

# 黏着斑激酶与肿瘤发生、发展及预后的关系

杨艳丽 李鹏鸽 葛玉婷 尹田乐 侯颖春\*

(陕西师范大学生命科学学院, 西安 710062)

**摘要** 黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)作为一种非受体蛋白酪氨酸激酶, 因其与肿瘤间的密切联系而备受关注。多年研究发现, FAK在许多肿瘤中过表达, 通过多条信号通路调控细胞侵袭、迁移、增殖及凋亡等, 从而参与肿瘤的发生、发展进程。研究表明FAK可以作为肿瘤预后因子, 是潜在的抗肿瘤治疗靶点。本文对FAK与肿瘤进程的关系作一综述, 以期更好地认识FAK在肿瘤发生、发展过程中所起的作用, 为相关研究者提供资料参考。

**关键词** 黏着斑激酶; 肿瘤发生; 肿瘤发展; 肿瘤预后

黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)是一种非受体酪氨酸激酶, 1992年由Hanks等从*v-src*转染的鸡胚成纤维细胞中克隆鉴定出来, 因其与细胞黏附关系密切, 故命名为黏着斑激酶, 由于其与肿瘤间的紧密联系而备受科学界的关注。最初研究发现, FAK在许多肿瘤细胞中表达明显上调, 随后通过相关信号通路的研究发现, 它可以通过多条信号通路参与细胞黏附、侵袭、迁移、增殖及凋亡等生物学行为。近年来发现, FAK的作用涉及肿瘤发生、发展过程的多个环节。FAK可作为单一因素对肿瘤发挥作用, 或与其它因素关联对肿瘤产生影响, 这给人们提示, 观察相关药物对肿瘤的作用时, 要考虑设计针对单一靶点还是多个靶点。众多研究表明, FAK高表达现象广泛存在于大多数肿瘤中, 其表达水平可以作为肿瘤诊断、疗效及预后评价的指标, 是潜在的抗肿瘤治疗靶点。本文就FAK在肿瘤发生、发展过程中所起作用的相关研究进展进行综述。

## 1 FAK的基本结构及活性调节

人类FAK基因定位于染色体8q24, 在多种组织细胞中广泛表达, 其蛋白多肽链由1052个氨基酸残基组成, 相对分子质量为125 kDa<sup>[1]</sup>, 在非洲爪蟾、鸡、鼠及人类等不同物种来源的氨基酸序列组成中同源性高达90%以上。

FAK蛋白质结构主要由N端、激酶区、C端3个功能区域(图1)组成, 每个区域含有约400个氨基酸残基。N端区含有自主磷酸化位点Tyr397和一个FERM(4.1 ezrin radixin moesin)结构域。FERM结构域可以和整合素(integrin)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)及血小板衍

生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)等蛋白酪氨酸激酶结合, 进而激活一系列下游信号分子。FAK的FERM结构域还可作为其自身活性和磷酸化状态的一个负调控因子, 与激酶结构域相结合从而阻断其活化并抑制G蛋白调控的细胞转移<sup>[2]</sup>; FAK的C端区, 含有2个富含脯氨酸的富集区, 分别介导结合衔接蛋白p130Cas与鸟苷三磷酸酶调节蛋白GRAF/ASAP的SH3结构域。此外, C端区还含有黏着斑靶向(focal-adhesion targeting, FAT)序列, 可促进FAK与整合素共定位至黏着斑处<sup>[3]</sup>。X射线衍射晶体分析与核磁分析<sup>[4]</sup>显示, FAT结构域拥有4个串联的 $\alpha$ 螺旋特异性结构, 这种结构与其它黏着斑蛋白如Vinculin、Cas、 $\alpha$ -catenin结构类似, 可与整合素黏附相关蛋白踝蛋白(Talin)、桩蛋白(Paxillin)相互作用。同时, FAT结构域还可直接作用于Rho家族G蛋白激酶, 介导其磷酸化, 促进细胞迁移和癌细胞转移<sup>[5]</sup>。FAK非磷酸化结构域C末端又称FAK相关非激酶(FAK-related non-kinase, FRNK), 是FAK的选择性剪切产物, 其作用类似于N端的酶活性调节, 可与FAK竞争结合至黏着斑, 因此作为FAK激酶活性的负调控因子, 特异性阻断FAK磷酸化及其下游信号分子的活化<sup>[3]</sup>; FAK的激酶结构域位于N端和C端之间, 与其它受体和非受体蛋白质酪氨酸激酶结构域有明显的序列相似性, 可以使相应蛋白如SRC、PI-3K和GRB2等蛋白质的酪氨酸残基磷酸化<sup>[6]</sup>, 介导相应的生物学功能。

