

文章编号 :1004-0374(2011)01-0007-06

局部黏着斑激酶作为肿瘤治疗靶点的研究进展

张文静¹, 黄启来^{1*}, 华子春^{1,2*}

(1 澳门科技大学中医药学院和澳门药物及健康应用研究所, 澳门; 2 南京大学医药生物技术国家重点实验室, 南京 210093)

摘要: 局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶,是细胞内重要的骨架蛋白与多种信号通路的关键分子。FAK在肿瘤发生、发展、迁移和侵袭的各个阶段都具有重要作用,FAK已经被当作潜在的肿瘤治疗靶点来研究。该综述将对FAK与肿瘤的关系以及FAK作为肿瘤治疗靶点的研究进展进行探讨。

关键词: 局部黏着斑激酶; 抗肿瘤; 治疗

中图分类号: R34; R730.54 **文献标识码:** A

Focal adhesion kinase, a novel target for cancer therapy

ZHANG Wen-Jing¹, HUANG Qi-Lai^{1*}, HUA Zi-Chun^{1,2*}

(1Faculty of Chinese Medicine and Macau Institute for Applied Research in Medicine and Health, Macau University of Science and Technology, Macau, China; 2The State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

Abstract: Focal adhesion kinase (FAK), a cytoplasmic non-receptor protein tyrosine kinase, serves as both a molecular scaffold and a mediator participating in multiple signal transduction pathways. FAK is involved in tumor cell survival, proliferation, migration and metastasis. Currently, FAK has been regarded as a potential target for cancer therapy. This review is to summarize the relationship between FAK and tumor progression, and to discuss the strategies targeting FAK for cancer treatment.

Key words: focal adhesion kinase; antitumor; treatment

局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)是一个多功能的非受体型酪氨酸蛋白激酶,在细胞接触及细胞与细胞外基质黏附中起着重要作用。细胞表面有多种受体可活化FAK,进而将信号传递至细胞内。FAK参与生长因子受体介导的胞内信号转导,调节细胞的存活、增殖、迁移和侵袭等生物行为。多数肿瘤细胞中均存在过量表达的FAK。因此,FAK被作为诊断肿瘤侵袭和转移的标记物,而对FAK的调节也可能成为肿瘤治疗的新策略。

肿瘤细胞的迁移和侵袭过程依赖于肿瘤细胞膜表面分子,如整合素对细胞外基质的识别。整合素与细胞外基质成分结合后,聚集成簇,其胞浆内尾端为许多接头分子提供结合位点。FAK就是一种在整合素成簇后(黏着斑)与之相互作用的重要骨架蛋

白。FAK是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶,1992年被鉴定为是一种与癌基因*v-src*相关的高度磷酸化蛋白,定位在正常细胞的富含整合素的黏着斑区域。除了在细胞骨架方面的作用外,FAK还能转导黏附依赖的生长信号,以及生长因子受体介导的信号传递。因此,对细胞的存活、增殖、迁移和侵袭都有重要作用^[1]。

收稿日期:2010-07-20;修回日期:2010-08-23

基金项目:澳门科技发展基金(071/2009/A3,091/2009/A)

* 通讯作者:华子春, E-mail: zchua@nju.edu.cn; 黄启来, E-mail: qlhuang@must.edu.mo

1 FAK 的结构与活化

人 FAK 基因定位于 8q24, 小鼠 FAK 基因位于 15 号染色体, 相对分子质量为 125 k。FAK 的氨基酸序列在人、小鼠和非洲爪蟾中的同源性达到 90% 以上^[2]。FAK 蛋白分子内不含有 Src 同源结构域 SH2 和 SH3, 按功能大致可分为: N- 端的 FERM 区域、脯氨酸丰富区 (PR1、PR2 和 PR3)、中间的激酶功能区和 C- 端的黏着斑靶向区 (focal adhesion target, FAT)。此外, 分子中含有 6 个可被酪氨酸激酶磷酸化的位点: Y397、Y407、Y576、Y577、Y861 和 Y925 (图 1)。



