kinase inhibitors. Discovery and SAR of isozyme selective inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(3): 761-764.
- [25] WU W I, VOEGTIL W C, STURGIS H L, et al. Crystal structure of human AKT1 with an allosteric inhibitor reveals a new mode of kinase inhibition [J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12913. Doi: 10.1371/journal.pone.0012913.
- [26] ZHAO Z, DUGGAN M E, BARNETT S F, et al. Discovery of 2, 3, 5-trisubstituted pyridine derivatives as potent Akt1 and Akt2 dual inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(4): 905-909.
- [27] ZHAO Z, ROBINSON R G, BARNETT S F, et al. Development of potent, allosteric Akt1 and Akt2 dual inhibitors with improved physical properties and cell activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(1): 49-53.
- [28] SUI T, LI Y, NAGASAWA J, et al. The design and synthesis of potent and cell-active allosteric dual Akt1 and 2 inhibitors devoid of hERG activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(14): 4191-4194.
- [29] DIETERLE A, ORTH R, DAUBRAWA M, et al. The Akt inhibitor triciribine sensitizes prostate carcinoma cells to TRAIL-induced apoptosis [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(4): 932-941.
- [30] Nuclea Biotechnologies LLC. WO20100092473 [P]. 2010.
- [31] Nastech Pharmaceuticals. WO20080293136 [P]. 2008.
- [32] Isis Pharmaceuticals. US5958773 [P]. 1999.
- [33] Isis Pharmaceuticals. US6043090 [P]. 2000.
- [34] Isis Pharmaceuticals. US6187586 [P]. 2001.
- [35] Rockville, MD: rexahn pharmaceuticals press release, 6 November 2006 [J/OL]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089334?term=RX+0201&rank=1>.

收稿日期: 2015-07-26

抗肿瘤新靶点黏着斑激酶 FAK 及其抑制剂研究进展

陈瑛, 王丹丹, 朱虹, 何俏军, 杨波^{*}(浙江大学药学院, 浙江省抗肿瘤药物临床前研究重点实验室, 杭州 310058)

摘要: FAK 是细胞内一种非受体酪氨酸激酶, 参与胞内多条信号通路的传导。FAK 在多种类型的肿瘤细胞中都出现表达量和活性上调现象, 通过激酶依赖和非激酶依赖机制参与肿瘤细胞侵袭、转移、增殖、生长和抗凋亡等多个过程, 是目前研究较多的抗肿瘤靶点之一。多个不同机制的 FAK 抑制剂正处于临床前研究和临床试验阶段, 能够抑制特定类型肿瘤的生长、转移等。本文对近年来 FAK 与肿瘤的关系以及 FAK 抑制剂抗肿瘤作用的研究进展进行综述。

关键词: 黏着斑激酶(FAK); 肿瘤; FAK 抑制剂

中图分类号: R966

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2016)02-0255-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.02.031

作者简介: 陈瑛, 女
E-mail: yang924@zju.edu.cn

Tel: 15267035667

E-mail: chenying0218@zju.edu.cn

^{*}通信作者: 杨波, 女, 博士, 教授

Tel: (0571)88208400

CHEN Ying, WANG Dandan, ZHU Hong, HE Qiaojun, YANG Bo* (Zhejiang Province Key Laboratory of Anti-Cancer Drug Research, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: Focal adhesion kinase(FAK) is a non-receptor tyrosine kinase in cell, involved in several cellular signaling pathways. FAK is overexpressed and activated in several tumors, and controls the processes of invasion, metastasis, proliferation, growth and survival in tumor cells through both kinase-dependent and kinase-independent pathways. Therefore, FAK becomes an anti-tumor target and has been investigated widely in the past few years. Several FAK inhibitors are under preclinical research or in the clinical trial, which can suppress the growth and metastasis of certain tumor cells. In this paper, the relationship between FAK and tumor and the research of FAK inhibitors is reviewed.

