

本文引用:徐筱雅,刘尚明,张爱霞.微管靶向药物抗肿瘤侵袭转移潜力研究进展[J].新乡医学院学报,2023,40(2):196-200. DOI:10.7683/xyxyxb.2023.02.019.

【综述】

微管靶向药物抗肿瘤侵袭转移潜力研究进展

徐筱雅, 刘尚明, 张爱霞

(南京医科大学药学院,江苏 南京 211166)

摘要: 恶性肿瘤是一类严重危害人们生命和健康的重大疾病。目前,传统的抗肿瘤治疗在靶向性杀伤原发肿瘤细胞上展现出一定的优势,但针对肿瘤转移这一亟待解决的难题仍未有明显突破,因此,探索新型抗肿瘤转移药物对改善肿瘤的治疗效果具有重要意义。微管在真核细胞有丝分裂、信号转导、细胞器运输、细胞运动等多种生理过程中的重要作用,使其成为抗肿瘤药物的重要研究靶点。新近的研究证明,一些微管靶向药物(MTAs)不仅对肿瘤细胞具有抑制增殖、诱导凋亡的作用,还能在亚致死剂量下显著抑制肿瘤细胞的迁移与侵袭,这为解决此类药物的剂量限制性毒性提供了可能,从而使其更加有效地发挥抗肿瘤作用。本文就 MTAs 在抗肿瘤侵袭转移中的作用及相关机制的研究进展进行综述,旨在为开发 MTAs 在临床抗肿瘤治疗中新的应用潜能提供新思路。

关键词: 微管靶向药物;肿瘤;侵袭;转移;信号通路

中图分类号: R73 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2023)02-0196-05

Research progress on the potential of microtubule targeting agents in anti-tumor invasion and metastasis

XU Xiaoya, LIU Shangming, ZHANG Aixia

(School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu Province, China)

Abstract: Malignant tumor is a kind of serious disease that seriously endangers people's life and health. At present, the traditional anti-tumor therapy has shown some advantages in targeted killing of primary tumor cells, but there is still no obvious breakthrough in tumor metastasis. Therefore, it is of great significance to explore new anti-tumor metastasis drugs for improving the therapeutic effect of tumors. Microtubule has gradually become an important research target of antitumor drugs due to its important role in many physiological processes, such as eukaryotic mitosis, signal transduction, organelle transport, cell movement, and so on. Recent studies have proved that some microtubule targeting agents (MTAs) can not only inhibit the proliferation and induce apoptosis of tumor cells, but also significantly inhibit the migration and invasion of tumor cells at a sublethal dose, this provides a possibility to avoid the dose limiting toxicity of such drugs, so that they can play a more effective anti-tumor role. This paper reviews the research progress of effect and related mechanism of MTAs in anti-metastasis, in order to provide new ideas for developing new application potential of MTAs in clinical anti-tumor therapy.

Key words: microtubule targeting agents; tumor; invasion; metastasis; signal pathway

肿瘤的远处转移和复发是导致恶性肿瘤患者预后不良和死亡的主要原因^[1]。虽然传统的放化疗和分子靶向治疗在控制原发肿瘤方面已取得很大进展,但仍有超过90%的恶性肿瘤患者死于肿瘤细胞的转移扩散,因此,肿瘤的侵袭和转移是目前肿瘤治疗面临的一大难题,寻找高效低毒的抗肿瘤转移药物对于提高恶性肿瘤的治疗效果、改善患者的预后

具有重要意义。微管靶向药物(microtubule targeting agents, MTAs)又称微管结合剂、微管干扰剂,是一类特异性作用于微管蛋白,干扰肿瘤细胞有丝分裂,造成细胞周期停滞,从而诱导细胞凋亡的常用化学治疗药物^[2]。由于MTAs存在剂量限制性毒性和耐药性等问题,限制了其疗效的发挥和更广泛的临床应用。近年研究发现,MTAs在亚致死剂量下即可有效抑制肿瘤细胞的运动能力^[3-4],在抗肿瘤转移中起着重要的作用,这为避免其剂量限制性毒性作用提供了新的思路。因此,探究MTAs抗肿瘤转移的作用及其机制,对于药物的充分开发利用具有重要意义。本文就MTAs的分类、作用机制及其在抗肿瘤

