

ASAP1与FAK在肿瘤中的研究进展

范 静, 王丰梅*, 郑小影, 徐梦蝶, 冶俊玲

青海大学附属医院病理科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年3月24日; 录用日期: 2023年4月19日; 发布日期: 2023年4月26日

摘 要

肿瘤的发生机制复杂, 而肿瘤的播散更是一个多方面参与的过程, 其中细胞骨架的失调及细胞外基质的破坏、上皮间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)扮演的角色至关重要。ASAP1 (Arf糖激化因子GTP酶活化蛋白)通过定位于细胞膜内外, 调整细胞骨架, 改变细胞极性, 最终导致肿瘤转移。黏着斑激酶(Focal adhesion kinas, FAK)可以与ASAP1结合形成复合物, 参与调节细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)的成分, 影响肿瘤细胞微环境及细胞骨架重组, 从而促进肿瘤细胞的转移。本文简要回顾了两种蛋白在一些肿瘤中的表达及新进展, 希望能在肿瘤诊断及治疗上提供参考。

关键词

ASAP1, FAK, 文献综述

Research Progress of ASAP1 and FAK in Cancer

Jing Fan, Fengmei Wang*, Xiaoying Zheng, Mengdie Xu, Junling Ye

Department of Pathology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 24th, 2023; accepted: Apr. 19th, 2023; published: Apr. 26th, 2023

Abstract

The pathogenesis of tumor is complex, and the spread of tumor is a multi-faceted process, in which cytoskeletal disorders, destruction of extracellular matrix and epithelial interstitial transformation play crucial roles. ASAP1 (Arf glycoactivator GTPase activating protein) induces tumor metastasis by localizing inside and outside the cell membrane, modulating the cytoskeleton and changing cell polarity. FAK (adhesion spot kinase) can combine with ASAP1 to form a complex,

*通讯作者。

which is involved in the regulation of extracellular matrix (ECM) components, influence tumor cell microenvironment and cytoskeletal recombination, and thus promote tumor cell metastasis. In this paper, the expression of these two proteins in some tumors and their new development are reviewed, hoping to provide reference for tumor diagnosis and treatment.

Keywords

ASAP1, FAK, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

恶性肿瘤是全球居民的重要死因之一[1]。发现新的分子治疗靶点依旧是癌症治疗方面研究的主要内容。癌症的发生发展机制十分复杂,且受多种通路共同调控,由于调控机制多样,目前缺少理想的抑制药物。而肿瘤的播散是一个多步骤、多机制、多方面参与的过程,其中细胞骨架失调、细胞外基质的破坏和肿瘤细胞周围结缔组织的降解、上皮间质转化的过程至关重要。研究发现 ASAP1 可以通过调整细胞骨架,改变细胞极性,引起细胞骨架失调,最终导致肿瘤细胞迁徙。FAK 与 ASAP1 参与形成整合素粘附复合物,不止调节细胞骨架,还参与调节细胞外基质从而促进肿瘤侵袭。本文简要阐述了两种蛋白在一些肿瘤中的表达及最新进展。

2. ASAP1 结构及其表达

2.1. ASAP1 的结构

ASAP1 (Arf 糖激化因子 GTP 酶活化蛋白,也称为 ASAP1、DDEF1 或 AMAP1),编码 ArfGTP 酶激活蛋白(Arf GAP),位于与肿瘤转移和复发相关的 8 号染色体长臂(8q24)基因组位点,编码的是一种含有 SH3 结构域、锚蛋白重复序列和 PHI 结构域的 GTP 酶活化蛋白[2]。

2.2. ASAP1 的功能

ASAP1 的过表达已被证明是多种肿瘤的恶性指标。ASAP1 有助于调节细胞结构,如肌动蛋白细胞骨架重塑和局灶性粘连(Focal adhesion, FA),这些结构在肿瘤进展中具有关键功能。细胞骨架由微管、中间丝和肌动蛋白丝组成。细胞利用细胞骨架在组织内移动、极化、分裂和维持组织形态。尽管细胞骨架的动态重组在细胞周期、形态发生和细胞运动中至关重要,但这些过程在癌症中经常出错。失调的细胞骨架与肿瘤细胞转移和侵袭有关[3]。而局灶性粘连作为细胞骨架和细胞外基质之间的桥梁,在以整合素为核心的 ECM 信号传导中起主要作用,参与细胞迁移,细胞周期进程,增殖,分化,生长和修复[4]。