图1 FAK蛋白的结构

作为骨架蛋白, FAK 分子内含有多种信号蛋白的调控位点。FERM 是由约 300 个氨基酸组成, 并与膜带蛋白 4.1 具有相同序列的区域。FERM 介导了 FAK 与膜蛋白, 如整合素和激活的 EGFR 与 PDGFR 之间的相互作用。整合素聚集成簇后, FAK 的 FERM 结合到 β 整合蛋白位于胞浆中的尾部, 引起 FAK 分子的伸展。FERM 具有三叶草形结构, 有研究发现截短 FERM 区域的 FAK 分子磷酸化活性增加并且催化活性升高, 表明 FERM 对 FAK 起到负性调节的作用。FERM 区域可能掩盖了 FAK 分子的激酶区域, 从而阻碍 Src 对 FAK 的磷酸化。新近研究发现 FERM 能与 p53 分子相互作用, 促进肿瘤细胞的存活。这种作用依赖 FAK 分子向核内的转位, FERM 通过 F1 亚结构域结合 p53, F2 亚结构域引起 p53 的核转位, F3 亚结构域介导与 Mdm-2 分子的相互作用, 从而降解 p53^[3]。N- 末端脯氨酸富含区 PR1 为含有 SH3 结构域分子提供结合位点, 如 Src; 其 C 端的 PR2 与 PR3 介导了 FAK 与含有 SH3 结构域分子间的相互作用, 包括接头蛋白 p130Cas、Graf (Rho-A 特异性 GTPase 激活蛋白, 鸟苷酸三磷酸激酶调节相关的 FAK) 和 ASAP1 (ARF-GAP 含有 SH3 结构域、ANK 重复序列和 PH 区域)^[4-6]。FAK 的 C 端含有 FAT 区域和激酶区域。FAT 区域在与其他骨架蛋白相互作用形成黏着斑的过程中有重要作用, 它能使 FAK 分子定位到新生或已存在的局部黏着斑复合物上。将该相对分子质量为 15.5 k 的 FAT

片段融合到其他蛋白也能将该蛋白定位到局部黏着斑上。对 FAT 区域的 X 射线晶体学与核磁共振分析发现它有四个螺旋束样结构。FAT 能与黏着相关蛋白相互结合, 如桩蛋白 (paxillin) 和踝蛋白 (talin)。桩蛋白通过其 LD2 和 LD4 结构域分别与 FAT 结构中的螺旋环 1 和 3 相互作用。而踝蛋白则是与 FAT 区域的第 965 ~ 1012 位的氨基酸残基相互作用^[7-10]。仅含有 C 末端非催化结构域的 FAK 变体也被称为 FRNK, 仅在某些细胞中表达, 对 FAK 的活性起到负调控的作用。血管平滑肌细胞具有高表达的 FRNK, 并且血管损伤时也引起 FRNK 的表达增加^[11]。FRNK 能竞争性抑制 FAK 在黏着斑部位的结合, 从而抑制 FAK 信号的传递^[12]。对多种细胞的研究发现, FRNK 的过表达能抑制细胞的伸展、迁移和生长因子激活的 MAPK 信号通路的活化。此外, FAK 活性也可以被其他蛋白调控, 如 FAK 抑制蛋白 FIP200^[13], 它结合到 FAK 的激酶区域, 然后与细胞因子信号传递抑制因子 SOCS 相互作用, 使 FAK 泛素化降解^[14]。FAK 分子存在多个酪氨酸磷酸化位点, 其中 Y397 是惟一能自身磷酸化的位点, 其他位点的磷酸化均需要其他激酶的催化作用。Y397 位于激酶区域的上游, 对细胞迁移、细胞周期调控和细胞凋亡具有重要的调节作用。FAK 的 Y397 磷酸化能为细胞内的 Src 分子 SH2 结构域提供结合位点, 结合后的 Src 解除分子内抑制而活化, 活化的 Src 进一步催化 Tyr576/577 磷酸化, 使 FAK 完全活化^[15]。接头蛋白 paxillin 和 p130Cas 是 FAK-Src 复合物磷酸化的两个主要蛋白。磷酸化的 paxillin 和 p130Cas 能与 Crk 接头蛋白的 SH2 区相互作用, 从而激活小 G 蛋白, 如 Rac-1、cdc42 和 JNK 等, 促进细胞膜的出芽和细胞迁移^[16]。胞内活化的 Src 也能催化 Tyr407、Tyr861 和 Tyr925 磷酸化, 从而提供相互作用位点, 实现与含有 SH2 结构域的蛋白 (如 Grb2) 之间的相互结合^[17], Grb2 含有两个 SH2 和一个 SH3 结构域, 它通过 SH3 结构域招募 Ras 的鸟苷酸交换因子 SOS 并与其结合将其激活, 随后活化 Ras, 由此将 FAK 与 Ras/MAPK 信号通路偶联。Y397 的磷酸化对招募其他含有 SH2 区域的蛋白分子也很重要, 如 Shc、PLC γ 、PI3K 亚单位 85 亚基和接头蛋白 Grb7^[18-20]。FAK 与 Src 的相互作用激活下游多种细胞内信号级联反应, 对调节细胞的铺展、迁移、增殖、凋亡和存活具有重要意义。在非恶性或非转化的细胞中, FAK 的活化依赖细胞的黏附, 如整合素。然