DOI: 10.7683/xyxyxb.2023.02.019

收稿日期:2022-03-11

作者简介:徐筱雅(1996-),女,山东金乡人,硕士研究生在读,研究方向:肿瘤药理学。

通信作者:张爱霞(1967-),女,江苏南京人,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:肿瘤药理学;E-mail: aixia.zhang@njmu.edu.cn。

转移中的研究进展进行综述,以期MTAs在抗肿瘤治疗中发挥更大的作用提供参考。

1 MTAs 的分类

MTAs 主要通过与微管蛋白上不同的结合位点相互作用,促进或抑制微管蛋白的聚合,干扰细胞有丝分裂进程,造成细胞周期阻滞,从而诱导肿瘤细胞凋亡。目前研究显示,在微管蛋白上有7个MTAs的结合位点,分别为秋水仙碱位点、长春花碱位点、紫杉烷位点、美登素位点、Peloruside/Laulimalide位点、Pironetin位点以及Gatorbulin位点^[5]。

根据MTAs作用机制的不同,可将其分为微管稳定剂(microtubule stabilizer agents, MSAs)和微管失稳剂(microtubule destabilizer agents, MDAs)^[6]。MSAs主要结合在紫杉烷位点和Peloruside/Laulimalide位点上,起到促进微管蛋白聚合和稳定微管以防止解聚的作用。紫杉烷位点位于微管管腔一侧的 β -微管蛋白上,与该位点结合的药物有紫杉醇、埃博霉素、多西他赛、卡巴他赛等^[7]。Peloruside/Laulimalide位点位于微管外表面的 β -微管蛋白中,目前还未有与之相关的药物进入临床研究。MDAs的作用位点为长春花碱位点、秋水仙碱位点、美登素位点、Pironetin位点或Gatorbulin位点^[8],起着解聚现有的微管或阻止微管蛋白异二聚体形成的作用。长春花碱位点位于纵向排列的2个 α/β 微管蛋白二聚体之间的界面,与该位点结合的药物主要有长春新碱、长春花碱、长春瑞滨、淫羊藿苷等^[9]。秋水仙碱位点位于 α/β 微管蛋白二聚体内部的 β -微管蛋白一侧,与该位点结合的药物主要有秋水仙碱、康普瑞汀、诺考达唑等^[10]。美登素位点位于微管中 β -微管蛋白的顶面,与该位点结合的药物主要有美坦辛、PM060184和根霉毒素等。Pironetin位点位于2个微管蛋白二聚体之间的 α -微管蛋白中,是目前在微管中唯一仅位于 α -微管蛋白上的位点。Gatorbulin是最新报道的第7个结合位点,位于 α/β 微管蛋白二聚体之间的秋水仙碱位点附近,与该位点结合的药物有Gatorbulin-1^[5]。

作用于紫杉烷位点或长春花碱位点的MTAs的抗肿瘤效果最为确切,临床应用也最为广泛^[11-12]。目前,FDA批准的所有应用于肿瘤治疗的MTAs均作用在这2个位点上,作用于其他位点的MTAs大多处于临床前或更早期的研究阶段。

2 MTAs 的抗肿瘤作用机制

微管是一种细丝状高度动态的细胞骨架蛋白,

参与细胞基本功能的调节,如维持细胞结构、有丝分裂、细胞信号转导、细胞器和大分子的运动以及细胞内运输等^[13]。破坏微管、干扰微管动力学能导致细胞周期停滞,诱导细胞凋亡,破坏肿瘤血管系统,并能抑制细胞的运动能力。

