

# Hippo 信号通路及其在消化系统肿瘤中的作用研究进展

黄耀凭<sup>1</sup>, 杨 凤<sup>1</sup>, 周天华<sup>1</sup>, 谢珊珊<sup>1,2</sup>

1. 浙江大学医学院细胞生物学系, 浙江 杭州 310058

2. 浙江大学医学院附属儿童医院, 浙江 杭州 310052

**[摘要]** Hippo 信号通路在进化上高度保守, 哺乳动物细胞中该信号通路的核心成员包括 MST1/2 激酶、LATS1/2 激酶和效应蛋白 YAP/TAZ。虽然 YAP/TAZ 及其下游相关研究相对较多, 但 Hippo 信号通路的上游调控因子并不明确, 是目前该通路研究的热点方向之一。另外, Hippo 信号通路可与 Wnt 和 Notch 等其他信号通路发生交叉对话, 并在控制器官大小、维持组织稳态、促进组织修复再生等过程中扮演重要角色。Hippo 信号通路异常可能会导致多种肿瘤的发生, 尤其是肝癌、结直肠癌和胃癌等消化系统肿瘤, 其成员在消化系统肿瘤中的异常表达与肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和迁移等过程密切相关。Hippo 信号通路对肝脏的修复再生至关重要, 其失活会导致原发性肝癌的发生, YAP 在肝癌中的促肿瘤作用机制主要依赖于 TEAD 介导的基因转录。Hippo 信号通路对于维持肠道稳态也很重要, 其失调会导致结直肠癌的发生及复发。在原发性和转移性胃癌中, YAP/TAZ 的表达显著上调, 但具体分子调控机制并不清楚。本文总结了近年来 Hippo 信号通路的发现、上游调控因子及其在消化系统肿瘤发生发展过程中的作用和分子调控机制, 并对未来的研究方向进行初步探讨。



**[关键词]** 消化系统肿瘤; 信号传导; Hippo 信号通路; Wnt 信号通路; 受体, Notch; 综述

**[中图分类号]** R735 **[文献标志码]** A

## Emerging roles of Hippo signaling pathway in gastrointestinal cancers and its molecular mechanisms

HUANG Yaoping<sup>1</sup>, YANG Feng<sup>1</sup>, ZHOU Tianhua<sup>1</sup>, XIE Shanshan<sup>1,2</sup> (1. Department of Cell Biology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China; 2. The Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China)

Corresponding author: XIE Shanshan, E-mail: sxie@zju.edu.cn, <https://orcid.org/>

收稿日期: 2019-12-16 接受日期: 2020-01-03

基金项目: 国家自然科学基金(31801132)

第一作者: 黄耀凭(1994—), 女, 硕士研究生, 主要从事胃癌发生发展的分子机制研究; E-mail: 15700084245@163.com; <https://orcid.org/000-0002-5246-7695>

通信作者: 谢珊珊(1989—), 女, 博士, 助理研究员, 主要从事胃癌发生发展的分子机制研究; E-mail: sxie@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0003-4294-8169>。周天华(1970—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事胃癌发生发展的分子机制研究; E-mail: tzhou@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-7858-0047>

0000-0003-4294-8169; ZHOU Tianhua, E-mail: tzhou@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-7858-0047>

**[Abstract]** Hippo signaling pathway is highly conservative in evolution. MST1/2, LATS1/2, and the effector protein YAP/TAZ are the core members of this signaling pathway in mammalian cells. There have been many studies on YAP/TAZ and its downstream, however, the upstream regulatory factors of the Hippo signaling pathway remain unclear, and become one of the hot research directions of this pathway at present. In addition, Hippo signaling pathway can cross-talk with other signaling pathways such as Wnt and Notch signaling pathways, and plays an important role in controlling organ size, maintaining tissue homeostasis, and promoting tissue repair and regeneration. Abnormal Hippo signaling pathway may lead to the occurrence of a variety of tumors, especially gastrointestinal cancers such as liver cancer, colorectal cancer and gastric cancer. The abnormal expression of its members in gastrointestinal cancers is related to cancer cell proliferation, apoptosis, invasion and migration. Hippo signaling pathway is vital for liver repair and regeneration. Its inactivation will lead to the occurrence of primary liver cancer. The mechanism of YAP in liver cancer mainly depends on TEAD-mediated gene transcription. Hippo signaling pathway is also important for maintaining intestinal homeostasis, and its imbalance can lead to the occurrence and recurrence of colorectal cancer. In primary and metastatic gastric cancer, the expression of YAP/TAZ is significantly up-regulated, but the specific molecular mechanism is unclear. This article summarizes the recent progress on Hippo signaling pathway and its upstream regulatory factors, its roles in the development of gastrointestinal cancers and related molecular mechanisms; and also discusses the future research directions of Hippo signaling pathway.