而,在恶性肿瘤细胞中,例如星形胶质细胞瘤,FAK的活化并不严格以锚定依赖的方式激活^[21],提示肿瘤细胞中FAK的调控可能还与其他因素有关。

2 FAK在肿瘤中的作用

癌细胞在肿瘤发生过程中经历了多种生物学特征的改变,这些改变涉及到细胞增殖、迁移和侵袭的能力以及引起血管生成的作用。许多研究表明,FAK参与了肿瘤发生的多个环节,包括细胞的迁移、存活、增殖、伸展、黏附、侵袭和抗凋亡。已有报道发现,在多种人的肿瘤细胞中FAK均高表达,如结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、甲状腺癌、前列腺癌、宫颈癌、口腔上皮癌和直肠癌等,其高水平的表达或表达增加与肿瘤细胞的转移及侵袭性密切相关^[22]。因此,FAK被作为表征肿瘤侵袭和转移的生物学指标。然而,目前还不清楚FAK发生过量表达的机制。

多种信号通路都可以通过FAK促进肿瘤细胞的增殖或转移。FAK分别通过ERK^[23,24]和PKC/PI3K途径^[25]增加Cyclin D1和Cyclin D3 mRNA的表达,促进细胞的增殖。此外,p130^{CAS}和PI3K参与了FAK引起的肿瘤转移^[26],一个不能与FAK结合的p130^{CAS}的突变体表现为不能诱导p130^{CAS}磷酸化,也不能促进细胞的迁移。FAK特异性位点的磷酸化,尤其是Y397的磷酸化,在多种肿瘤中都有报道^[27,28]。多种肿瘤细胞中FAK的表达水平、磷酸化程度和酶活性的升高为FAK参与肿瘤的发生提供了有力的证据^[29]。

大量研究表明,FAK可以调节细胞的运动。FAK可促进细胞形态的改变,包括刺状伪足和片状伪足的形成,使细胞具有侵袭性的表型^[30,31]。此外,体内实验也表明,FAK的过表达使肿瘤细胞更易侵袭周围组织,促进迁移。瞬时转染外源性FAK进入FAK^{-/-}胚胎干细胞中可以增强细胞的迁移率。因此,肿瘤细胞中高水平的FAK促进了肿瘤细胞的迁移,使肿瘤细胞获得侵袭和迁移的潜能。

除了影响细胞形态和迁移,FAK对抑制失巢凋亡也具有重要作用^[32]。FAK的活化使细胞抵抗失巢凋亡,而降解FAK则会引起细胞凋亡。在悬浮的细胞中将CD2抗原的胞外功能区融合到全长的FAK,产生的嵌合蛋白能使Y397自身磷酸化并保留全部酪氨酸激酶的活性^[33],这种组成型激活的FAK(CD2-FAK)能保护MDCK细胞在非黏附生长状态下的生长,使其在脱离细胞外基质的作用时不再发生

失巢凋亡。

FAK缺陷的基因敲除小鼠中胚层发育广泛缺陷,在胚胎发育过程中就会死亡。另外,FAK缺陷的胚胎细胞体外的运动能力也减弱^[34]。这些研究都提示FAK在细胞生长和凋亡中发挥重要作用。