MTAs抗肿瘤作用的发挥主要是基于其干扰细胞有丝分裂、阻滞细胞周期进程的作用。其中,MDAs能阻止微管蛋白聚合,促进微管解聚,而且这种作用呈现出浓度依赖性。在低浓度时,MDAs结合在微管末端,阻止微管蛋白的进一步延长,使微管保持在暂停状态;而在高浓度时,MDAs能破坏微管网络结构,促进微管解聚^[14]。MSAs阻止微管解聚并促进其聚合,形成稳定性更强但功能性更差的细丝状结构^[15]。研究显示,MSAs的抗微管活性也与其作用浓度相关,低浓度MSAs使有丝分裂纺锤体更加稳定,而高浓度MSAs可进一步促进微管聚合^[16]。MDAs和MSAs均能干扰微管动力学,使细胞周期阻滞,进一步诱导细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用^[17-18],达到“殊途同归”的效果。

此外,MTAs还能通过破坏肿瘤血管发挥抗肿瘤作用^[19-20]。具有抗血管生成作用的MTAs也被称为血管干扰剂,它们通常与微管蛋白上的秋水仙碱位点结合,如康普瑞汀通过破坏血管,切断肿瘤组织氧和营养物质的供给,使其发生缺血性坏死,对结肠癌、乳腺癌、肺癌、人类恶性B淋巴瘤等多种恶性肿瘤均有抑制作用^[21-22]。此外,一种新型微管抑制剂C118P在肝细胞癌中展现出抗血管生成和促进血管破坏的潜力^[23]。因此,抗血管生成作用也推动了MTAs在抗肿瘤领域的相关研究进展。

近年来,MTAs抗肿瘤侵袭转移的能力也逐渐被发现。肿瘤转移是指恶性肿瘤细胞从原发部位经血管、淋巴道或体腔等多种途径进入全身循环,并到达其他部位定植并继续生长为转移灶的过程。转移的发生往往是恶性肿瘤治疗失败和患者死亡的主要原因^[24]。抗肿瘤转移治疗的主要目的是阻止原发肿瘤的扩散,而不考虑原发肿瘤的质量缩小或生长抑制。在肿瘤转移的过程中,维持细胞运动、改变细胞形态、促进细胞迁移等关键步骤都需要微管所形成的细胞骨架的参与^[25]。因此,理论上MTAs也具有抗肿瘤转移的潜力。近年来的相关研究证明,紫杉醇、长春瑞滨、艾瑞布林等MTAs能通过多种信号通路抑制肿瘤细胞的迁移与侵袭,而且这种作用在亚致死剂量下就能得到有效发挥^[4]。此外,一些新型靶向微管蛋白的化合物如纺锤体极点构成蛋白25、生物活性轻链肽C36L1、血管抑素结合蛋白

P130等,也展现出一定的抗肿瘤转移潜力^[26-28]。以上研究对于充分开发 MTAs 的抗肿瘤潜力具有重要意义,但其具体的相关作用机制仍有待进一步阐明。

3 MTAs 抗肿瘤转移的相关机制

3.1 逆转上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程 EMT 是指上皮细胞通过特定的程序转化为具有间质表型细胞的过程。通过 EMT 过程,细胞间连接和基底极性丧失,使得上皮细胞获得间充质表型,从而具有迁移和侵袭的能力^[29]。EMT 过程在胚胎发育、慢性炎症、组织重建、多种纤维化疾病和癌症转移中均发挥着重要的作用。一些 MTAs 展现出了逆转 EMT 过程的能力,如长春瑞滨通过调节 EMT 相关分子上皮型钙黏蛋白 (E-cadherin)、神经型钙黏蛋白 (N-cadherin) 和波形蛋白 (Vimentin) 以及相关转录因子如锌指转录因子 (Snail)、转录因子 (Twist) 的表达从而逆转 EMT 过程,对肿瘤的转移和侵袭起到一定的抑制作用^[30]。OBA 等^[31] 研究发现,联合应用艾瑞布林和紫杉醇 2 种 MTAs 能在体内外通过调控 EMT 过程而抑制三阴性乳腺癌细胞的增殖和转移,为三阴性乳腺癌的治疗提供了新的策略。具有抗微管蛋白活性的水飞蓟素的类似物 HM015k 能抑制间质标志物 N-cadherin 以及 EMT 关键蛋白(蓬乱蛋白 DSH 同源物 3、 β -连环蛋白、磷酸化致癌基因 c-Myc) 的表达,同时上调上皮标志物 E-cadherin 以及抗转移蛋白周期蛋白 B1 的表达,从而逆转了 EMT 过程,显著降低了转移性结直肠癌细胞的迁移和侵袭^[32],小分子微管干扰剂 PST3.1a 能通过影响 EMT 过程抑制胶质母细胞瘤的增殖、迁移和侵袭能力^[33]。上述研究结果说明,MTAs 抗肿瘤转移的作用与 EMT 过程密切相关。