KEY WORDS: focal adhesion kinase(FAK); tumor; FAK inhibitors

黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)是一种细胞内的非受体酪氨酸激酶,在转染的 V-Src 鸡胚成纤维细胞中被首次发现^[1]。FAK 在多数组织中都有较高的表达,其蛋白序列在很多物种(鼠、蟾蜍、人等)中具有较高的同源性。FAK 在细胞内是多条信号传导通路的交汇处,参与肿瘤形成、增殖、转移和凋亡、心血管疾病等多个生物过程。本文对近年来 FAK 的主要信号转导通路、生物学效应及其作为抗肿瘤靶点等研究进展进行综述。

FAK 的相对分子质量为 125 kDa,其结构可以分为 4 个部分:氨基端的 FERM (4.1-ezrin-radixin-moesin)区域、中间的激酶催化区域、羧基端的黏着斑目标(focal-adhesion targeting, FAT)区域以及多个起连接作用的富含脯氨酸区域(proline-rich regions, PRRs)。FAK 有 7 个酪氨酸磷酸化位点,分别是位于 FERM 区域的 Y194、位于 FERM 和激酶区域之间的 Y397、位于激酶区域的 Y576 和 Y577、位于 PRR3 区域的 Y861 以及位于 FAT 区域的 Y925 和 Y1007,其中 Y397 具有自磷酸化作用,对 FAK 的活性和生物学功能的实现起着重要的作用。

1 FAK 信号转导及其生物学效应

1.1 FAK 上游信号通路

1.1.1 整合素激活 当细胞外基质(extracellular matrix, ECM)通过整合素受体群与细胞发生连接后,FAK 发生二聚化,引起其 Y397 位点发生自磷酸化作用^[2]。随后 SRC 家族激酶与磷酸化位点连接,生成 FAK 激酶区域位点 Y576 和 Y577 的活化环,从而形成一个 FAK-SRC 活化复合体^[1]。

1.1.2 RTKs、G 蛋白偶联受体激活 受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)可以直接激活 FAK 激酶区域的磷酸化活性环,从而上调 FAK 的激酶活性^[3]。此外内皮素等物质与 G 蛋白偶联

受体结合,可以增加 FAK 的磷酸化水平^[4]。

1.1.3 分子内调控 FAK 的 FERM 区域对 FAK 活性的调控起重要的作用,主要表现为 FERM 与激酶区域的连接以及对 Y397 位点自磷酸化的阻滞作用^[5]。当 FAK 的 FERM 区域与磷酸肌醇脂质发生连接时,其构象会发生变化^[5]。同时,FERM 区域能与很多膜相关蛋白相互作用,比如 TM4SF5、生长因子受体等,从而影响 FAK 的活性^[6]。

1.1.4 pH 和细胞-细胞外基质张力 pH 的增加,会引起 FAK 上 H58 位点的去质子化,从而促进 FERM 区域的构象变化,增加 FAK 的激酶活性^[7]。此外,细胞与细胞外基质之间张力的增加,能上调 FAK 的 Y397 自磷酸化水平。

1.2 FAK 的下游信号通路及生物学效应——非激酶依赖途径

1.2.1 FAK-ARP2/3 FAK 在被整合素激活发生激酶活性之前,其 FERM 区域能发挥脚手架蛋白功能,与 ARP2/3 连接,与 N-WASP 具有协同作用^[8],促进 F-肌动蛋白聚合。同时,FAK 能促进 ARP2/3 与细胞突起发生连接^[9],是黏着斑形成的重要过程,与肿瘤细胞的侵袭有密切关系。

1.2.2 FAK-endophilin A2-EMT FAK 脚手架蛋白功能增加 endophilin A2 磷酸化水平,引起 EMT 标志的改变,包括 MMPs 等^[10]。

1.2.3 FAK-P53 FAK 在细胞核内,通过非激酶依赖信号通路,与 P53 相互作用,从而促进 P53 泛素化失活,抑制肿瘤细胞凋亡^[11]。

肿瘤抑制蛋白 P53,是细胞核内的转录因子。当细胞面临 DNA 损伤、低氧、癌基因激活等刺激时,P53 被激活,促进与凋亡相关的基因转录,如 P21、GADD45、MDM2 等;同时抑制与细胞存活相关的基因转录,如 CDC2、CDC25 等^[12]。P53 在多种类型的肿瘤中都会发生突变,而 P53 的突