**[Key words]** Digestive system neoplasms; Signal transduction; Hippo signaling pathway; Wnt signaling pathway; Receptors, Notch; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020,49(1):35-43.]

Hippo 信号通路是一条最初于果蝇中发现的进化上高度保守的信号通路,在调控器官大小、维持细胞和组织稳态、调节组织修复再生等一系列生命活动中发挥重要作用,目前越来越多的文献表明 Hippo 信号通路的异常与消化系统肿瘤的发生发展密切相关<sup>[1]</sup>。消化系统肿瘤是世界范围内高发的一类恶性肿瘤,所致死亡数占有所有肿瘤的 40%以上,由于患者早期症状轻、早期诊断方法少,多数患者确诊时常为肿瘤进展期,导致患者治疗手段受限及预后较差,因此深入研究消化系统肿瘤发生发展的分子机制可为该疾病诊断和治疗提供新的理论基础和潜在的防治对策。本文着重讨论 Hippo 信号通路的作用及其异常在消化系统肿瘤发生发展过程中的调控机制。

## 1 Hippo 信号通路

### 1.1 Hippo 信号通路的核心成员

Hippo 信号通路最初在果蝇中发现,进化上高度保守,见图 1A。自 1995 年 Justice 等<sup>[2]</sup>发现 Hippo 信号通路核心成员 Warts 激酶以来,Salvador 和 Hippo 等核心成员陆续被发现,而且它们在同一条信号通路中形成了激酶级联反应<sup>[3-4]</sup>。目前的研究发现,果蝇中 Hippo 通路的核心成员包括 Hippo、Warts、Salvador、Mats、Yorkie 和 Scalloped,除 Yorkie 和 Scalloped 外,其他核心成员的基因突变或失活均可导致果蝇的眼睛、翅膀和四肢等过度生长;相反,Yorkie 的失活则会抑制组织生长<sup>[1]</sup>。Hippo 通路还在果蝇胃肠道组织的

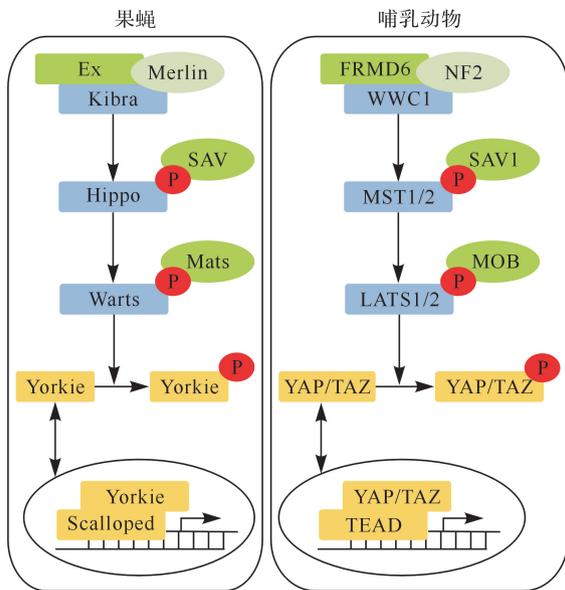
再生和修复中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。

在哺乳动物中,科学家们发现了 *Hippo* 的同源基因 *MST1* (mammalian STE20-like protein kinase 1,也称为 *STK4*) 和 *MST2* (也称为 *STK3*), 见图 1B<sup>[6]</sup>。在上游信号刺激下,*MST1/2* 激酶形成同源二聚体,被磷酸化或发生自磷酸化,随后激活其下游激酶大肿瘤抑制激酶 (large tumor suppressor kinase, *LATS*) 1 和 *LATS2*,使得 *Hippo* 信号通路的效应蛋白 yes 相关蛋白 (yes-associated protein, *YAP*, 位于 127 或 318 位点的丝氨酸) 和 *TAZ* (transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, 位于 89 或 311 位点的丝氨酸) 被磷酸化,磷酸化的 *YAP* 和 *TAZ* 滞留于细胞质内,被 14-3-3 蛋白识别,参与细胞间的黏着连接和紧密连接,或被蛋白酶体降解。当 *Hippo* 信号通路未被激活时,未磷酸化的 *YAP/TAZ* 则会进入细胞核,与转录因子如 *TEA* 结构域转录因子 (*TEA* domain

transcription factor, *TEAD*) 1~4 结合,促进下游相关靶基因如结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, *CTGF*) 等转录<sup>[7]</sup>。*Hippo* 信号通路在哺乳动物细胞的增殖、凋亡、干性及组织的稳态维持和损伤修复中均具有重要调控作用<sup>[6]</sup>。