ASAP1 定位于几种不同的肌动蛋白结构,包括粘着斑、侵袭伪足、足小体和圆形背褶皱[5]。先前的研究发现 ASAP1 位于侵袭足,通过富含脯氨酸的序列与皮质肌动蛋白的 Src (酪氨酸蛋白激酶)同源 3 (SH3) 结构域结合,并通过其自身的 SH3 结构域与帕西林结合[6]。随后的研究证明 ASAP1 是 Arf GAP, Arf GAP 与几种肌动蛋白细胞骨架结构相关,包括局灶粘连(FA)、足小体、侵犯足、板状足、圆形背褶等。重要的 FA 蛋白包括 FAK、帕西林、他林和长春花蛋白[7]。ASAP1 通过将肌动蛋白细胞骨架连接到质膜,并作为肌动蛋白细胞骨架调节剂(FAK、Src-非受体酪氨酸蛋白激酶等)的支架枢纽来控制细胞结构。肌动蛋

白细胞骨架是细胞极性的决定因素,当被破坏时可损坏细胞与细胞之间的连接,导致上皮-间质转化,引起肿瘤侵袭[8]。Arf GAP已被证明存在于整合素粘附复合物中,整合素粘附复合物由整合素、支架蛋白和信号蛋白组成,调节细胞增殖、存活、分化和迁移。ASAP1不仅通过与非肌肉肌球蛋白2A的相互作用调节肌动蛋白细胞骨架重塑,而且在整合素回收中也很重要[9],还可以通过其N-BAR结构域直接结合肌动蛋白,从质膜传递信号来调节肌动蛋白细胞骨架[10]。

2.3. ASAP1 在肿瘤中的表达

ASAP1在结直肠癌患者中高表达,且与结直肠癌患者的无转移生存率和预后不良相关[11]。ASAP1在原发性喉鳞癌中上调,并与淋巴结转移和临床肿瘤分期相关[12]。Guo等人通过敲除ASAP1的长链非编码RNA,通过救援实验发现其通过Hedgehog信号通路改善胆管癌的进展和发展[13]。最近还在肝肿瘤的细胞质中观察到ASAP1的表达与患者的性别,高组织学分级,血管浸润有关,且与患者的不良预后有关[14]。姜娜娜证明ASAP1通过mTOR信号通路来下调甲状腺乳头状癌细胞的自噬水平,这提示ASAP1是参与甲状腺乳头状癌转移的机制之一[15]。罗琼则证明ASAP1在胃癌组织中高表达,并与临床病理因素、预后生存密切相关,发现过表达的ASAP1可明显增强胃癌细胞增殖、侵袭与迁移,减少凋亡,其具体的机制可能是通过下调血管内皮生长因子,减弱金属蛋白酶家族的活性和引起间质细胞表达物减少来实现[16]。另有研究表明ASAP1不仅参与促进胰腺癌细胞的迁移和转移,具体机制是ARF6(小GTP酶6)-ASAP1通路通过上调 β 1-整合素和PD-L1驱动癌细胞侵袭和免疫逃逸,并参与下调E-钙粘蛋白。此外,ASAP1还参与胰腺癌的纤维化过程,Kras突变在胰腺癌中很普遍。在胰腺癌中Kras的突变会导致ASAP1异常过表达,而过度表达的ASAP1与患者的低生存率密切相关[17]。ASAP1还参与肿瘤治疗过程中的耐药,在结直肠癌耐药性实验中发现,化疗后组织的ASAP1比化疗前表达上调[18]。总的来说,以上众多研究表明,ASAP1通过调节细胞骨架结构、改变细胞极性,参与调节局灶粘附从而起到促进肿瘤转移、侵袭的作用。