变也是肿瘤形成的一个重要过程^[12]。同时, P53 能够直接连接 FAK 外显子, 抑制 FAK 基因转录^[13]。

FAK 可以通过介导 P53 泛素化降解, 阻止肿瘤细胞的凋亡。FAK 的 FERM 区域具有 3 个叶, 即 F1、F2 和 F3。FAK 进入核内后, FERM 区域的 F1 叶与 P53 连接, F2 叶与核内定位有关, F3 与泛素连接酶 MDM2 连接。通过上述连接, FAK 促进 P53 泛素化, 下调 P53 活性, 从而抑制了 P53 促凋亡的功能。

经研究表明, FAK 在核内与 P53 的信号转导, 不需要激酶活性, 是非激酶依赖信号通路。而 FAK-P53 通路是一个正反馈过程, 细胞内 FAK 过量表达, 引起 FAK 与 P53 连接增加, P53 失活, 从而抑制其对 FAK 转录的抑制作用, 最终导致 FAK 的 mRNA 水平累积。值得一提的是, 在胞质内, P53 能够直接与 Bax 连接, 产生非转录依赖的促凋亡作用^[14]。而 FAK 在胞质内, 也与 P53 有相互作用, 具体机制还需要进一步研究。

1.3 FAK 的下游信号通路及生物学效应——激酶依赖途径

1.3.1 FAK 与肿瘤生存和生长 FAK 通过多条信号通路促进肿瘤细胞的生存和生长, 其中包括激酶依赖和非激酶依赖途径, 涉及肿瘤细胞的凋亡、耐药和细胞周期等生理过程。

在多种肿瘤细胞中, FAK 的表达量和活性增加, 能够促进细胞抗凋亡作用。其中, FAK 通过非激酶依赖途径, 在细胞核内发挥脚手架蛋白功能与 P53 和 MDM2 相互作用, 促进 P53 泛素化失活, 抑制其转录功能, 从而促进细胞抗凋亡。FAK 经激酶依赖途径发挥抗凋亡作用, 多数通过 PI3K-AKT 信号通路^[15]。如由蛋白酪氨酸激酶 6 (protein tyrosine kinase 6, PTK6) 介导的 FAK Y861 磷酸化激活, 能够引起由 AKT 介导的抗凋亡作用^[16]。同时, FAK 活化可以激活细胞内的生存信号, 从而促进肿瘤生长。

1.3.2 FAK 与肿瘤侵袭 肿瘤细胞侵袭是肿瘤形成的重要过程, 是肿瘤细胞入侵周围微环境的过程, 有助于肿瘤转移至正常组织形成新病灶。肿瘤细胞侵袭需要有以下几个过程: 黏着斑和细胞骨架力学的改变; 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 表达量或者活性的改变以及上皮细胞间质转化 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)。

FAK 通过多个信号通路参与黏着斑的形成和

翻转过程。FAK 在新生黏着斑处募集活化, 与 RHOARHGEF28 连接。研究表明, FAK-ARHGEF28 复合物在原位结肠癌小鼠中, 促进肿瘤细胞的局部侵袭^[17]。FAK-ARHGEF28 二聚体和 FAK 活性增强, 促进桩蛋白 (paxillin) 酪氨酸磷酸化过程。桩蛋白是黏着斑位点上肌动蛋白-膜附着的细胞骨架蛋白, 参与黏着斑的成熟^[18]。FAK 还会将整合素活化调节蛋白 (talin) 募集至新生黏着斑^[19]。同时, FAK-talin 连接参与黏着斑的翻转过程。研究表明, 干扰 FAK-talin 连接的基因突变, 会抑制 talin 剪切, 从而抑制有效的黏着斑翻转^[19]。