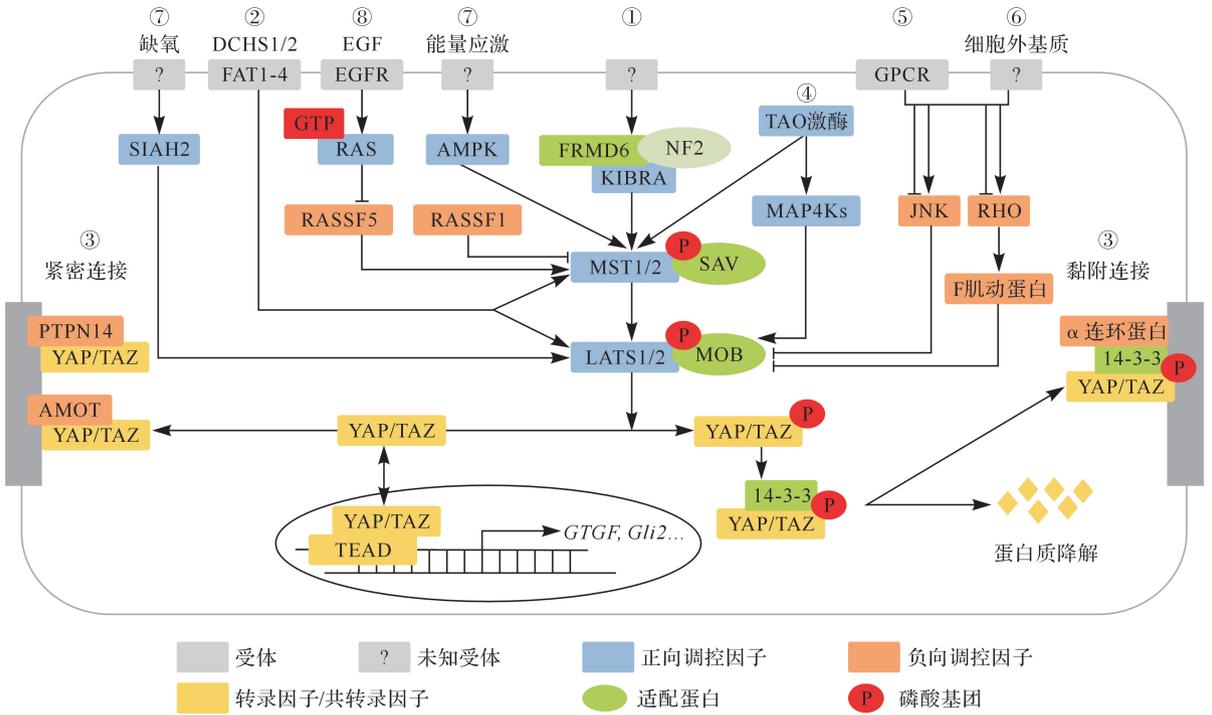
## 1.2 Hippo 信号通路的上游调控因子

目前,*Hippo* 信号通路的上游调控因子相关研究有限,如图 2 所示,主要有以下几类:①上皮细胞中的顶端-基底极性可以调控 *Hippo* 信号通路。在果蝇中,位于细胞顶端的膜联 FERM 结构域蛋白 (Merlin 蛋白)、肾脑表达蛋白 (kidney and brain expressed protein, *KIBRA*) 和 Expanded 蛋白形成复合物,协同激活 *Hippo* 蛋白,这些蛋白可能在接收同一上游调节因子的信号时形成复合物,也可能分别接收不同上游调节因子的信号<sup>[8]</sup>。哺乳动物的上皮细胞也存在类似功能的蛋白: *KIBRA* 蛋白、*FRMD6* 蛋白 (FERM domain containing 6,也称为 *Willin*) 和神经纤维瘤蛋白 2 (neurofibromatosis 2, *NF2*)。②在哺乳动物体内,细胞平面极性调节蛋白 *FAT1-4* (*FAT* atypical cadherin 1-4) 和 *DCHS1/2* (dachous cadherin-related 1/2) 可以绕过 *MST1/2*,直接激活 *LATS1/2* 激酶的活性<sup>[9]</sup>。③紧密连接和黏附连接的相关蛋白可与 *YAP/TAZ* 相互作用,调控 *YAP/TAZ* 的活性<sup>[10]</sup>。当细胞密度增加时,*AMOT* (angiomin) 蛋白和蛋白酪氨酸磷酸酶 14 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 14, *PTPN14*) 与 *YAP/TAZ* 相互作用,将 *YAP/TAZ* 定位于细胞紧密连接处,使其入核减少,抑制 *YAP/TAZ* 与 *TEAD* 的结合,从而抑制下游靶基因的表达;而在黏附连接中, $\alpha$  连环蛋白 ( $\alpha$ -catenin) 与 14-3-3 蛋白、磷酸化的 *YAP/TAZ* 形成复合物,使 *YAP/TAZ* 定位于细胞黏附连接处而不会被蛋白酶体降解。④TAO 激酶 (*TAOK*) 不仅可直接磷酸化并激活 *MST1/2*,也可通过丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase, *MAP4K*) 间接激活 *LATS1/2*<sup>[11]</sup>。