

黏着斑激酶在胰腺癌迁移和侵袭中的作用

The role of focal adhesion kinase in migration and invasion of pancreatic cancer

李思宇¹, 龚 军^{1,2,Δ}

LI Si-yu, GONG Jun

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)肝胆胰外科, 四川 成都 610072

【摘要】 胰腺癌是恶性程度极高的消化道肿瘤, 具有高度侵袭性和远处转移的倾向。致密的结缔组织和纤维化基质是胰腺癌的病理学特征。在胰腺癌细胞中黏着斑激酶过度激活、高度表达, 有利于结缔组织增生性免疫抑制反应发展, 促进基质重塑并诱导组织僵硬, 从而加速癌细胞增殖、存活和化学抵抗。针对黏着斑激酶的抗纤维化治疗提供多种益处, 包括抑制原发性肿瘤生长和癌症转移, 改善对化疗和其他常见治疗方式的反应, 使用联合治疗可进一步延长患者的生存期。此外, lncRNA 可能与黏着斑激酶相关, 通过调节细胞功能参与胰腺癌发病机理和进展。本文旨在通过综合最新的研究进展, 概述黏着斑激酶在胰腺癌迁移和侵袭中的作用, 并提出未来可能的研究方向。

【关键词】 胰腺癌; 黏着斑激酶; 迁移; 侵袭; 长链非编码 RNA

【中图分类号】 R735.9

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2026)01-0212-04

胰腺癌(pancreatic carcinoma, PC)是恶性程度极高的消化道肿瘤, 具有高度侵袭性和远处转移的倾向, 大多数 PC 患者在确诊时已是晚期, 只有约 15%~20% 的患者有手术切除的机会^[1]。尽管成像技术、手术技术以及其他治疗方法取得长足进步, 但 PC 5 年生存率仅为 6%~8%^[2], 化疗和放疗等治疗方式对生存率没有显著影响, 这可能与 PC 治疗过程中患者产生耐药性有关。

PC 中最常见的类型是胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC), 占有病例的 96% 以上^[3]。致密的结缔组织增生和纤维化基质是 PDAC 的病理学特征, 调节疾病进展、转移和对治疗的反应^[4]。PDAC 的启动和进展伴随着纤维化反应的增强, 这涉及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的广泛沉积和重塑^[5], 其中癌细胞被固定在致密的 ECM 沉积物中。ECM 提供化学和机械线索, 有利于癌细胞侵袭, 并构成药物递送的物理屏障。尽管基质对 PDAC 进展有显著影响, 但一些研究^[6]表明, 基质也可以抑制 PDAC, 基质的完全消融伴随着疾病进展和转移能力增强。最近的研究^[7]表明, 通过靶向基质的促肿瘤功能, 可以提高化疗和免疫治疗疗效。因此, 在 PC 发生发展过程中了解基质的变化以及潜在的调控机制对改善患者的预后尤为重要^[8]。

黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)是一种非受体型蛋白酪氨酸激酶^[9], 参与多条细胞信号通路, 是胞内外信号转导中枢, 在细胞存活、增殖、运动、迁移和侵袭中起着重要作用。在健康细胞

中, FAK 低表达, 主要抑制细胞凋亡。在肿瘤细胞^[10]中, FAK 高度表达以及过度激活^[11], 调节癌细胞的行为, 如黏附、扩散、迁移、侵袭、转移和凋亡, 促进恶性肿瘤更具侵袭性和转移性^[12]。FAK 过度表达, 其潜在机制可能是 FAK 基因扩增或者肿瘤相关转录因子上调^[13], FAK 活性增加可能是由于 FAK 上的 Y397 磷酸化增强^[14]。FAK 的激活可能导致下游 Ras/ERK 信号通路的激活, 已知该通路可促进 PDAC 细胞黏附和侵袭^[15]。此外, 在 PDAC 中, FAK 的表达与肿瘤大小和分期之间存在着显著的统计学相关性^[16]。