此外,一些能够诱导 EMT 过程的信号通路如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、Wnt/ β -连环蛋白等也在 MTAs 抗肿瘤转移的过程中发挥着重要作用^[34]。艾瑞布林能通过抑制 TGF- β 介导的 Snail 表达,进一步干扰 EMT 过程来抑制肿瘤转移^[35];而长春新碱、紫杉醇和 C12 等则是通过抑制 Wnt/ β -连环蛋白信号通路的转导发挥抗肿瘤侵袭作用^[36]。综上所述,EMT 及其相关的一些信号通路是 MTAs 抑制肿瘤迁移与侵袭的重要研究靶点。

3.2 抑制黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 信号通路 FAK 是一类细胞质非受体蛋白酪氨酸激酶,其参与细胞内多条信号通路的转导,在细胞黏附、凋亡、分化、迁移等过程中发挥着关键作用。FAK 能通过对外界机械力的感知而影响细胞骨架

重组和细胞运动^[37]。研究发现,FAK 表达和激活与肿瘤的转移能力、恶性程度及临床进展密切相关^[38]。一种从海洋生物文蛤中分离得到的多肽 MM15 具有微管靶向活性,能通过 FAK/Akt 信号通路抑制基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-2 和 MMP-9 的表达,从而抑制胶质瘤细胞的迁移和侵袭^[39]。另外,一种调控有丝分裂的蛋白 SPC25 能通过激活 FAK 信号通路促进肝癌转移^[26]。这些结果说明,FAK 信号通路与 MTAs 的抗肿瘤转移作用密切相关。

3.3 抑制 Rho 三磷酸鸟苷酶 (Rho guanosine triphosphatase, Rho GTPase) 信号通路 Rho GTPase 是 Ras 超家族的成员之一,其参与细胞黏附、吞噬、迁移和收缩等过程,Rho GTPase 信号通路在细胞骨架动力学、定向传感、细胞-细胞间连接的重组和基质黏附等多种生物学过程中发挥着重要的作用^[40]。多种恶性肿瘤细胞中 Rho GTPase 基因的表达升高与肿瘤增强的侵袭性和转移性相关^[41]。一种新型多肽 C36L1 能破坏细胞骨架,抑制微管蛋白聚合,并能在低浓度下通过影响 Rho GTPase 的方式调控磷酸酶与张力蛋白同源物,进一步抑制高侵袭性黑色素瘤细胞的转移^[27]。AmotP130 能重塑乳腺癌细胞的细胞骨架,并通过调节 Rho GTPase 酶信号通路来抑制肿瘤细胞的侵袭能力^[28]。因此,Rho GTPase 酶信号通路在 MTAs 抗肿瘤转移过程中发挥着重要的作用。

3.4 其他 微管末端在聚合和解聚之间不断地交替转换被称为微管的动态不稳定性^[42],这种动态不稳定性受微管相关蛋白 (microtubule-associated proteins, MAPs) 紧密调控。有研究证明,一些参与调控微管动力学的 MAPs 与肿瘤转移有关,如末端结合蛋白 1 (end-binding protein 1, EB1) 和抗有丝分裂蛋白 ATIP3。EB1 结合在微管的正末端,通过调控微管的动力学,影响细胞骨架运动以及染色体的配对与分离等。有研究显示,低浓度的伏立诺他 (Vorinostat) 能降低胶质瘤细胞中 EB1 的表达,影响微管动力学、细胞存活和迁移^[43]。ATIP3 是一种定位于纺锤体的微管稳定蛋白,ATIP3 的缺失可以增加微管的动力^[44]。近期研究发现,ATIP3 的缺失能促进紫杉醇的积聚,使乳腺癌细胞对化学治疗的敏感性增加,从而提高紫杉醇的抗肿瘤转移效果^[45]。以上研究说明,EB1 和 ATIP3 有可能成为 MTAs 发挥抗肿瘤转移作用的潜在研究靶点。