收稿日期: 2010-05-20 接受日期: 2010-07-08

陕西省自然科学基金研究计划项目基金(No. SJ08-ZT09)资助项目

\* 通讯作者。Tel: 029-85310274, E-mail: ychhou@snnu.edu.cn

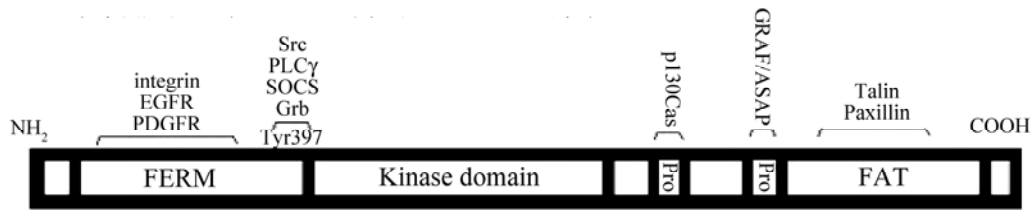


图1 FAK分子结构示意图

Fig.1 Molecular structure schematic of FAK

FAK有6个酪氨酸磷酸化位点(Tyr397、Tyr407、Tyr576、Tyr577、Tyr861、Tyr925)<sup>[7]</sup>,其中Tyr397、Tyr407位于氨基端结构域,Tyr576、Tyr577位于激酶结构域的活化环内,Tyr861、Tyr925位于羧基端结构域。位于氨基端结构域的Tyr397在种属间是一个高度保守位点,其自主磷酸化在FAK的激活及其功能发挥过程中起着非常重要的作用。受外界刺激,FAK通过整合素-踝蛋白-FAK间的相互作用,聚集到黏着斑处发生构象改变,使激酶结构域与Tyr397暴露;Tyr397自主磷酸化后可产生与含SH2结构域蛋白结合的位点,如Src家族激酶、PLC $\gamma$ 、细胞因子信号抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS)、生长因子受体结合蛋白(GRB)等。Src与FAK自主磷酸化位点相互作用可导致Tyr407、Tyr576、Tyr577磷酸化;此外,激活的Src可以促使Tyr925磷酸化与接头蛋白Grb2的SH2结构域结合,导致Ras和ERK/MAPK级联反应<sup>[8]</sup>。因此,FAK参与多条信号通路,在细胞生命活动的调节中发挥重要作用。

## 2 FAK与肿瘤关系的研究进展

### 2.1 FAK与肿瘤发生

肿瘤的发生与细胞增殖和细胞凋亡平衡失调密切相关。肿瘤发生的突出特征之一是细胞异常增殖。FAK在神经胶质瘤细胞系中高表达,导致神经胶质瘤细胞在体内外的增殖能力增强<sup>[9]</sup>。在卵巢癌中,通过siRNA干扰技术下调FAK表达,对裸鼠在体实验发现明显抑制了肿瘤细胞的增殖速度;此外,用紫杉醇和其共同作用则效果更显著,可同时导致微血管密度降低,VEGF、MMP-9的表达水平降低,肿瘤细胞及其邻近内皮细胞的凋亡率显著增加<sup>[10]</sup>。研究表明,FAK可能通过增加细胞DNA合成和加快G<sub>1</sub>/S期的转换促进细胞增殖<sup>[11]</sup>。FAK在转录水平上调调控周期蛋白CyclinD1的表达,而这一过程依赖于整合素介导的黏附及ERK信号通路的激活<sup>[12]</sup>。这一结果提示诱导FAK的表达可能正性调控细胞周期,而CyclinD1

可能是FAK调节细胞周期的基本功能靶点。

细胞凋亡在肿瘤生长过程中起负调控作用,可以抑制肿瘤生长。研究发现,通过下调FAK表达,可导致细胞凋亡增加,肿瘤生长减慢<sup>[13,14]</sup>;它也可调节B细胞受体介导的细胞凋亡<sup>[15]</sup>,并通过激活下游PI-3K/AKT通路在肺癌细胞A549抗凋亡中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。

McLean等<sup>[17]</sup>采用Cre/loxP技术敲除小鼠FAK基因后发现,由DMBA-TPA诱发的小鼠皮肤良性肿瘤的成瘤率明显降低(50%),同时,在已形成的良性乳头状瘤组织中敲除FAK基因则其转化为恶性鳞状细胞癌的机率显著降低。证明下调FAK表达可抑制细胞恶性转化。