FAK 通过激酶依赖和非激酶依赖两种途径参与肌动蛋白细胞骨架的动力学重排过程, 其中非激酶依赖过程就是前面所述的 FAK-ARP2/3 通路。此外, 与 FAK 有关的蛋白 talin 和 cortactin 等, 与肌动蛋白连接, 并且在黏着斑处募集, 从而改变肌动蛋白动力学^[20]。

MMPs 能够降解 ECM 中大部分的蛋白成分, 破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障。所以 MMPs 在肿瘤细胞侵袭中起着重要的作用, FAK 通过多条信号通路调节 MMPs 的表达量和活性。在原位乳腺癌小鼠模型中, FAK 活化增加了 MMP9 的表达量, 同时促进了肿瘤转移。FAK-p130CAS 复合物靶向作用于黏着斑处的 MMP14, 从而促进 MMP14 在细胞膜表面的表达。研究表明, FAK-PI3K-AKT-mTOR 通路也参与 MMPs 的调节, 但是具体机制还有待进一步探究^[21]。

EMT 样转录过程促进肿瘤细胞的运动力和侵袭性, FAK 信号通路在这个过程中起到一定的调节作用。研究表明, 在 FAK 缺失的细胞中再次表达 FAK 能够引起 SNAIL1 介导的 EMT 过程^[22]。在结肠癌细胞中, 过度表达 FAK 突变, 导致其多位点磷酸化水平下调, 能够阻止 SRC 介导的 E-cadherin 内在化。在乳腺癌肿瘤模型中, 间接因素如 miR-7 介导的 FAK 表达下调, 导致间质标志物质的减少和 E-cadherin 的上调^[23]。

1.3.3 FAK 与肿瘤干细胞 肿瘤干细胞是指肿瘤中具有自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞的细胞, 对肿瘤的增殖、转移等有重要作用。在特定类型肿瘤细胞中, FAK 具有维持肿瘤干细胞的作用。在 MMTV-PyMT 小鼠模型中, 胚胎时期 FAK 缺失会抑制乳腺癌干细胞的增殖^[24], 包括减少乳腺球的大小和数目、降低乳腺癌干细胞的表面标志物。目前的研究表明, FAK 对肿瘤干细胞的维

持作用有激酶依赖和非激酶依赖两种机制。在 PyMT 乳腺癌小鼠模型中, FAK 对 endophilin A2 的脚手架效应能够影响乳腺癌干细胞相关标志物的表达。在条件性 FAK-KD-knock-in 小鼠中, FAK 激酶活性的缺失会抑制管腔前体细胞的增殖, 减少乳腺癌干细胞的数目^[25]。但是 FAK 激酶活性的缺失不会影响 FAK 的脚手架功能, 包括基底乳腺癌干细胞的自我再生能力^[25]。而在基底样鼠源 4T1 和人源 MDA-MB-231 乳腺癌移植模型中, 肿瘤的原位生长和后续转移能够被 FAK 抑制剂所抑制^[26]。所以在 FAK 对肿瘤干细胞的调节中, 其激酶依赖和非激酶依赖机制还需要进一步研究。

2 FAK 抑制剂研究进展

2.1 下调 FAK 表达

FAK 与肿瘤的增殖、生存、转移和凋亡之间存在密切关系, 在多种类型的肿瘤细胞(如卵巢癌、肺癌、肝癌等)中发现 FAK 上调现象, FAK 逐渐成为一个临床抗肿瘤靶点。最初的尝试是通过下调 FAK 在肿瘤细胞中的表达以达到抑制肿瘤的目的。通过转染羧基端失活的 FAK(FAK-CD)沉默 FAK, 减少细胞黏着和增殖, 在活体实验中实现了抑制乳腺癌细胞生长的作用^[27]。通过转染含有 FAK-silenced RNA(FAK-siRNA)的质粒, 在活体内抑制了癌症。同时抑制 FAK 和 FAK 下游信号分子(如 SRC)的表达, 能够使得抗肿瘤效应增强。