3 FAK作为肿瘤治疗的靶标

肿瘤细胞的重要生物学特点是生长不受接触抑制以及具有极强的迁移侵袭能力。FAK在多种人类肿瘤组织中高表达,且对肿瘤细胞的生物学行为具有重要的作用,这就决定了FAK是一理想的肿瘤治疗靶标。很多证据表明,FAK对肿瘤细胞生物行为的调节很大程度上依赖于激酶的活性以及与相关蛋白的相互接触。而FAK最大活性的发挥受到激酶区酪氨酸磷酸化位点的调节。因此,针对FAK的抑制作用主要着眼于激酶抑制剂的研发。

3.1 FIP200结合到FAK激酶区抑制FAK

FIP200是一个经典的胞内蛋白,Ueda等^[35]利用酵母双杂交筛选技术发现FIP200能与FAK相关激酶Pyk2相互作用。而且,FIP200被证实是FAK和Pyk2的抑制剂。它可能通过相似的机制抑制FAK和Pyk2,因为FIP200都是结合到两者的激酶催化区域。FIP200可抑制FAK,进而抑制FAK依赖的细胞伸展和迁移。FIP200是首个报道的FAK蛋白抑制剂,能直接与FAK激酶区域结合并抑制其活性。以FIP200作为借鉴合成新型小肽及其衍生物作为FAK抑制剂将是寻找抗肿瘤药物新的方向。

3.2 FRNK/FAT

FRNK是从鸡成纤维细胞中分离得到的FAK选择性剪切片段^[36],能竞争性抑制FAK向局部黏着斑的定位。由于缺少C-末端催化结构域,FRNK能破坏FAK-Src信号复合物从而抑制肿瘤的迁移^[37]。FRNK也是哺乳动物细胞内源性FAK活性调节剂,一些研究表明FRNK的表达能促进细胞凋亡,但也有报道表明FRNK并不引起凋亡增加^[2]。

FRNK也能抑制细胞的迁移和侵袭。在由v-Src转化的在NIH 3T3成纤维细胞内稳定过表达FRNK有效地抑制了细胞侵袭并减少了裸鼠实验中肿瘤转移的形成。同样,在B16-F10黑色素瘤细胞中组成性表达FRNK使肺转移灶的数量减少了50%。在另一项研究中,乳腺癌细胞中条件性表达FRNK抑制了FAK的功能。多西环素诱导FRNK的表达抑制了MTLn3乳腺癌细胞的扩展和迁移,这与局部黏着斑

形成减少和 FAK Y397 磷酸化程度下降相关。持续表达 FRNK 对乳房脂肪垫原位肿瘤生长的抑制率达到 60%。肺转移灶也因 FRNK 的表达而被完全抑制。

FAT 区域也能阻遏 FAK 信号的传递。在人恶性星形胶质细胞瘤细胞 U251MG 中过表达 FAK 可使肿瘤细胞过度增殖并促进肿瘤细胞的趋触性迁移^[38]，表达 FAT 能减弱 FAK 参与的信号转导，抑制 LN-401 胶质母细胞瘤的迁移^[39]。FAT 区域可能通过与内源性 FAK 竞争结合到局部黏着斑，以显性负调控作用抑制 FAK 活化。也有报道表明 FAT 区域足以抑制胶质母细胞瘤的侵袭以及增敏对各种凋亡刺激信号的反应^[40]。

3.3 RNAi

在 MiaPaCa-2 细胞上利用特异性针对 FAK 的 RNA 干扰技术 (siRNA) 使 FAK 蛋白的水平显著下降，可以导致细胞迁移减弱^[41]。该结果也表明 FAK 调节了细胞的迁移，抑制 FAK 对减少肿瘤细胞的侵袭具有重要的作用。

在 AU-565 乳腺癌细胞上通过 siRNA 降低 FAK 表达减慢了癌细胞跨上皮的迁移作用^[42]。与对照组 AU-565 癌细胞相比，表达了 HA 标记 FRNK 的 AU-565 细胞跨上皮的迁移能力减弱。这些结果表明，破坏 FAK 的表达 (通过 siRNA) 或破坏 FAK 向局部黏着斑的定位将延缓 AU-565 细胞跨上皮的迁移，减少因为肿瘤细胞的增加引起的内皮细胞的退缩。