⑤G 蛋白偶联受体 (*GPCR*) 的配体包括质子、代谢物、多肽和分泌蛋白,均可通过受体结合来调节 *Hippo* 通路的活性<sup>[12]</sup>。⑥YAP 对细胞外基质的刚度十分敏感,被认为是一种与机械转导有关的传感器。细胞张力、细胞的几何形状和细胞间接触等均可调控 *Hippo* 信号通路。同时,细胞外基



果蝇 *Hippo* 信号通路中,上游调控因子 Expanded 蛋白 (Ex)、肾脑表达蛋白 (*Kibra*) 和膜联 FERM 结构域蛋白 (Merlin) 复合物在外界信号刺激下激活激酶 *Hippo*,进而导致激酶级联反应,激活激酶 *Warts*,使效应蛋白 *Yorkie* 进入细胞核中,与转录因子 *Scalloped* 结合,促进下游靶基因的转录;哺乳动物 *Hippo* 信号通路中,上游调控因子 *FRMD6*、*WWC1* 和神经纤维瘤蛋白 2 (*NF2*) 复合物在外界信号刺激下激活 *MST1/2*,进而导致激酶级联反应,激活大肿瘤抑制激酶 1/2 (*LATS1/2*),使效应蛋白 Yes 相关蛋白 (*YAP*)/具有 PDZ 结合基序的转录共激活子 (*TAZ*) 进入细胞核中,与转录因子 *TEA* 结构域转录因子 (*TEAD*) 结合,促进下游靶基因的转录。P:磷酸化基团。

图 1 果蝇和哺乳动物中 *Hippo* 信号通路的关键蛋白  
Figure 1 Key proteins of *Hippo* signaling pathway in *Drosophila* and mammals



Hippo 信号通路的上游调控因子主要包括①顶端-基底极性、②平面极性、③紧密连接和黏附连接、④TAO 激酶、⑤G 蛋白偶联受体、⑥细胞外基质、⑦氧气浓度和能量代谢、⑧RASSF 蛋白家族。图中箭头表示激活, T 型线表示抑制。PTPN14: 蛋白酪氨酸磷酸酶 14; MAP4K: 丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶; GPCR: G 蛋白偶联受体; AMPK: AMP 活化蛋白激酶; EGF: 表皮生长因子; EGFR: 表皮生长因子受体; LATS: 大肿瘤抑制激酶; YAP: yes 相关蛋白; TEAD: TEA 结构域转录因子。