### 2.2 FAK与肿瘤的发展

恶性肿瘤最重要的生物学特性是侵袭和转移,这也是肿瘤患者临床致死的主要原因。FAK在转移瘤中的表达水平明显高于原发肿瘤,抑制其活性或降低其表达均能抑制肿瘤细胞的侵袭,这表明FAK作为胞内信号传导的一个重要组成部分,在促进肿瘤侵袭与转移中具有重要作用。

细胞侵袭与迁移是肿瘤转移的重要方式,这一过程要求黏着斑与细胞骨架共同协调作用。由于FAK与细胞表面整合素以及胞内肌动蛋白应力纤维结合,所以在细胞迁移中起着重要的作用。在NBT-II细胞中,通过siRNA干扰降低FAK水平,同时使FAK主要抑制区域突变后,会引起上皮细胞形态的改变,进而阻止细胞间黏附<sup>[18]</sup>。在细胞迁移过程中,FAK对于细胞边缘的空间组织是必需的<sup>[19]</sup>,FAK缺失的成纤维细胞形状发生改变,细胞丧失迁移能力,但通过恢复FAK功能可使其恢复迁移能力<sup>[20]</sup>。在AU-565乳腺癌细胞中,抑制FAK表达可以有效地抑制肿瘤的迁移<sup>[21]</sup>。在人舌癌颈淋巴结转移过程中,抑制FAK表达也可导致细胞迁移、侵袭能力降低<sup>[13]</sup>。FAK在具有侵袭性的纤维肉瘤中高表达,与其高侵袭力和迁移力有关<sup>[22]</sup>。以上研究表明FAK在细胞迁移过程中是必

需的,提示其表达水平可作为肿瘤转移的检测标志。

### 3 FAK与肿瘤治疗及预后

#### 3.1 FAK与肿瘤治疗

FAK是多条信号通路的上游分子,抑制FAK功能可以阻断多条与肿瘤相关的信号通路,这提示FAK可能作为肿瘤治疗的有效靶点。例如,抑制小鼠恶性黑色素瘤细胞中FAK的表达可以抑制肿瘤的早期转移<sup>[23]</sup>;抑制FAK在肝癌细胞中的表达,可使癌细胞黏附、侵袭、转移率显著降低,同时导致MMP-2和MMP-9的表达水平及活性明显降低<sup>[24]</sup>;抑制荷瘤裸鼠卵巢癌细胞FAK表达后,可使肿瘤增殖速度明显下降,同时导致微血管密度降低,VEGF、MMP-9的表达水平降低,且肿瘤细胞和肿瘤邻近内皮细胞的凋亡率增加<sup>[10]</sup>。上述研究结果都提示了FAK作为肿瘤治疗靶基因的潜在价值,最近甚至更有人提出<sup>[25]</sup>,鉴于FAK与肿瘤进程和迁移的密切联系,其可以在大多数恶性肿瘤中作为一种肿瘤相关抗原进行肿瘤免疫治疗。

#### 3.2 FAK与肿瘤预后

研究表明FAK几乎在所有的肿瘤组织中表达上调,如在结肠癌、肺癌、子宫癌、黑色素瘤等中均发现有FAK蛋白的高表达或过度激活,而且在一定程度上,其表达水平与肿瘤恶化程度有关。研究发现FAK在正常组织和浸润性肿瘤中低表达,而在恶性转移癌组织中强表达<sup>[26]</sup>。FAK在肝细胞癌中表达水平的上调不仅和肿瘤的恶化程度有关,而且与术后病人存活时间密切相关<sup>[27]</sup>。更有研究结果提示FAK在肝癌中的过表达水平和HBsAg、HBV(hepatitis B virus) DNA水平、肝细胞癌血管浸润以及TNM时期紧密相关,FAK高水平表达病人明显比低表达病人存活期短<sup>[28]</sup>。所以FAK可能作为一种新型预测恶性肿瘤预后的标志物。

肿瘤细胞的侵袭能力在肿瘤发展过程中具有重要意义,迁移能力增强就表明癌细胞具有较强的侵袭与转移潜能,是肿瘤恶化的征兆。众多研究表明,FAK在具有侵袭性的肿瘤组织中异常表达,例如在6种人黑色素瘤细胞系中FAK的表达水平与细胞的迁移率密切相关<sup>[29]</sup>,FAK与Pyk2在神经胶质瘤细胞系中的高表达导致细胞迁移及增殖能力增强<sup>[9]</sup>,而抑制FAK的活性或阻抑FAK的表达均能抑制肿瘤细胞的侵袭和转移能力<sup>[30]</sup>。以上关于FAK在高侵袭、高转移的恶性肿瘤中高表达的研究结果提示FAK可作为判断肿瘤侵袭是否存在及肿瘤预后的标志。