我们也发现通过 siRNA 技术破坏 FAK 的表达或通过 FRNK 过量表达干扰 FAK 向整合素复合物的定位可以显著抑制 B16F10 黑色素瘤细胞在体外的迁移能力。进一步在小鼠模型中评估了 FAK siRNA 或运用 FRNK 质粒对肿瘤的治疗作用，取得较好的治疗效果，siRNA 干扰 FAK 的表达降低了小鼠肿瘤模型中瘤体的平均重量。这种在瘤内直接给予质粒 DNA 靶向调节 FAK 功能的技术将成为黑色素瘤治疗的新方法^[43]。

3.4 小分子抑制剂

目前科学家正在尝试开发酪氨酸激酶的抑制剂治疗肿瘤。最近两个研究小组合成了有效的 FAK 激酶活性抑制化合物——PF-573228、PF-562271 和 NVP-226，它们都是 ATP 的类似物。PF-573228 抑制 FAK 及其下游 paxillin 的磷酸化，最终影响细胞的迁移和黏着斑的更新，但是它们对正常细胞与肿瘤细胞的生长和凋亡作用较小。这可能提示 FAK 分子中 FERM 区域介导对细胞存活的调节。PF-562271

能有效地抑制 FAK 与 Pyk2，表现对酪氨酸激酶高度的选择性抑制。在多种肿瘤模型，如前列腺癌、胰腺癌、结肠癌、胶质母细胞瘤和 H460 肺癌中都具有较强的抑制肿瘤生长的作用，并且对血管的新生也具有一定的抑制作用。目前 PF-562271 已进入临床试验阶段，证实其具有较低的毒性和很强的肿瘤抑制作用。此外，TAE226 是经典的 ATP 竞争性酪氨酸激酶小分子抑制剂^[44]，靶向 FAK，能较强烈地抑制 FAK 的磷酸化作用及下游信号的传递。TAE226 还能抑制胰岛素受体和胰岛素样生长因子-受体^[45]。TAE226 对大约 30 种激酶有着较好的选择性。经过 TAE226 处理的胶质瘤细胞其增殖、黏附、迁移和侵袭能力显著降低；TAE226 能增加乳腺癌细胞系的凋亡；TAE226 能延长胶质瘤或卵巢肿瘤动物模型的存活时间。