4 展望

目前,MTAs 已经成为抗肿瘤治疗的一线药物,

在白血病、淋巴瘤、乳腺癌、非小细胞肺癌以及胰腺癌等恶性肿瘤中得到广泛应用,但剂量限制性毒性和耐药性使得 MTAs 的发展和应受到一定程度的限制。越来越多的研究显示,MTAs 能在亚致死剂量下,通过多种分子机制抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭,提示 MTAs 可在避免产生剂量限制性毒性和耐药性的前提下,发挥抗肿瘤侵袭及转移的作用。抗肿瘤新药从研发到上市需要经历漫长的时间周期和巨大的经费投入,基于一部分 MTAs 已经展现出的抗肿瘤转移潜力,对现有的 MTAs 做出筛选,找寻其中具有抗侵袭转移能力的药物,不仅是对已有药物潜能的充分发掘和利用,而且能显著减少经济成本和时间成本,对于提高肿瘤治疗效果、延长患者生存期具有重要意义。此外,已有研究发现,MTAs 在调控微环境和抗肿瘤免疫方面也具有一定的潜力^[46-47],因此,同时筛选出 MTAs 的其他作用机制如靶向更多的信号通路、调控肿瘤微环境等,也能促进其抗肿瘤研究的进展。

综上所述,MTAs 在抗肿瘤转移领域具有重要的作用,深入探讨 MTAs 的相关作用机制,有望为恶性肿瘤的治疗提供新的思路。

参考文献:

[1] BERZENJI D, SEWNAIK A, KEEREWEER S, *et al.* Dissemination patterns and chronology of distant metastasis affect survival of patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2021, 119: 105356.

[2] RIU F, SANNA L, IBBA R, *et al.* A comprehensive assessment of a new series of 5', 6'-difluorobenzotriazole-acrylonitrile derivatives as microtubule targeting agents (MTAs) [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 222: 113590.

[3] GAO L, XUE B, XIANG B, *et al.* Arsenic trioxide disturbs the LIS1/NDEL1/dynein microtubule dynamic complex by disrupting the CLIP170 zinc finger in head and neck cancer[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 403: 115158.

[4] CADAMURO M, SPAGNUOLO G, SAMBADO L, *et al.* Low-dose paclitaxel reduces S100A4 nuclear import to inhibit invasion and hematogenous metastasis of cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(16): 4775-4784.

[5] MATTHEW S, CHEN Q Y, RATNAYAKE R, *et al.* Gatorbulin-1, a distinct cyclodepsipeptide chemotype, targets a seventh tubulin pharmacological site [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(9): e2021847118.

[6] ČERMÁK V, DOSTÁL V, JELÍNEK M, *et al.* Microtubule-targeting agents and their impact on cancer treatment [J]. *Eur J Cell Biol*, 2020, 99(4): 151075.

[7] YANG C H, HORWITZ S B. Taxol: the first microtubule stabilizing agent [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1733.

[8] ZHANG D, KANAKKANTHARA A. Beyond the paclitaxel and

vinca alkaloids: next generation of plant-derived microtubule-targeting agents with potential anticancer activity [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7): 1721.

[9] NAAZ F, HAIDER M R, SHAFI S, *et al.* Anti-tubulin agents of natural origin: targeting taxol, vinca, and colchicine binding domains [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 171: 310-331.

[10] SUN K, SUN Z, ZHAO F, *et al.* Recent advances in research of colchicine binding site inhibitors and their interaction modes with tubulin [J]. *Future Med Chem*, 2021, 13(9): 839-858.