2.2 活化 P53

FAK 和 P53 之间存在相互抑制的信号传导, 而在多数肿瘤细胞中, p53 常常出现大量的突变。活化 P53 或者消除 P53 缺失的细胞, 能够减少细胞中 FAK 的表达, 起到抗肿瘤的作用, 例如向 P53 缺失的肿瘤细胞中引入表达 P53 的逆转录病毒。AD5CMV 就是一种能够表达 P53 的腺病毒载体, 在体外和体内试验中都达到了抑制肺癌细胞生长的效果^[28]。AD5CMV 已经通过临床一期和二期试验, 试验证实其在食管鳞状细胞癌中具有较好的抗肿瘤作用^[29]。

2.3 ATP 竞争性 FAK 抑制剂

考虑到基因转染的可靠性和病毒载体的安全性, 基于 FAK 信号通路的小分子抑制剂开始出现, 并且近年来取得较好的成果, 很多药物都已经处于临床试验阶段, 其结构见表 1。

2.3.1 TAE226 TAE226 又称 NVP-226, 通过阻滞 FAK 与 ATP 的连接位点以及 FAK 的 Y397 和 Y861 磷酸化位点, 从而起到抑制 FAK 活性的作

用。TAE226 目前在临床前的体内和体外试验中都具有抗肿瘤效应。最近的研究表明, TAE226 能够在人类结肠癌模型中抑制血管生成^[30]。

2.3.2 PF-562,271 PF-562,271, 又称 VS-6062、PF00562271, 通过抑制 FAK、PyK2 和 ATP 的连接起到抗肿瘤作用。PF-562,271 能够在小鼠模型中抑制体内乳腺癌的生长和转移, 在体内实验中抑制前列腺癌细胞的生长, 体外实验中抑制肺癌细胞的生长^[31]。PF-562,271 关于适应症(头颈部癌、前列腺癌和胰腺癌)的临床一期试验已经完成^[32]。值得一提的是, 研究报道, PF-562,271 能够改变肿瘤微环境从而抑制胰腺导管癌的生长和转移^[33]。

2.3.3 PF-573,228 PF-573,228 又称 PF-228, 目前处于临床前研究阶段, 能够抑制乳腺癌细胞转移。研究表明, 该化合物与他莫昔芬合用能够协同抑制 ER 阳性乳腺癌细胞增殖^[34]。

2.3.4 PF-04554878 PF-04554878 又称 VS-6063、defactinib, 已经完成了非血液恶性肿瘤的临床一期试验, 其在 KRAS 基因突变的非小细胞肺癌中的疗效目前处于临床二期试验阶段^[35]。PF-04554878 的辅助治疗作用, 用于外科切除恶性胸膜间皮瘤之前的药物治疗, 目前处于临床二期阶段^[36]。PF-04554878 与紫杉醇合用协同治疗晚期卵巢癌, 目前处于临床一期阶段^[37]。

2.3.5 GSK2256098 GSK2256098 目前已经完成临床一期试验的安全性、药动学和药效学评估^[38]。该化合物关于适应症实体瘤的临床一期试验正在进行中^[39], 同时其与曲美替尼(MEK 抑制剂)合用治疗晚期实体瘤也处于临床一期阶段^[40]。

2.3.6 PND-1186 PND-1186 又称 VS-4718, 其关于适应证转移性非血液恶性肿瘤的试验处于临床一期阶段^[41], 关于适应证复发性急性骨髓瘤和难治性 B 细胞急性淋巴白血病的试验处于临床一期阶段^[42]。

2.4 FAK 特异性抑制剂

ATP 竞争性 FAK 抑制剂, 并非特异性作用于 FAK 自身靶点, 会影响 ATP 与其他酪氨酸激酶的连接, 因此存在潜在毒性。针对 FAK 本身靶点(如 FAK Y397 磷酸化位点)的特异性小分子抑制剂逐渐出现。