3. FAK 蛋白及功能

3.1. FAK 蛋白结构

粘着斑激酶(FAK)是一种非受体酪氨酸激酶,由染色体区域8q24.3上的蛋白酪氨酸激酶2(PTK2)基因编码,由一个N端FERM结构域、一个中心激酶结构域、三个富含脯氨酸的区域和一个C端FAT(粘附靶向)结构域组成,其中FAT结构域还包含Tyr925磷酸化位点,其中心激酶结构域包括ATP结合位点及Tyr576和Tyr577结合位点[19]。

3.2. FAK 的作用机制

FAK通过激酶依赖途径介导细胞运动,还通过FERM, FAT或SH结构域介导的非激酶依赖途径,与p53或ASAP1发生相互作用[20]。

FAK的活化主要受FAK二聚化、FERM结构域抑制解除、FAK磷酸化等机制调控。二聚化的过程涉及FERM结构域及c端FAT结构域,二者结合使得Y397位点的自磷酸化,产生Src家族激酶的Src同源性2(SH2)结构域结合位点,Src家族与磷酸化位点的结合,并介导FAK中心激酶结构域中的Tyr576和Tyr577磷酸化。整合素与Src家族激酶形成复合体,触发FAK酪氨酸(Tyr)397磷酸化增加,促进Src与FAK结合。研究发现Src磷酸化有助于完全激活FAK,这种活化的FAK-Src复合物有助于调节细胞运动的各种信号通路。当ECM与磷脂酰肌醇脂质(Phosphatidylinositol, PI)结合或相互作用时,FERM结构域经历构象变化,从而解除自我抑制作用[21][22]。另外发现可以直接磷酸化中心激酶区域结合位点从

而使得 FAK 活化[23]。

3.3. FAK 在肿瘤进展中的作用

3.3.1. FAK 与整合素粘附复合物

整合素粘附复合物在细胞信号传导中起主要作用,作为细胞骨架和 ECM 之间的桥梁,从而对细胞迁移以及细胞周期进程,分化,生长和修复产生影响。主要的整合素粘附复合物(Integrin Adhesion Complexes, IAC)有局灶粘连、侵袭体(鬼臼体和侵袭足)、半桥粒(Hemidesmosome, HD)和网状粘连(Reticular adhesion, RA) [24]。其中整合素可以通过与 Src 家族激酶形成复合体,触发 FAK 酪氨酸(Tyr)397 磷酸化增加,其磷酸化有助于 Src 同源性结构域(SH2)和 SH3 结合。研究发现 Src 磷酸化有助于完全激活 FAK,这种活化的 FAK-Src 复合物有助于调节细胞运动的各种信号通路[21] [22]。

3.3.2. FAK 与 EMT

EMT 已经在多种癌症中被证明是转移的关键过程。在这个过程中,上皮细胞标志物表达(角蛋白细胞和 E-钙粘、蛋白)下调,间充质细胞标志物表达(N-钙粘蛋白、波形蛋白和纤连蛋白)上调。这些标志物的变化导致相邻上皮细胞之间的粘附减少,改变了细胞外基质成份[25]。导致上皮细胞失去细胞极性,细胞骨架重组,细胞形状变化、细胞伸长和前后极性改变,实现定向迁移,最终导致肿瘤细胞转移[26]。

FAK 激活是 EMT 进展的决定性步骤[25] [27] [28]。FAK 通过协调肌动蛋白细胞骨架的变化以及激活 Rac (家族小 GTP 酶)、Rho (小 G 蛋白超家族蛋白)和 CDC42 GTP 酶(小 G 蛋白 Rho 亚家族小 GTPase 蛋白),参与细胞粘附、调节细胞极性,这些蛋白质是细胞极性中的重要调节因子[29]。FAK-Src 复合物可以降低 E-钙粘蛋白的表达,并破坏肿瘤细胞中的细胞间粘附。这表明,FAK 通过调节 E-钙粘蛋白的转录表达和细胞定位,以调节肿瘤细胞中的 EMT 和细胞运动[19]。在多种肿瘤中发现,通过激活 FAK,从而导致 EMT 的进展。比如膀胱癌中参与上皮间质转化[26],在肝癌中也发现了通过激活 FAK 来促进 EMT 的证据[30]。结直肠癌中也发现 E-钙蛋白上调时 FAK 有激活[27]。