### 4 小结

肿瘤的发生、发展是一个多步骤、复杂的连续过程。细胞增殖与凋亡在肿瘤的发生、发展中扮演着重要角色,而肿瘤侵袭转移是肿瘤恶化的重要特征。FAK从发现到现在仅有十几年的时间,但由于其表达水平与多种肿瘤细胞的生物学过程和恶性特征有着明显的正相关性,对其研究日益增多,现在已经对FAK与肿瘤的关系有了比较深入的了解。由于FAK在肿瘤发生、发展过程中起着非常重要的作用,使其可能成为肿瘤治疗的新靶点,达到抑制肿瘤的发生和发展的目的。由于肿瘤的发生、发展过程是多环节过程,可利用的合理靶点甚多,所以在肿瘤治疗过程中通过对多个靶点联合作用可能效果更好。鉴于FAK与肿瘤侵袭转移的密切关系,其表达水平可能具有用于肿瘤的早期诊断、成为肿瘤预后检测指标的潜力。

#### 参考文献(References)

- 1 Agochiya M, Brunton VG, Owens DW, Parkinson EK, Paraskeva C, Keith WN, *et al*. Increased dosage and amplification of the focal adhesion kinase gene in human cancer cells. *Oncogene* 1999; 18(41): 5646-53.
- 2 Cooper LA, Shen TL, Guan JL. Regulation of focal adhesion kinase by its amino-terminal domain through an autoinhibitory interaction. *Mol Cell Biol* 2003; 23(22): 8030-41.
- 3 Hauck CR, Hsia DA, Schlaepfer DD. The focal adhesion kinase-a regulator of cell migration and invasion. *IUBMB Life* 2002; 53(2): 115-9.
- 4 Nowakowski J, Cronin CN, McRee DE, Knuth MW, Nelson CG, Pavletich NP, *et al*. Structures of the cancer-related Aurora-A, FAK, and EphA2 protein kinases from nanovolume crystallography. *Structure* 2002; 10(12): 1659-67.
- 5 Zhai J, Lin H, Nie Z, Wu J, Cañete-Soler R, Schlaepfer WW, *et al*. Direct interaction of focal adhesion kinase with p190RhoGEF. *J Biol Chem* 2003; 278(27): 24865-73.
- 6 袁一旻,姚真真,焦炳华.斑激酶的结构与功能。生命的化学 2006; 26(5): 411-3.
- 7 Llic D, Damsky Ch, Yamamoto T. Focal adhesion kinase at the crossroads of signal transduction. *J Cell Sci* 1997; 110(Pt 4): 401-7.
- 8 Schlaepfer DD, Mitra SK, Ilic D. Control of motile and invasive cell phenotypes by focal adhesion kinase. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1692(2-3): 77-102.
- 9 Gutenberg A, Brück W, Buchfelder M, Ludwig HC. Expression of tyrosine kinases FAK and Pyk2 in 331 human astrocytomas. *Acta Neuropathol* 2004; 108(3): 224-30.
- 10 Halder J, Kamat AA, Landen CN Jr, Han LY, Lutgendorf SK, Lin YG, *et al*. Focal adhesion kinase targeting using *in vivo* short interfering RNA delivery in neutral liposomes for ovarian carcinoma therapy. *Clin Cancer Res* 2006; 12(16): 4916-24.
- 11 Margadant C, van Opstal A, Boonstra J. Focal adhesion signaling and actin stress fibers are dispensable for progression through the ongoing cell cycle. *J Cell Sci* 2007; 120(Pt 1): 66-76.