2.4.1 Y15 和 Y11 Y15 和 Y11, 能够与 FAK Y397 位点特异性连接, 不影响 ATP 和 PyK2 的功能, 特异性抑制 FAK 活性。在体内试验, Y15 能够抑制乳腺癌细胞的黏附, 抑制肿瘤的发生^[43]。研究

表明^[44], Y15 在体内和体外实验中均能抑制甲状腺癌细胞株的生存能力、克隆形成能力和细胞黏附等, 同时其与索拉菲尼、舒尼替尼等均有一定的合用效果。

2.4.2 C4 C4 能够抑制 FAK 羧基端区域的相互作用, 从而抑制 FAK 活性, 目前处于临床前研究阶段。

2.4.3 R2 R2 能够阻碍 FAK 和 P53 之间的相互作用, 目前处于临床前阶段。

表 1 FAK 小分子抑制剂结构式汇总

Tab. 1 The Structures of the FAK inhibitors

小分子抑制剂	别名	结构式
TAE226	NVP-226	
PF-562, 271	VS-6062, PF00562271	
PF-573, 228	PF-228	
PF-04554878	VS-6063, defactinib	
PND-1186	VS-4718	
Y15	无	
Y11	无	
C4	无	

3 小结

FAK 在肿瘤细胞内扮演十分重要的角色, 是多条信号传导通路的交汇点, 是目前受到广泛关注的抗肿瘤靶点之一。近年来的研究发现, FAK 可经多种因素激活, 包括整合素、G 蛋白偶联受体等, 同时 FAK 经激酶依赖和非激酶依赖 2 种途径调控细胞内 P53、PI3K-AKT-mTOR 等信号通路, 参与肿瘤细胞的生存、增殖、转移等生物过程。基于 FAK 在肿瘤细胞中的重要功能, 目前有多种 FAK 抑制剂作为抗肿瘤药物, 处于临床前研究或临床试验阶段。对 FAK 功能的研究及其抑制剂的研发, 将为临床治疗肿瘤带来新的思路和化疗策略。

REFERENCES

- [1] SCHALLER M D, BORGMAN C A, COBB B S, et al. PP125FAK, a structurally distinctive protein- tyrosine kinase associated with focal adhesion [J]. Proc Nat AcadSci USA, 1992, 89(11): 5192-5196.
- [2] BRAMI-CHERRIERK, GERVASI N, ARSENEIEVA D, et al. FAK dimerization controls its kinase-dependent functions at focal adhesions [J]. EMBO J, 2014, 33(4): 356-370.
- [3] HARTMAN Z R, SCHALLER M D, AQAZIE Y M. The tyrosine phosphatase SHP2 regulates focal adhesion kinase to promote EGF-induced lamellipodia persistence and cell migration [J]. Mol Cancer Res, 2013, 11(6): 651-64.
- [4] HE M, BAKKEN T, KASSIMOVA A, et al. Focal adhesion kinase is required for KSHV vGPCR signaling [J]. MolCarcinog, 2012, 51(4): 339-351.
- [5] FRAME M C, PATEL H, SERRELS B, et al. The FERM domain: organizing the structure and function of FAK [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010, 11(11): 802-14.
- [6] JUNG O, CHOI S, JANG S B, et al. Tetraspan TM4SF5-dependent direct activation of FAK and metastatic potential of hepatocarcinoma cells [J]. JC ell Sci, 2012, 125(Pt24):5960-5973.
- [7] CHOI C H., WEBB B A., CHIMENTI M S, et al. pH sensing by FAK His58 regulates focal adhesion remodeling [J]. J Cell Biol, 2013, 202(6): 849-859.
- [8] TANG H, LI A, BI J, et al. Loss of Scar/WAVE complex promotes N WASP- and FAK-dependent invasion [J]. Curr Biol, 2013, 23(2): 107-117.
- [9] SERRELS B, SERREL A, BRUNTON V G, et al. Focal adhesion kinase controls actin assembly via a FERM-mediated interaction with the Arp2/3 complex [J]. Nature Cell Biol, 2007, 9(9): 1046-1056.
- [10] FAN H, ZHAO X., SUN S, et al. Function of focal adhesion kinase scaffolding to mediate endophilin A2 phosphorylation promotes epithelial-mesenchymal transition and mammary cancer stem cell activities *in vivo* [J]. J Biol. Chem, 2013, 288(5): 3322-3333.
- [11] ROSADO P, LEQUERICA-FERNÁNDEZ P, PEÑA I, et al. In oral squamous cell carcinoma, high FAK expression is correlated with low P53 expression [J]. Virchows Arch, 2012, 461(2): 163-168.
- [12] GOLUBOVSKAYA V M, CANCE W G. Focal adhesion kinase and p53 signaling in cancer cells [J]. Int Rev Cytol, 2007(263): 103-153.
- [13] GOLUBOVSKAYA V M, CANCE W G. FAK and p53