1 FAK 参与 PC 发病和进展

近年来, FAK 在 PC 发生发展中的作用得到探索, 越来越多的证据表明 FAK 参与 PC 发病和进展。上皮-间充质转化(EMT)有助于肿瘤的发生和发展, 特别是促进肿瘤侵袭和转移。去泛素化蛋白酶 22(ubiquitin-specific protease 22, USP22)作为新发现的泛素水解酶家族成员, 通过 PC 细胞中的 FAK 途径促进上皮-间充质转化^[17], 为 PC 的靶向治疗提供新的方法。黏蛋白 4(mucin 4, MUC4)是一种 I 型膜结合黏蛋白, 在胰腺癌中差异表达, 在 PC 进展和转移中发挥关键作用, 其中 MUC4/X 通过整合素-β1/FAK/ERK 信号通路促进 PC 发生^[18], 黏蛋白 16 通过 FAK 介导的信号传导机制促进 PDAC 转移^[19]。应激诱导磷酸蛋白 1(stress-induced phosphoprotein 1, STIP1)的过度表达在各种恶性肿瘤中被记录, 包括卵巢癌、胆管细胞癌、肾癌和胃癌等^[20], Jing 等^[21]通过靶向 STIP1 介导的 FAK/AKT/MMP 信号轴治疗 PC 患者, 为 PC 的治疗提供新的方法。在 PC 患者中, 髓系细胞触发受体 2 上调常常预测较短的生存期, 其机制可能是 TRIM2 通过

【基金项目】 四川省科技厅科研基金资助项目(编号: 2022YFS0224)

Δ 通讯作者

ROS 相关的 NRF2/ITGB7/FAK 轴加速胰腺癌进展^[22]。组织激肽释放酶家族是一种丝氨酸蛋白酶,其中 KLK10 通过 EMT 和 FAK/SRC/ERK 轴促进 PDAC 转移^[23]。桥粒芯糖蛋白具有连接邻近细胞的能力,通过激活 Src-FAK 信号传导促进 PDAC 的致瘤性^[24]。除此之外,右开阅读框激酶 3 与 PDAC 细胞中的 FAK 相互作用,通过稳定 FAK 蛋白表达来增强 PDAC 细胞侵袭和转移^[25]。葡萄糖调节蛋白通过 FAK 和 JNK 促进胰腺癌细胞侵袭^[26]。肿瘤坏死因子超家族成员 9 可能通过 Src/FAK/p-Akt/IL-1 β 信号诱导巨噬细胞的 M2 极化,从而促进 PC 细胞迁移^[27]。

2 针对 FAK 的 PC 治疗

近年来,针对肿瘤微环境的抗纤维化治疗大大提高纤维化癌症类型患者的存活率^[28]。抗纤维化疗法可以提供多种益处,包括抑制原发性肿瘤生长和癌症转移,改善对化疗以及其他常见治疗方式的反应,使用联合疗法进一步延长患者的生存期。研究表明^[29],对基质的短暂或短期操作可以剥夺癌细胞的支持生态位,同时将耐药性和毒性降至最低。作为 ECM 和细胞之间串扰处的机械传感器,FAK 成为打破 ECM 与癌细胞之间相互作用的有力治疗靶点。越来越多研究表明,FAK 过度表达与较差的临床预后相关联^[30],这些结果刺激了 FAK 抑制剂 (FAK inhibitors, FAKi) 的开发,从而抑制纤连蛋白上 PDAC 细胞的黏附和增殖^[31]。胰腺癌中 FAK 的药理学抑制也受到关注,无论是单独使用还是与其他疗法(包括化疗和免疫疗法)联合使用。

2.1 单独抑制 FAK 目前已有研究表明,单独使用 FAKi 可以有效抑制 PDAC 的迁移和侵袭。小分子 FAK 激酶抑制剂 GSK2256098 可抑制 PDAC 细胞的生长和存活^[32],FAK 激酶抑制剂 PF573228 和死亡受体 5 激动剂 lexatumumab 协同诱导胰腺癌细胞凋亡^[33]。越来越多的研究发现,干扰 FAK 相关信号通路也能抑制 PDAC 增殖、迁移和侵袭。神经纤维蛋白-2 (neuronilin-2, NRP-2) 是一种多功能跨膜非酪氨酸激酶糖蛋白,通过阻断 NRP-2 与整合素 β 1 之间的相互作用,抑制 FAK/Erk/HIF-1 α /VEGF 信号传导,从而靶向治疗 PDAC^[34]。2-甲氧基-4-乙炔基苯酚 (2M4VP) 是酚类物质中的一员,具有抗炎特性并引起细胞周期停滞,通过阻断 FAK 和 AKT 信号传导来减弱人 PC 细胞迁移^[35],使其成为治疗 PC 的候选药物。Kang 等^[36] 研究表明,aRVS 能够抑制 PC 细胞中 Janus 激酶/信号转导器和转录途径的激活因子,并降低黏蛋白 4 的蛋白表达。此外,它也能抑制 FAK 和 Src 信号的活化,降低基质金属蛋

白酶 9 的表达,减少 PC 细胞迁移和侵袭。Dao 等^[37] 研究发现,PH11 通过抑制 FAK 和磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K)/AKT 途径下调 c-FLIP 来恢复 PANC-1 细胞中的 TRAIL 凋亡途径。