3.3.3. FAK 的其他作用

FAK 还诱导炎症基因的表达,这些基因的产物抑制了微环境中的抗肿瘤免疫,导致肿瘤的免疫逃逸。研究表明 FAK 抑制剂可能会使 Treg (调节性 T 细胞)耗竭,并促进 CD8+细胞介导的抗肿瘤反应免疫,最终达到抑制肿瘤效果[31]。在肿瘤微环境中,FAK 可以调节新血管的形成,影响肿瘤的血供[32]。FAK 参与维持血管内皮细胞的存活、细胞骨架组织和极性,而正常的血管内皮屏障功能也需要 FAK 激酶活性。从机制上来说,FAK 以激酶活性依赖性方式促进血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2)的表达,促进肿瘤血管生成[33]。VEGF 还通过 FAK 与整合素结合,通过非激酶依赖途径调节血管通透性,具体机制是通过介导 β -连环蛋白的磷酸化,分解细胞之间的黏附链接[34]。FAK 还通过与 p53 结合降低 p53 的转录活性并抑制 p53 激活其下游基因转录, P53 在细胞凋亡和细胞死亡时起到重要抑制作用[31]。

4. ASAP1 和 FAK 的关系

如前文所述,ASAP1 和 FAK 两种蛋白均参与整合素粘附复合物的形成,而复合物的形成和不同形式的整合素粘附复合物之间的过渡涉及几个信号级联。

FAK 可以通过磷酸化酪氨酸上的帕西林来促进整合素粘附复合物的成熟。目前发现 FAK 通过以下 2 种机制改变局灶粘连的稳定性。其一是提高 Rac1 (Rac family small GTPase 1, RAC1)•GTP 水平。FAK 活性导致 p130CAS (Crk 相关底物衔接蛋白家族的成员, phospho Tyr249)的磷酸化。P130CAS 招募 Crk 和其相关的 Rac1GEF,从而导致 Rac1 的激活。另一种机制是通过促进整合素的内存作用。FAK 增强了动力蛋白向整合素粘附复合物的募集,这是整合素内存作用和随后整合素粘附复合物溶解所必需的[9] [22]。

ASAP1 是整合素回收所必需的。ASAP1 的 BAR-PH 串联被发现与非肌肉肌球蛋白 2A75 结合。有助于整合素粘附复合物的调节, 细胞扩散和细胞迁移[35]。ASAP1 通过 SH3 结构域与 FAK 相互作用, 通过富含脯氨酸的结构域与 Crk 相互作用, 从而靶向 FA。实验证明 ASAP1 敲低减少了成熟 FA 的数量, 并通过减少 NM2A (非肌球蛋白 2A) 和 F-肌动蛋白的共定位来破坏应力纤维。FA 从新生粘附中成熟需要由收缩应力纤维产生的粘附张力, 通过对结合 ASAP1 和 NM2A 之间直接相互作用的发现, 提出了一个模型, 其中粘附相关的 ASAP1 可以刺激 NM2A 活性并促进应力纤维的组装, 从而导致 FA 成熟[9]。

5. ASAP1 和 FAK 抑制剂

较近的研究发现一种新的 Luminacin D 类似物 HL142 通过抑制卵巢癌细胞中的 ASAP1 及其相互作用蛋白 FAK 发挥作用。HL142 还参与抑制 EMT, 上调上皮标志物 E-钙蛋白和细胞角蛋白-7, 并下调间充质标志物 vimentin, β -连环蛋白。HL142 还使细胞对化疗药物紫杉醇治疗的反应敏感[36]。FAK 抑制剂已经被广泛研究, 在一些晚期实体瘤中取得了良好的疗效。四种 FAK 抑制剂 GSK2256098、PF-00562271、VS-6063 和 BI 853520 在临床前研究中被证明是有效的, 目前正在研究使用 FAK 抑制剂提高疗效的治疗策略[37]。研究发现维甲酸通过控制 FAK 表达和定位从而控制乳腺癌生长及转移, 而联合使用 FAK 抑制剂会增强这些作用, 证明 FAK 抑制剂联合给药可以增加药物治疗敏感性[38]。上文提到 FAK 通过激酶依赖性途径和激酶非依赖性途径起作用。FAK 抑制剂仅抑制 FAK 激酶活性(FAK 激酶依赖性途径), 但不会阻断激酶非依赖性途径, 比如 VS6063 抑制 FAK 活性, 但不破坏 FAK 和 ASAP1 之间的相互作用, 其中 FAK 作为支架蛋白发挥作用, 即上文中提到的参与细胞骨架及上皮间质转化的作用。最新发现的抑制剂 FAK PROTAC (蛋白水解靶向嵌合分子) 阻断 FAK 激酶活性和破坏 FAK 与 ASAP1 之间的相互作用从而抑制卵巢癌细胞侵袭和转移[20]。