- 12 Zhao J, Pestell R, Guan JL. Transcriptional activation of cyclin D1 promoter by FAK contributes to cell cycle progression. *Mol Biol Cell* 2001; 12(12): 4066-77.
- 13 Jiang H, Liu L, Ye J, Liu H, Xing S, Wu Y. Focal adhesion kinase serves as a marker of cervical lymph node metastasis and is a potential therapeutic target in tongue cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(9): 1295-302.
- 14 Huang AL, Wan Y, Liao DY, Hu HZ, Wei L, Wang XH, *et al.* Suppression of human MDA-MB-435S tumor by U6 promoter-driven short hairpin RNAs targeting focal adhesion kinase. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(8): 1229-42.
- 15 Rascan IM. Focal adhesion kinase modulates B cell receptor-transduced apoptosis in WEHI 231 cells. *Pflugers Arch* 2001; 442(Suppl 1): R157-8.
- 16 Liu G, Meng X, Jin Y, Bai J, Zhao Y, Cui X, *et al.* Inhibitory role of focal adhesion kinase on anoikis in the lung cancer cell A549. *Cell Biol Int* 2008; 32(6): 663-70.
- 17 McLean GW, Komiyama NH, Serrels B, Asano H, Reynolds L, Conti F, *et al.* Specific deletion of focal adhesion kinase suppresses tumor formation and blocks malignant progression. *Genes Dev* 2004; 18(24): 2998-3003.
- 18 Playford MP, Vadali K, Cai X, Burridge K, Schaller MD. Focal Adhesion Kinase regulates cell-cell contact formation in epithelial cells via modulation of Rho. *Exp Cell Res* 2008; 314(17): 3187-97.
- 19 Tilghman RW, Slack Davis JK, Sergina N, Martin KH, Iwanicki M, Hershey ED, *et al.* Focal adhesion kinase is required for the spatial organization of the leading edge in migrating cells. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 12): 2613-23.
- 20 Sieg DJ, Schlaepfer DD, Hauck CR. Required role of focal adhesion kinase (FAK) for integrin-stimulated cell migration. *J Cell Sci* 1999; 112(Pt 16): 2677-91.
- 21 Earley S, Plopper GE. Disruption of focal adhesion kinase slows transendothelial migration of AU-565 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 350(2): 405-12.
- 22 Hanada M, Tanaka K, Matsumoto Y, Nakatani F, Sakimura R, Matsunobu T, *et al.* Focal adhesion kinase is activated in invading fibrosarcoma cells and regulates metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2005; 22(6): 485-94.
- 23 Abdel-Ghany M, Cheng HC, Elble RC, Pauli BU. Focal adhesion kinase activated by beta(4) integrin ligation to mCLCA1 mediates early metastatic growth. *J Biol Chem* 2002; 277(37): 34391-400.
- 24 Chen JS, Huang XH, Wang Q, Chen XL, Fu XH, Tan HX, *et al.* FAK is involved in invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma. *Clin Exp Metastasis* 2010; 27(2): 71-82.
- 25 Kobayashi H, Azumi M, Kimura Y, Sato K, Aoki N, Kimura S, *et al.* Focal adhesion kinase as an immunotherapeutic target. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58(6): 931-40.
- 26 Gabriel B, zur Hausen A, Stickeler E, Dietz C, Gitsch G, Fischer DC, *et al.* Weak expression of focal adhesion kinase (pp125FAK) in patients with cervical cancer is associated with poor disease outcome. *Clin Cancer Res* 2006; 12(8): 2476-83.
- 27 Yuan Z, Zheng Q, Fan J, Ai KX, Chen J, Huang XY. Expression and prognostic significance of focal adhesion kinase in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(10): 1489-96.
- 28 Cai L, Han J, Zhuo X, Xiong Y, Dong J, Li X. Over expression and significance of focal adhesion kinase in hepatocellular carcinoma and its relationship with HBV infection. *Med Oncol* 2008; 26(4): 409-14.
- 29 Akasaka T, van Leeuwen RL, Yoshinaga IG, Mihm MC Jr, Byers HR. Focal adhesion kinase (p125FAK) expression correlates with motility of human melanoma cell lines. *Invest Dermatol* 1995; 105(1): 104-8.
- 30 Hauck CR, Sieg DJ, Hsia DA, Loftus JC, Gaarde WA, Monia BP, *et al.* Inhibition of focal adhesion kinase expression or activity disrupts epidermal growth factor-stimulated signaling promoting the migration of invasive human carcinoma cells. *Cancer Res* 2001; 61(19): 7079-90.

## Focal Adhesion Kinase: Implications with Oncogenesis, Tumor Development and Prognosis

Yan-Li Yang, Peng-Ge Li, Yu-Ting Ge, Tian-Le Yin, Ying-Chun Hou\*

(College of Life Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

**Abstract** It is reported that focal adhesion kinase (FAK) is excessively expressed in many tumors, which is associated with cell invasion, proliferation, cell motility, apoptosis, oncogenesis, and tumor development. It is also reported that FAK may act as a prognosis factor for tumor development, and serve as a potential new target for cancer therapy. In this paper, the advances described as above are reviewed and summarized, and the feasibility of FAK as a tumor marker for tumor diagnosis and prognosis was estimated.

**Key words** FAK; oncogenesis; tumor development; tumor prognosis

Received: May 20, 2010 Accepted: July 8, 2010

This work was supported by the Natural Science Foundation in Basic Research of Shaanxi Province (No.SJ08-ZT09)

\*Corresponding author. Tel: 86-29-85310274, E-mail: ychhou@snnu.edu.cn