- protein interactions [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2011, 11(7): 617-619.
- [14] FOLLIS A V, LLAMBI F, MERRITT P, et al. Pin1-induced proline isomerization in Cytosolic p53 mediates BAX activation and a optosis [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(4): 677-84.
 - [15] FU Q F, LIU Y, FAN Y, et al. Alpha-enolase promotes cell glycolysis, growth, migration, and invasion in non-small cell lung cancer through FAK-mediated PI3K/AKT pathway[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 22(8).
 - [16] ZHENG Y, CCIERUT J, WANG Z, et al. Protein tyrosine kinase 6 protects cells from anoikis by directly phosphorylating focal adhesion kinase and activating AKT [J]. *Oncogene*, 2013, 32(36): 4304-4312.
 - [17] MILLER N L, LAWSON C, CHEN X L, et al. Rgnef (p190RhoGEF) knockout inhibits RhoA activity, focal adhesion establishment, and cell motility downstream of integrins [J]. *PLoSOne*, 2012, 7(5): e37830. Doi: 10.1371/journal.pone.0037830.
 - [18] YU H G, NAM J O, MILLER N L, et al. p190RhoGEF (Rgnef) promotes colon carcinoma tumor progression via interaction with focal adhesion kinase [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(2): 360-370.
 - [19] LAWSON C, LIM S T, URYU S, et al. FAK promotes recruitment of talin to nascent adhesions to control cell motility [J]. *JCell Biol*, 2012, 196(2): 223-232.
 - [20] TOMAR A, LAWSON C, GHASSEMIAN M, et al. Cortactin as a target for FAK in the regulation of focal adhesion dynamics [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8).
 - [21] CHEN JS, HUANG X H, WANG Q, et al. Sonic hedgehog signaling pathway induces cell migration and invasion through focal adhesion kinase/AKT signaling-mediated activation of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP 9 in liver cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(1): 10-19.
 - [22] LI X Y, ZHOU X, ROWE R G, et al. Snail1 controls epithelial-mesenchymal lineage commitment in focal adhesion kinase-null embryonic cells [J]. *JCell Biol*, 2011, 195(5): 729-738.
 - [23] KONG X, LI G, YUAN Y, et al. MicroRNA-7 inhibits epithelial-to mesenchymal transition and metastasis of breast cancer cells via targeting FAK expression [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e41523. Doi: 10.1371/journal.pone.0037830
 - [24] LUO M, FAN H, NAQY T, et al. Mammary epithelial-specific ablation of the focal adhesion kinase suppresses mammary tumorigenesis by affecting mammary cancer stem/ progenitor cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(2): 466-474.
 - [25] LUO M, ZHAO X, CHEN S, et al. Distinct FAK activities determine progenitor and mammary stem cell characteristics [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(17): 5591-5602.
 - [26] WALSH C, TANJONI I, URYU S, et al. Oral delivery of PND 1186 FAK inhibitor decreases tumor growth and spontaneous breast to lung metastasis in pre-clinical models [J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9(10): 778-790.
 - [27] GOLUBOVSKAYA V M, ZHENG M, ZHANG L, et al. The direct effect of focal adhesion kinase (FAK), dominant-negative FAK and FAK siRNA on gene expression and human MCF-7 breast cancer cell tumorigenesis [J]. *BMC Cancer*, 2009(9): 280.
 - [28] SAKAI R, KAGAWA S, YAMASAKI Y, et al. Pre-clinical evaluation of differentially targeting dual virotherapy for human solid cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(6): 1884-1893.