6. 小结与展望

肿瘤的发生及其转移、播散机制目前仍是研究热点, 发现新的分子靶点依旧是当前工作的重中之重。ASAP1 在多种肿瘤中表达上调, 与患者的不良预后有关, FAK 与肿瘤的发生、发展有关, 其机制是多样的。关于 FAK 抑制剂的临床实验研究仍在继续。ASAP1 与 FAK 在多种肿瘤中被发现过表达, 关于两者之间的关系及其具体作用机制, 尚有待进一步的研究。

基金项目

青海省科技厅应用基础研究项目(2022-ZJ-755), 青海省卫健委一般指导性课题(2020-wjzdx-46)。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Brown, M.T., Andrade, J., Radhakrishna, H., *et al.* (1998) ASAP1, a Phospholipid-Dependent Arf GTPase-Activating Protein That Associates with and Is Phosphorylated by Src. *Molecular and Cellular Biology*, **18**, 7038-7051. <https://doi.org/10.1128/MCB.18.12.7038>
- [3] Li, X. and Wang, J. (2020) Mechanical Tumor Microenvironment and Transduction: Cytoskeleton Mediates Cancer Cell Invasion and Metastasis. *International Journal of Biological Sciences*, **16**, 2014-2028. <https://doi.org/10.7150/ijbs.44943>
- [4] Petit, V. and Thiery, J.-P. (2000) Focal Adhesions: Structure and Dynamics. *Biology of the Cell*, **92**, 477-494. [https://doi.org/10.1016/S0248-4900\(00\)01101-1](https://doi.org/10.1016/S0248-4900(00)01101-1)
- [5] Liu, Y., Loijens, J.C., Martin, K.H., Karginov, A.V. and Parsons, J.T. (2002) The Association of ASAP1, an ADP Ribosylation Factor-GTPase Activating Protein, with Focal Adhesion Kinase Contributes to the Process of Focal Adhe-