2.2 联合化学治疗 PC 致密的纤维化基质能够促进癌症扩散并且降低标准化疗的疗效^[38]。靶向纤维化基质有望提高总生存期。研究发现^[39],PDAC 小鼠模型中内皮 FAK 缺失不会影响原发性肿瘤生长,但可显著降低肝转移负荷,并改善对吉西他滨单药治疗的反应,该研究还发现吉西他滨治疗后 PDAC 患者内皮 FAK 水平降低与生存率增加和复发可能性降低相关。Roy-Luzarraga 等^[39] 研究也发现,抑制 FAK 表达可减少吉西他滨治疗后 PDAC 转移。干扰 FAK 相关信号通路也有助于其他化疗药物发挥细胞毒性作用,从而抑制 PDAC 增殖、迁移和侵袭。例如,多西环素可通过 PAR1/FAK/PI3K/AKT 通路抑制 PC,并且增强 5-FU 的治疗效果^[40]。OXA-11 是体外和体内 FAK 磷酸化的有效选择性抑制剂,可减缓肿瘤生长,增强顺铂的抗肿瘤作用,并且当与 VEGFR-2 阻断剂组合时,可以抑制 RIP-Tag2 小鼠模型胰腺神经内分泌肿瘤转移^[41]。

2.3 联合放射治疗 PDAC 是一种致命的恶性肿瘤,在很大程度上是由于它对包括放疗在内的常规疗法耐药。尽管放疗可发挥适度的抗肿瘤反应,但它也被证明可以促进免疫抑制性肿瘤微环境^[42]。Osipov 等^[43] 研究发现,抑制 FAK 可促进 CD8⁺T 细胞浸润,从而增强 PC 放射治疗的抗肿瘤反应。此外,FAK 抑制剂 VS-4718 在 PC 的多细胞 2D 和 3D 模型中具有放射增敏作用^[44]。

2.4 联合免疫治疗 免疫疗法(包括免疫检查点抑制剂)在胰腺癌的治疗上疗效欠佳^[45]。例如,抗 CTLA-4 或抗 PD-1 单药治疗 PDAC 患者无效,这可能是由于密集的 ECM 阻断药物递送^[46]。Jiang 等^[7] 确定 FAK 在调节纤维化和免疫抑制性胰腺肿瘤生态位组成中的关键作用,发现抑制 FAK 可以大大降低 PDAC 微环境的有害特征。FAKi 与吉西他滨和免疫检查点疗法联合使用,促进 PDAC 小鼠模型长期肿瘤淤滞,显著延缓胰腺肿瘤进展,延长生存期。这项研究将进一步支持 FAKi 与免疫疗法联合使用。

3 lncRNA 通过 FAK 促进 PC 的迁移和侵袭

长链非编码 RNA (lncRNA) 由 > 200 个核苷酸组成,具有有限的蛋白质编码潜能。近十年来,许多研究^[47] 表明,lncRNAs 在肿瘤发生发展中发挥着重要作用,如细胞凋亡、癌变、肿瘤侵袭、转移和血管生成。lncRNAs 可以充当 ceRNAs 调节靶基因表

达^[48],从而调节细胞功能,参与癌症发病和进展^[49]。由 lncRNA-miRNA-mRNA 构成的 ceRNA 网络在 PC 进展中发挥重要调节功能,其中 lncRNA 作为 ceRNA 网络的重要成员,广泛参与 PC 的发生^[50]。越来越多研究表明,LncRNA 可通过黏着斑信号通路促进 PC 的迁移和侵袭。Li 等^[51]研究发现,长非编码 RNA DUXAP8 通过 miR-448/WTAP/Fak 信号传导轴途径促进 PC 细胞迁移和侵袭。Gong 等^[52]研究发现,UCA1-miR-107-ITGA2 调控网络可通过黏着斑途径促进 PC 的迁移和侵袭。Shi 等^[53]研究表明,Linc01060 通过调节黏着蛋白表达在抑制 PC 进展中发挥关键作用。

4 小结

近年来,研究集中在胰腺癌恶性生物学行为背后的分子机制,其中黏着斑信号通路备受关注。FAK 几乎存在于所有肿瘤组织中,并且在 PDAC 中 FAK 高度表达、过度激活,驱动纤维化和免疫抑制微环境发展,从而促进 PC 进展^[4]。虽然针对 PC 的抗纤维化疗法,如 FAK 抑制剂,为 PC 治疗提供新的临床机会,但如何将它们与其他治疗相结合从而最大限度地提高治疗效果仍不清楚。