4 展望

综上所述，FAK 在正常和肿瘤细胞中通过不同的信号途径发挥相同功能，对细胞的迁移具有重要作用，并且对肿瘤的发生以及转移具有重要作用，但是目前对 FAK 引起肿瘤发生和转移的机制还不是很清楚。此外，靶向 FAK 转录、激活或活性调节的小分子抑制剂尚未得到鉴定。利用天然产物筛选或通过合理的化学分析开发小分子抑制剂也是必要的。FRNK、FAT 和 FIP200 抑制 FAK 的机制为合理研发小分子抑制剂提供了有益的借鉴。文中的两种 FAK 激酶活性抑制剂是我们设计、衍生和合成更多有效和特异 FAK 抑制剂的基础。因此，FAK 应被作为抗肿瘤药物重要的生物学靶标，这有利于肿瘤的早期诊断和治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Hao H, Naomoto Y, Bao X, et al. Focal adhesion kinase as potential target for cancer therapy (Review). *Oncol Rep*, 2009, 22 (5): 973-9
- [2] van Nimwegen MJ, van de Water B. Focal adhesion kinase: a potential target in cancer therapy. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73 (5): 597-609
- [3] Lim ST, Mikolon D, Stupack DG, et al. FERM control of FAK function: implications for cancer therapy. *Cell Cycle*, 2008, 7 (15): 2306-14
- [4] Harte MT, Hildebrand JD, Burnham MR, et al. p130Cas, a substrate associated with v-Src and v-Crk, localizes to focal adhesions and binds to focal adhesion kinase. *J Biol Chem*, 1996, 271 (23): 13649-55
- [5] Liu Y, Loijens JC, Martin KH, 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. *Mol Biol Cell*, 2002, 13 (6): 2147-56
- [6] Taylor JM, Hildebrand JD, Mack CP, et al. Characterization of graf, the GTPase-activating protein for rho associated with focal adhesion kinase. Phosphorylation and possible regulation by mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem*, 1998, 273 (14): 8063-70
- [7] Brown MC, Perrotta JA, Turner CE. Identification of LIM3 as the principal determinant of paxillin focal adhesion localization and characterization of a novel motif on paxillin directing vinculin and focal adhesion kinase binding. *J Cell Biol*, 1996, 135 (4): 1109-23
- [8] Schaller MD. Paxillin: a focal adhesion-associated adaptor protein. *Oncogene*, 2001, 20 (44): 6459-72
- [9] Schaller MD, Otey CA, Hildebrand JD, et al. Focal adhesion kinase and paxillin bind to peptides mimicking β integrin cytoplasmic domains. *J Cell Biol*, 1995, 130 (5): 1181-7
- [10] Turner CE. Paxillin and focal adhesion signalling. *Nat Cell Biol*, 2000, 2 (12): E231-6
- [11] Taylor JM, Mack CP, Nolan K, et al. Selective expression of an endogenous inhibitor of FAK regulates proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *Mol Cell Biol*, 2001, 21 (5): 1565-72
- [12] Nolan K, Lacoste J, Parsons JT. Regulated expression of focal adhesion kinase-related nonkinase, the autonomously expressed C-terminal domain of focal adhesion kinase. *Mol Cell Biol*, 1999, 19 (9): 6120-9
- [13] Abbi S, Ueda H, Zheng C, et al. Regulation of focal adhesion kinase by a novel protein inhibitor FIP200. *Mol Biol Cell*, 2002, 13 (9): 3178-91
- [14] Liu E, Cote JF, Vuori K. Negative regulation of FAK signaling by SOCS proteins. *EMBO J*, 2003, 22 (19): 5036-46
- [15] Owen JD, Ruest PJ, Fry DW, et al. Induced focal adhesion kinase (FAK) expression in FAK-null cells enhances cell spreading and migration requiring both auto- and activation loop phosphorylation sites and inhibits adhesion-dependent tyrosine phosphorylation of Pyk2. *Mol Cell Biol*, 1999, 19 (7): 4806-18
- [16] Cho SY, Klemke RL. Extracellular-regulated kinase activation and CAS/Crk coupling regulate cell migration and suppress apoptosis during invasion of the extracellular matrix. *J Cell Biol*, 2000, 149 (1): 223-36
- [17] Cary LA, Guan JL. Focal adhesion kinase in integrin-mediated signaling. *Front Biosci*, 1999, 4: D102-13
- [18] Chen HC, Guan JL. Association of focal adhesion kinase with its potential substrate phosphatidylinositol 3-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91 (21): 10148-52
- [19] Chen HC, Appeddu PA, Isoda H, et al. Phosphorylation of tyrosine 397 in focal adhesion kinase is required for binding phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem*, 1996, 271 (42): 26329-34
- [20] Han DC, Guan JL. Association of focal adhesion kinase with Grb7 and its role in cell migration. *J Biol Chem*, 1999, 274 (34): 24425-30
- [21] Hecker TP, Grammer JR, Gillespie GY, et al. Focal adhesion kinase enhances signaling through the Shc/extracellular signal-regulated kinase pathway in anaplastic astrocytoma tumor biopsy samples. *Cancer Res*, 2002, 62 (9): 2699-707
- [22] Chatzizacharias NA, Kouraklis GP, Theocharis SE. Focal adhesion kinase: a promising target for anticancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 2007, 11 (10): 1315-28
- [23] 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
- [24] Zhao JH, Reiske H, Guan JL. Regulation of the cell cycle by focal adhesion kinase. *J Cell Biol*, 1998, 143 (7): 1997-2008
- [25] Yamamoto D, Sonoda Y, Hasegawa M, et al. FAK overexpression upregulates cyclin D3 and enhances cell proliferation via the PKC and PI3-kinase-Akt pathways. *Cell Signal*, 2003, 15 (6): 575-83
- [26] Almeida EA, Ilic D, Han Q, et al. Matrix survival signaling: from fibronectin via focal adhesion kinase to c-Jun NH(2)-terminal kinase. *J Cell Biol*, 2000, 149 (3): 741-54
- [27] Aronsohn MS, Brown HM, Hauptman G, et al. Expression of focal adhesion kinase and phosphorylated focal adhesion kinase in squamous cell carcinoma of the larynx. *Laryngoscope*, 2003, 113 (11): 1944-8
- [28] Moon HS, Park WI, Choi EA, et al. The expression and tyrosine phosphorylation of E-cadherin/catenin adhesion complex, and focal adhesion kinase in invasive cervical carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, 13 (5): 640-6
- [29] Withers BE, Hanks SK, Fry DW. Correlations between the expression, phosphotyrosine content and enzymatic activity of focal adhesion kinase, pp125FAK, in tumor and nontransformed cells. *Cancer Biochem Biophys*, 1996, 15 (3): 127-39
- [30] Chan KT, Cortesio CL, Huttenlocher A. FAK alters invadopodia and focal adhesion composition and dynamics to regulate breast cancer invasion. *J Cell Biol*, 2009, 185 (2): 357-70
- [31] Provenzano PP, Keely PJ. The role of focal adhesion kinase in tumor initiation and progression. *Cell Adh Migr*, 2009, 3 (4): 347-50
- [32] Frisch SM, Vuori K, Ruoslahti E, et al. Control of adhesion-dependent cell survival by focal adhesion kinase. *J Cell Biol*, 1996, 134 (3): 793-9
- [33] Chan PY, Kanner SB, Whitney G, et al. A transmembrane-anchored chimeric focal adhesion kinase is constitutively activated and phosphorylated at tyrosine residues identical to pp125FAK. *J Biol Chem*, 1994, 269 (32): 20567-74
- [34] Ilic D, Furuta Y, Kanazawa S, et al. Reduced cell motility and enhanced focal adhesion contact formation in cells from FAK-deficient mice. *Nature*, 1995, 377 (6549): 539-44
- [35] Ueda H, Abbi S, Zheng C, et al. Suppression of Pyk2 kinase and cellular activities by FIP200. *J Cell Biol*, 2000, 149 (2): 423-30
- [36] Schaller MD. The focal adhesion kinase. *J Endocrinol*, 1996, 150 (1): 1-7
- [37] Hauck CR, Hsia DA, Puente XS, et al. FRNK blocks v-Src-stimulated invasion and experimental metastases without effects on cell motility or growth. *EMBO J*, 2002, 21 (23): 6289-302
- [38] Wang D, Grammer JR, Cobbs CS, et al. p125 focal adhesion