- tion Assembly. *Molecular Biology of the Cell*, **13**, 2147-2156. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02-01-0018>
- [6] Hashimoto, S., Hirose, M., Hashimoto, A., *et al.* (2006) Targeting AMAP1 and Cortactin Binding Bearing an Atypical Src Homology 3/Proline Interface for Prevention of Breast Cancer Invasion and Metastasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 7036-7041. <https://doi.org/10.1073/pnas.0509166103>
- [7] Wang, K., Hu, Y.-B., Zhao, Y. and Ye, C. (2021) Long Non-Coding RNA ASAP1-IT1 Suppresses Ovarian Cancer Progression by Regulating Hippo/YAP Signaling. *International Journal of Molecular Medicine*, **47**, Article No. 44. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4877>
- [8] Royer, C. and Lu, X. (2011) Epithelial Cell Polarity: A Major Gatekeeper against Cancer? *Cell Death & Differentiation*, **18**, 1470-1477. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.60>
- [9] Vitali, T., Giraldo-Berlingeri, S., Randazzo, P.A. and Chen, P.-W. (2019) Arf GAPs: A Family of Proteins with Disparate Functions That Converge on a Common Structure, the Integrin Adhesion Complex. *Small GTPase*, **10**, 280-288.
- [10] Chen, P.-W., Billington, N., Maron, B.Y., *et al.* (2020) The BAR Domain of the Arf GTPase-Activating Protein ASAP1 Directly Binds Actin Filaments. *Journal of Biological Chemistry*, **295**, 11303-11315. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.009903>
- [11] Müller, T., Stein, U., Poletti, A., *et al.* (2010) ASAP1 Promotes Tumor Cell Motility and Invasiveness, Stimulates Metastasis Formation in Vivo, and Correlates with Poor Survival in Colorectal Cancer Patients. *Oncogene*, **29**, 2393-2403. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.6>
- [12] Li, M., Tian, L., Yao, H., *et al.* (2014) ASAP1 Mediates the Invasive Phenotype of Human Laryngeal Squamous Cell Carcinoma to Affect Survival Prognosis. *Oncology Reports*, **31**, 2676-2682. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3150>
- [13] Guo, L., Zhou, Y., Chen, Y., *et al.* (2018) LncRNA ASAP1-IT1 Positively Modulates the Development of Cholangiocarcinoma via Hedgehog Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **103**, 167-173. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.015>
- [14] Bang, S., Jee, S., Son, H., *et al.* (2022) Clinicopathological Implications of ASAP1 Expression in Hepatocellular Carcinoma. *Pathology and Oncology Research*, **28**, Article ID: 1610635. <https://doi.org/10.3389/pore.2022.1610635>
- [15] 姜娜娜. ASAP1 在甲状腺乳头状癌细胞自噬中的作用及其机制[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [16] 罗琼. ASAP1 基因对胃癌恶性生物学行为影响及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2020.
- [17] Hashimoto, A., Handa, H., Hata, S., *et al.* (2021) Inhibition of Mutant KRAS-Driven Overexpression of ARF6 and MYC by an eIF4A Inhibitor Drug Improves the Effects of Anti-PD-1 Immunotherapy for Pancreatic Cancer. *Cell Communication and Signaling*, **19**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1186/s12964-021-00733-y>
- [18] Gowrikumar, S., Primeaux, M., Pravoverov, K., *et al.* (2021) A Claudin-Based Molecular Signature Identifies High-Risk, Chemoresistant Colorectal Cancer Patients. *Cells*, **10**, Article No. 2211. <https://doi.org/10.3390/cells10092211>
- [19] Golubovskaya, VM. (2014) Targeting FAK in Human Cancer: From Finding to First Clinical Trials. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **19**, 687-706. <https://doi.org/10.2741/4236>
- [20] Huo, X., Zhang, W., Zhao, G., *et al.* (2022) FAK PROTAC Inhibits Ovarian Tumor Growth and Metastasis by Disrupting Kinase Dependent and Independent Pathways. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 851065. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.851065>
- [21] Zhang, Z., Li, J., Jiao, S., Han, G., Zhu, J. and Liu, T. (2022) Functional and Clinical Characteristics of Focal Adhesion Kinases in Cancer Progression. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article 1040311. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1040311>
- [22] Chuang, H.-H., Zhen, Y.-Y., Tsai, Y.-C., Chuang, C.-H., Hsiao, M., Huang, M.-S. and Yang, C.-J. (2022) FAK in Cancer: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 1726. <https://doi.org/10.3390/ijms23031726>
- [23] Plaza-Menacho, I., Morandi, A., Mologni, L., Boender, P., Gambacorti-Passerini, C., Magee, A.I., Hofstra, R.M., Knowles, P., McDonald, N.Q. and Isacke, C.M. (2011) Focal Adhesion Kinase (FAK) Binds RET Kinase via Its FERM Domain, Priming a Direct and Reciprocal RET-FAK Transactivation Mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 17292-17302. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.168500>
- [24] Mishra, Y.G. and Manavathi, B. (2021) Focal Adhesion Dynamics in Cellular Function and Disease. *Cellular Signaling*, **85**, Article ID: 110046. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110046>
- [25] Ma, J., Huang, W., Zhu, C., *et al.* (2021) MiR-423-3p Activates FAK Signaling Pathway to Drive EMT Process and Tumor Growth in Lung Adenocarcinoma through Targeting CYBRD1. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **35**, e24044. <https://doi.org/10.1002/jcla.24044>
- [26] Banyard, J. and Bielenberg, D.R. (2015) The Role of EMT and MET in Cancer Dissemination. *Connective Tissue Research*, **56**, 403-413. <https://doi.org/10.3109/03008207.2015.1060970>