图 2 哺乳动物 Hippo 信号通路的上游调控因子

Figure 2 Upstream regulators of Hippo signaling pathway in mammals

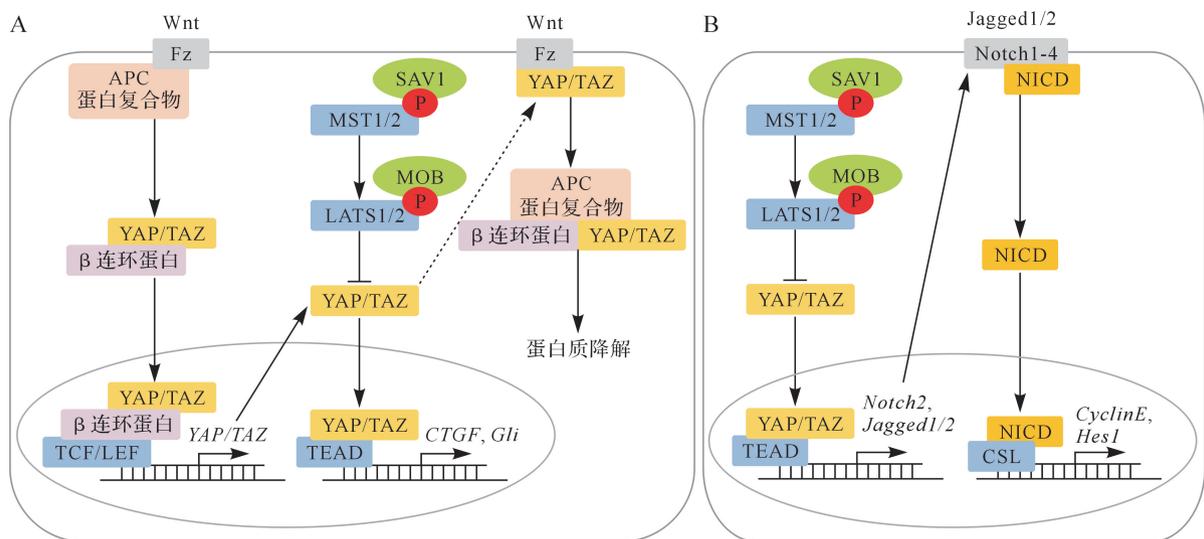
质对 Hippo 信号的调控作用与 JNK (c-Jun NH2-terminal kinase)、RHO GTP 酶及肌动蛋白骨架 (F 肌动蛋白) 重塑等密切相关<sup>[13]</sup>。⑦细胞外氧气浓度和能量代谢的变化也会触发 Hippo 信号通路。缺氧时, E3 泛素酶 SIAH2 (siah E3 ubiquitin protein ligase 2) 可通过泛素化降解 LATS1/2, 抑制 Hippo 信号通路<sup>[14]</sup>; 葡萄糖饥饿时, AMP 活化蛋白激酶能激活 Hippo 信号通路, 使 YAP/TAZ 被磷酸化失活<sup>[15]</sup>。⑧ RASSF 蛋白家族 (RAS association domain-containing family protein) 具有与 MST1/2 相同的 SARAH 结构域, 能够与 MST1/2 结合, 抑制 MST1/2 的自磷酸化。如 RASSF5 可与 MST1/2 蛋白单体结合, 抑制其形成二聚体, 维持其失活状态。同时, RASSF5 还具有优先与 RAS-GTP 结合的特性, 当 RAS 蛋白被上游信号激活时, RASSF5 可以介导 RAS-GTP 激活 MST1/2<sup>[16]</sup>。

### 1.3 Hippo 通路与其他信号通路间的相互作用

Hippo 信号通路与其他信号通路存在交叉对话, 这些通路间的相互作用在组织生长发育和细胞生命活动中发挥重要的调节作用。

Hippo 信号通路与 Wnt 信号通路之间存在相互调控, 见图 3A。一方面, YAP/TAZ 参与 Wnt 信号通路的激活与失活中, 细胞质中的 YAP/TAZ 可与 Wnt 信号通路的上游正向调控因子 Fz (Frizzled) 结合, 抑制其活化; YAP/TAZ 也可与  $\beta$  连环蛋白 ( $\beta$ -catenin)、APC 蛋白复合物相互作用, 滞留于细胞质中, 共同被糖元合成酶激酶 3 $\beta$  磷酸化, 最终通过泛素化途径降解; 细胞核内 YAP/TAZ 能够促进  $\beta$  连环蛋白与转录因子如 T 细胞因子/淋巴增强因子 (TCF/LEF) 结合, 增强下游靶基因 (如 *c-myc*) 的表达。另一方面, Wnt 信号通路也可激活 YAP/TAZ 活性。Wierzbicki 等<sup>[17]</sup>认为 YAP/TAZ 是一种 Wnt 信号通路的靶基因, 起负反馈回路的作用, 限制 Wnt 信号通路的过度激活。

Hippo 信号通路还与 Notch 信号通路存在交叉对话, 见图 3B。哺乳动物有四个 Notch 受体 (Notch1、Notch2、Notch3 和 Notch4)。当配体如 DLL1 ~ 3 (delta like canonical Notch ligand 1 ~ 3) 或 Jagged 1/2 (jagged canonical Notch ligand 1/2)