- kinase promotes malignant astrocytoma cell proliferation *in vivo*. *J Cell Sci*, 2000, 113 Pt 23: 4221-30
- [39] Jones G, Machado J Jr, Merlo A. Loss of focal adhesion kinase (FAK) inhibits epidermal growth factor receptor-dependent migration and induces aggregation of nh(2)-terminal FAK in the nuclei of apoptotic glioblastoma cells. *Cancer Res*, 2001, 61 (13): 4978-81
- [40] Jones G, Machado J Jr, Tolnay M, et al. PTEN-independent induction of caspase-mediated cell death and reduced invasion by the focal adhesion targeting domain (FAT) in human astrocytic brain tumors which highly express focal adhesion kinase (FAK). *Cancer Res*, 2001, 61 (15): 5688-91
- [41] Huang YT, Lee LT, Lee PP, et al. Targeting of focal adhesion kinase by flavonoids and small-interfering RNAs reduces tumor cell migration ability. *Anticancer Res*, 2005, 25 (3B): 2017-25
- [42] 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
- [43] Li S, Dong W, Zong Y, et al. Polyethylenimine-complexed plasmid particles targeting focal adhesion kinase function as melanoma tumor therapeutics. *Mol Ther*, 2007, 15 (3): 515-23
- [44] Shi Q, Hjelmeland AB, Keir ST, et al. A novel low-molecular weight inhibitor of focal adhesion kinase, TAE226, inhibits glioma growth. *Mol Carcinog*, 2007, 46 (6): 488-96
- [45] Liu TJ, LaFortune T, Honda T, et al. Inhibition of both focal adhesion kinase and insulin-like growth factor-I receptor kinase suppresses glioma proliferation *in vitro* and *in vivo*. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6 (4): 1357-67