随着以二代测序为代表的高通量测序技术快速发展,lncRNA 的研究热度一直居高不下,多种血浆或血清 lncRNAs 被证明是人体体液中潜在的肿瘤标志物。通过检测血浆或血清中循环 RNA 的差异表达来诊断疾病,成为非侵入性诊断应用领域的新技术^[54]。除此之外,lncRNA-miRNA-mRNA 共表达网络是一种基于多 mRNAs 的分类器,可以确定新的预后标记物,预测 PC 患者的生存,为未来分子生物学研究的参考。此外,lncRNA 可能与黏着斑激酶相关,通过调节细胞功能参与胰腺癌发病和进展,但具体机制目前仍不清楚,这需要深入探索其分子机制,以提供 PC 治疗的新进展。

【参考文献】

- [1] Chen P, Wan D, Zheng D, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes the tumorigenesis in pancreatic cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 1220-1226.
- [2] Jemal A, Center M M, Ward E. The convergence of lung cancer rates between blacks and whites under the age of 40, United States [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(12): 3349-3352.
- [3] Sarantis P, Koustas E, Papadimitropoulou A, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Treatment hurdles, tumor microenvironment and immunotherapy [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12(2): 173-181.
- [4] Murphy KJ, Zhu J, Trpcski M, et al. Focal adhesion kinase priming in pancreatic cancer, altering biomechanics to improve chemotherapy [J]. *Biochem Soc Trans*, 2022, 50(4): 1129-1141.
- [5] Cox TR. The matrix in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(4): 217-238.
- [6] Jiang H, Torphy R J, Steiger K, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma progression is restrained by stromal matrix [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(9): 4704-4709.
- [7] Jiang H, Hegde S, Knolhoff B L, et al. Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy [J]. *Nat Med*, 2016, 22(8): 851-860.
- [8] Yao F, Wang Q, Wu Q. The prognostic value and mechanisms of lncRNA UCA1 in human cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 7685-7696.
- [9] Wörthmüller J, Rüttig C. The crosstalk between FAK and Wnt signaling pathways in cancer and its therapeutic implication [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9107.
- [10] Furuyama K, Doi R, Mori T, et al. Clinical significance of focal adhesion kinase in resectable pancreatic cancer [J]. *World J Surg*, 2006, 30(2): 219-226.
- [11] Kurenova E, Xu L H, Yang X, et al. Focal adhesion kinase suppresses apoptosis by binding to the death domain of receptor-interacting protein [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(10): 4361-4371.
- [12] Ucar DA, Dang LH, Hochwald SN. Focal adhesion kinase signaling and function in pancreatic cancer [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2011, 3(2): 750-756.
- [13] Cance WG, Golubovskaya VM. Focal adhesion kinase versus p53: apoptosis or survival? [J]. *Sci Signal*, 2008, 1(20): 22.
- [14] Li S, Hua ZC. FAK expression regulation and therapeutic potential [J]. *Adv Cancer Res*, 2008, 101: 45-61.
- [15] Sawai H, Okada Y, Funahashi H, et al. Activation of focal adhesion kinase enhances the adhesion and invasion of pancreatic cancer cells via extracellular signal-regulated kinase-1/2 signaling pathway activation [J]. *Mol Cancer*, 2005, 4: 37.
- [16] Chatzizacharias NA, Giaginis C, Zizi-Serbetzoglou D, et al. Evaluation of the clinical significance of focal adhesion kinase and SRC expression in human pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Pancreas*, 2010, 39(6): 930-936.
- [17] Ning Z, Wang A, Liang J, et al. USP22 promotes epithelial-mesenchymal transition via the FAK pathway in pancreatic cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(4): 1451-1458.
- [18] Jahan R, Macha MA, Rachagani S, et al. Axed MUC4 (MUC4/X) aggravates pancreatic malignant phenotype by activating integrin-β1/FAK/ERK pathway [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(8): 2538-2549.
- [19] Muniyan S, Haridas D, Chugh S, et al. MUC16 contributes to the metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma through focal adhesion mediated signaling mechanism [J]. *Genes Cancer*, 2016, 7(3-4): 110-124.
- [20] Wang TH, Tsai CL, Chao A, et al. A novel fragment in stress-induced phosphoprotein 1 (STIP1) with inhibitory effects on cancer cells [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(15_suppl): e13594-e13594.
- [21] Jing Y, Liang W, Liu J, et al. Stress-induced phosphoprotein 1 promotes pancreatic cancer progression through activation of the FAK/AKT/MMP signaling axis [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(11): 152564.
- [22] Sun Q, Ye Z, Qin Y, et al. Oncogenic function of TRIM2 in pancreatic cancer by activating ROS-related NRF2/ITGB7/FAK axis [J]. *Oncol*