[11] PUHALLA S L, DIÉRAS V, ARUN B K, *et al.* Relevance of platinum-free interval and BRCA reversion mutations for veliparib monotherapy after progression on carboplatin/paclitaxel for gBRCA advanced breast cancer (BROCADE3 crossover) [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(18): 4983-4993.

[12] KING B A, SAHR N, SYKES A, *et al.* Chemoreduction with topotecan and vincristine: quantifying tumor response in bilateral retinoblastoma patients [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(4): e28882.

[13] MOHAPATRA S, GUPTA V, MONDAL P, *et al.* A small molecule with bridged carbonyl and tri-fluoro-aceto-phenone groups impedes microtubule dynamics and subsequently triggers cancer cell apoptosis [J]. *Chem Med Chem*, 2021, 16(17): 2703-2714.

[14] DELGADO M, URBANIAK A, CHAMBERS T C. Contrasting effects of microtubule destabilizers versus stabilizers on induction of death in G1 phase of the cell cycle [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 162: 213-223.

[15] YEE S S, DU L, RISINGER A L. Taccalonolide microtubule stabilizers [J]. *Prog Chem Org Nat Prod*, 2020, 112: 183-206.

[16] MAO J, LUO Q Q, ZHANG H R, *et al.* Discovery of microtubule stabilizers with novel scaffold structures based on virtual screening, biological evaluation, and molecular dynamics simulation [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 352: 109784.

[17] DU T, LIN S, JI M, *et al.* A novel orally active microtubule destabilizing agent S-40 targets the colchicine-binding site and shows potent antitumor activity [J]. *Cancer Lett*, 2020, 495: 22-32.

[18] SHWETHA B, SUDHANVA M S, JAGADEESHA G S, *et al.* Furran-2-carboxamide derivative, a novel microtubule stabilizing agent induces mitotic arrest and potentiates apoptosis in cancer cells [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 108: 104586.

[19] LOPES-COELHO F, MARTINS F, PEREIRA S A, *et al.* Anti-angiogenic therapy: current challenges and future perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3765.

[20] SMOLARCZYK R, CZAPLA J, JAROSZ-BIEJ M, *et al.* Vascular disrupting agents in cancer therapy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 891: 173692.

[21] IBRAHIM T S, HAWWAS M M, MALEBARI A M, *et al.* Discovery of novel quinoline-based analogues of combretastatin A-4 as tubulin polymerisation inhibitors with apoptosis inducing activity and potent anticancer effect [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2021, 36(1): 802-818.

[22] NOFAL A E, SHATLA I M, ABDELHAFEEZ D A, *et al.* OMA1520 and OMA1774, novel 1,2,4-triazole bearing analogs of combretastatin A-4, inhibit hepatocellular carcinoma; histological