 - [29] SHIMADA H, MATSUBARA H, SHIRATORI T, et al. Phase I/II adenoviral p53 gene therapy for chemoradiation resistant advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2006, 97(6): 554-561.
 - [30] SCHULTZE A, DECKER S, OTTEN J, et al. TAE226-mediated inhibition of focal adhesion kinase interferes with tumor angiogenesis and vasculogenesis [J]. *InvestNew Drugs*, 2010, 28(6):825-833.
 - [31] BAGI C M, ROBERTS G W, ANDRESEN C J. Dual focal adhesion kinase/Pyk2 inhibitor has positive effects on bone tumors: implications for bone metastases [J]. *Cancer*, 2008, 112(10): 2113-2321.
 - [32] Verastem, Inc. Study of PF-00562271, including patients with pancreatic, head and neck, prostatic neoplasms [DB/OL]. [2013-03]. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT0066926>
 - [33] STOKES J B, ADAIR S J, SLACK-DAVIS J K. Inhibition of focal adhesion kinase by PF-562,271 inhibits the growth and metastasis of pancreatic cancer concomitant with altering the tumor microenvironment [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(11): 2135-2345.
 - [34] HISCOX S, BARNFATHER P, HAYES E, et al. Inhibition of focal adhesion kinase suppresses the adverse phenotype of endocrine-resistant breast cancer cells and improves endocrine response in endocrine-sensitive cells [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125(3):659-669.
 - [35] Verastem, Inc. Phase II study of VS-6063 in patients with KRAS mutant non-small cell lung cancer [DB/OL]. [2015-12]. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01951690>
 - [36] Verastem, Inc. Window of opportunity study of VS-6063 (Defactinib) in participants with surgical resectable malignant pleural mesothelioma [DB/OL]. [2015-10]. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004028>
 - [37] Verastem, Inc. Phase I/II study of paclitaxel in combination with VS-6063 in patients with advanced ovarian cancer [DB/OL]. [2015-07]. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01778803>
 - [38] GlaxoSmithKline. Phase I study to evaluate safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of GSK2256098 in healthy volunteers (FTIH) [DB/OL]. [2010-07]. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996671>.
 - [39] GlaxoSmithKline. Study of a focal adhesion kinase inhibitor in subjects with solid tumors [DB/OL]. [2015-03]. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138033>
 - [40] GlaxoSmithKline. A dose escalation study to assess safety of GSK2256098 (FAK inhibitor) in combination with trametinib (MEK inhibitor) in subjects with advanced solid tumors [DB/OL]. [2019-09]. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938443>
 - [41] Verastem, Inc. Phase I dose escalation study of VS-4718 in subjects with metastatic non-hematologic malignancies [DB/OL]. [2015-10] <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849744>
 - [42] Verastem, Inc. Dose escalation study in acute myeloid or B-Cell acute lymphoblastic leukemia [DB/OL]. [2015-10]. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215629>
 - [43] GOLUBOVSKAYA V M, NYBERG C, ZHENG M, et al. A small molecule inhibitor, 1,2,4,5-benzenetetraamine tetrahydrochloride, targeting the Y397 site of focal adhesion kinase decreases tumor growth [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(23): 7405-7416.
 - [44] O'BRIEN S, GOLUBOVSKAYA V M, CONROY J, et al. FAK inhibition with small molecule inhibitor Y15 decreases viability, clonogenicity, and cell attachment in thyroid cancer cell lines and synergizes with targeted therapeutics.[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(17): 7945-7959.

收稿日期: 2015-07-27