- [27] Lamouille, S., Xu, J. and Derynck, R. (2014) Molecular Mechanisms of Epithelial-Mesenchymal Transition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **15**, 178-196. <https://doi.org/10.1038/nrm3758>
- [28] Huang, K., Gao, N., Bian, D., *et al.* (2020) Correlation between FAK and EGF-Induced EMT in Colorectal Cancer Cells. *Journal of Oncology*, **2020**, Article ID: 5428920. <https://doi.org/10.1155/2020/5428920>
- [29] Wang, N. and Chang, L.-L. (2020) Maspin Suppresses Cell Invasion and Migration in Gastric Cancer through Inhibiting EMT and Angiogenesis via ITGB1/FAK pathway. *Human Cell*, **33**, 663-675. <https://doi.org/10.1007/s13577-020-00345-7>
- [30] Peng, Y.-S., Syu, J.-P., Wang, S.-D., Pan, P.-C. and Kung, H.-N. (2020) BSA-Bounded *p*-Cresyl Sulfate Potentiates the Malignancy of Bladder Carcinoma by Triggering Cell Migration and EMT through the ROS/Src/FAK Signaling Pathway. *Cell Biology and Toxicology*, **36**, 287-300. <https://doi.org/10.1007/s10565-019-09509-0>
- [31] Zhou, J., Yi, Q. and Tang, L. (2019) The Roles of Nuclear Focal Adhesion Kinase (FAK) on Cancer: A Focused Review. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 250. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1265-1>
- [32] Li, H., Gao, Y. and Ren, C. (2021) Focal Adhesion Kinase Inhibitor BI 853520 Inhibits Cell Proliferation, Migration and EMT Process through PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Ovarian Cancer. *Discover Oncology*, **12**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1007/s12672-021-00425-6>
- [33] Shiau, J.-P., Wu, C.-C., Chang, S.-J., Pan, M.-R., Liu, W., Ou-Yang, F., Chen, F.-M., Hou, M.-F., Shih, S.-L. and Luo, C.-W. (2021) FAK Regulates VEGFR2 Expression and Promotes Angiogenesis in Triple-Negative Breast Cancer. *Biomedicines*, **9**, Article No. 1789. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121789>
- [34] Chen, X.L., Nam, J.O., Jean, C., Lawson, C., Walsh, C.T., Goka, E., Lim, S.-T., Tomar, A., Tancioni, I., Uryu, S., Guan, J.-L., Acevedo, L.M., Weis, S.M., Cheresch, D.A. and Schlaepfer, D.D. (2012) VEGF-Induced Vascular Permeability Is Mediated by FAK. *Developmental Cell*, **22**, 146-157. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.11.002>
- [35] Paul, R., Luo, M., Mo, X., Lu, J., Yeo, S.K. and Guan, J.L. (2020) FAK Activates AKT-mTOR Signaling to Promote the Growth and Progression of MMTV-Wnt1-Driven Basal-Like Mammary Tumors. *Breast Cancer Research*, **22**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01298-3>
- [36] Tanna, C.E., Goss, L.B., Ludwig, C.G. and Chen, P.-W. (2019) Arf GAPs as Regulators of the Actin Cytoskeleton—An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 442. <https://doi.org/10.3390/ijms20020442>
- Wang, B., Li, H., Zhao, X., *et al.* (2021) A Luminacin D Analog HL142 Inhibits Ovarian Tumor Growth and Metastasis by Reversing EMT and Attenuating the TGF β and FAK Pathways. *Journal of Cancer*, **12**, 5654-5663. <https://doi.org/10.7150/jca.61066>
- [37] Mohanty, A., Pharaon, R.R., Nam, A., *et al.* (2020) FAK-Targeted and Combination Therapies for the Treatment of Cancer: An Overview of Phase I and II Clinical Trials. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **29**, 399-409. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1740680>
- [38] Castro-Guijarro, A.C., Vanderhoeven, F., Mondaca, J.M., *et al.* (2022) Combination Treatment of Retinoic Acid plus Focal Adhesion Kinase Inhibitor Prevents Tumor Growth and Breast Cancer Cell Metastasis. *Cells*, **11**, Article No. 2988. <https://doi.org/10.3390/cells11192988>