- and immunohistochemical studies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138:111417.
- [23] YANG M, SU Y, WANG Z, *et al.* C118P, a novel microtubule inhibitor with anti-angiogenic and vascular disrupting activities, exerts anti-tumor effects against hepatocellular carcinoma [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 190:114641.
- [24] MENYAILO M E, BOKOVA U A, IVANYUK E E, *et al.* Metastasis prevention: focus on metastatic circulating tumor cells [J]. *Mol Diagn Ther*, 2021, 25(5):549-562.
- [25] WORDEMAN L, VICENTE J J. Microtubule targeting agents in disease: classic drugs, novel roles [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(22):5650.
- [26] SHI W K, SHANG Q L, ZHAO Y F. SPC25 promotes hepatocellular carcinoma metastasis via activating the FAK/PI3K/AKT signaling pathway through ITGB4 [J]. *Oncol Rep*, 2022, 47(5):91.
- [27] FIGUEIREDO C R, MATSUO A L, AZEVEDO R A, *et al.* A novel microtubule de-stabilizing complementarity-determining region C36L1 peptide displays antitumor activity against melanoma *in vitro* and *in vivo* [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:14310.
- [28] CHEN Z L, YANG J, SHEN Y W, *et al.* AmotP130 regulates Rho GTPase and decreases breast cancer cell mobility [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(4):2390-2403.
- [29] BAKIR B, CHIARELLA A M, PITARRESI J R, *et al.* EMT, MET, plasticity, and tumor metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(10):764-776.
- [30] LIU H, FU Q, LU Y, *et al.* Anti-tubulin agent vinorelbine inhibits metastasis of cancer cells by regulating epithelial-mesenchymal transition [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 200:112332.
- [31] OBA T, ITO K I. Combination of two anti-tubulin agents, eribulin and paclitaxel, enhances anti-tumor effects on triple-negative breast cancer through mesenchymal-epithelial transition [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(33):22986-23002.
- [32] AMAWI H, HUSSEIN N A, ASHBY C J, *et al.* Bax/tubulin/pithelial-mesenchymal pathways determine the efficacy of silybin analog HM015k in colorectal cancer cell growth and metastasis [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:520.
- [33] HASSANI Z, SALEH A, TURPAULT S, *et al.* Phostine PST3. 1a targets MGAT5 and inhibits glioblastoma-initiating cell invasiveness and proliferation [J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(10):1376-1387.
- [34] TANG X, SUI X, WENG L, *et al.* Snail1: linking tumor metastasis to immune evasion [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:724200.
- [35] KAUL R, RISINGER A L, MOOBERRY S L. Eribulin rapidly inhibits TGF- β -induced Snail expression and can induce Slug expression in a Smad4-dependent manner [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(7):611-621.
- [36] KUMARI A, SHRIWAS O, SISODIYA S, *et al.* Microtubule-targeting agents impair kinesin-2-dependent nuclear transport of β -catenin: evidence of inhibition of Wnt/ β -catenin signaling as an important antitumor mechanism of microtubule-targeting agents [J]. *FASEB J*, 2021, 35(4):e21539.
- [37] ANTONIADES I, KYRIAKOU M, CHARALAMBOUS A, *et al.* FAK displacement from focal adhesions: a promising strategy to target processes implicated in cancer progression and metastasis [J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1):3.
- [38] WEI W, FENG Z, LIU Z, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of 7-((7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-one derivatives as potent FAK inhibitors for the treatment of ovarian cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 228:113978.
- [39] FAN Z, XU Q, WANG C, *et al.* A tropomyosin-like meretric meretric linnaeus polypeptide inhibits the proliferation and metastasis of glioma cells via microtubule polymerization and FAK/Akt/MMPs signaling [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 145:154-164.
- [40] GHAFOURI-FARD S, NOROOZI R, ABAK A, *et al.* Emerging role of lncRNAs in the regulation of Rho GTPase pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140:111731.
- [41] CROSAS-MOLIST E, SAMAIN R, KOHLHAMMER L, *et al.* Rho GTPase signaling in cancer progression and dissemination [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(1):455-510.
- [42] GUDIMCHUK N B, MCINTOSH J R. Regulation of microtubule dynamics, mechanics and function through the growing tip [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(12):777-795.
- [43] PEREZ T, BERGÉS R, MACCARIO H, *et al.* Low concentrations of vorinostat decrease EB1 expression in GBM cells and affect microtubule dynamics, cell survival and migration [J]. *Oncotarget*, 2021, 12(4):304-315.
- [44] HAYKAL M M, RODRIGUES-FERREIRA S, NAHMIA S. Microtubule-associated protein atip3, an emerging target for personalized medicine in breast cancer [J]. *Cells*, 2021, 10(5):1080.
- [45] RODRIGUES-FERREIRA S, NEHLIG A, KACEM M, *et al.* ATIP3 deficiency facilitates intracellular accumulation of paclitaxel to reduce cancer cell migration and lymph node metastasis in breast cancer patients [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):13217.
- [46] CHEN Y, LIU R, LI C, *et al.* Nab-paclitaxel promotes the cancer-immunity cycle as a potential immunomodulator [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(7):3445-3460.
- [47] NATOLI M, HERZIG P, PISHALI BEJESTANI E, *et al.* Plinabulin, a distinct microtubule-targeting chemotherapy, promotes m1-like macrophage polarization and anti-tumor immunity [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:644608.

(本文编辑:李胜利)