A: Hippo 信号通路与 Wnt 信号通路的交叉对话, Hippo 信号通路中的关键蛋白 YAP/TAZ 是 Wnt 信号通路的靶基因, 同时 YAP/TAZ 又与 Wnt 信号通路的受体蛋白 Fz 及效应蛋白  $\beta$  连环蛋白存在相互作用, 可以相互调控; B: Hippo 信号通路与 Notch 信号通路的交叉对话, Notch 信号通路的重要受体蛋白 Notch2 是 Hippo 信号通路的靶基因, 因此 Notch 信号通路受到 Hippo 信号通路的调控. 图中箭头表示激活, T 型线表示抑制, 虚箭头表示作用尚不明确. APC: 腺瘤息肉肉病杆菌; TCF: T 细胞因子; LEF: 淋巴增强因子; NICD: Notch 胞内结构域; Cyclin E: 细胞周期素 E; CTGF: 结缔组织生长因子; TEAD: TEA 结构域转录因子; LATS: 大肿瘤抑制激酶; YAP: yes 相关蛋白; P: 磷酸化.

图 3 哺乳动物中 Hippo 信号通路与 Wnt 信号通路、Notch 信号通路的相互作用

Figure 3 Crosstalks between Hippo pathway and Wnt or Notch pathways in mammals

激活 Notch 受体时, Notch 受体被蛋白水解, Notch 胞内结构域 (NICD) 从受体中分离出来, 并转移进入细胞核, 与转录因子如重组信号结合蛋白 J $\kappa$  (RBPJ) 结合, 促进下游靶基因如 *Hes1* (*hes* 家族 *bHLH* 转录因子 1) 的表达. *MST1/2* 双敲除小鼠肠道细胞中的 Notch 胞内结构域核定位明显增加, Notch 信号通路被激活. 同时, 在 YAP 过表达的细胞中, Notch 信号通路的核心成员基因 *Notch1*、*Notch2*、*Jagged1/2*、*Sox9* (*SRY* 盒转录因子 9) 和 *Hes1* 的转录水平明显上调, 其中 *Notch2*、*Jagged1/2* 可能是 Hippo 信号通路的直接靶基因<sup>[18]</sup>.

## 2 Hippo 信号通路异常在消化系统肿瘤发生发展中的作用

Hippo 信号通路是抑制肿瘤的信号通路, Hippo 信号通路失活可促进肿瘤细胞增殖能力、抵抗肿瘤细胞凋亡信号、促进肿瘤组织和肿瘤细胞的侵袭和转移, 从而促进肿瘤的发生发展. 本文主要以肝癌、结直肠癌和胃癌为例, 重点探讨 Hippo 信号通路在消化系统肿瘤中的作用及其分子调控机制.

### 2.1 Hippo 信号通路失活会导致原发性肝癌发生

Hippo 信号通路受外源性刺激、体内代谢物和肝炎病毒蛋白等上游因子的调节, 能够影响肝癌细胞的增殖、抗凋亡能力及肝脏的修复再生能力, 其失调是肝癌发生的重要调控因子之一<sup>[19]</sup>. 在小鼠肝脏中, *MST1/2* 双敲除能够导致 4~5 周龄小鼠的肝脏明显肿大, 最终可导致肝癌发生<sup>[20]</sup>. 在肝上皮细胞和胆管细胞中, YAP 的蛋白水平和活性最高, 敲除 YAP 会使小鼠在出生时胆管发育不全, 且随着年龄的增长, 胆管逐渐消失<sup>[21]</sup>. 在成年小鼠中, 敲除 YAP 并不会引起胆管丢失或肝细胞坏死, 但会影响肝损伤修复, 因为敲除 YAP 的肝细胞对损伤更加敏感, 丧失组织再生和自我修复能力, 逐渐发展为肝炎和肝纤维化<sup>[22]</sup>, 提示 Hippo 信号通路(尤其是 YAP)在肝癌发生发展中的重要作用. 小鼠肝癌模型和人肝细胞癌组织的全基因组分析发现, 染色体 11q22 上 9qA1 位点出现反复扩增, 基因表达分析证实此位点上的 YAP 过度表达, 且 YAP 过度表达与肝癌的发生密切相关<sup>[23]</sup>. Zhang 等<sup>[24]</sup> 利用免疫组织化学检测了 115 例人肝癌组织样本, 发现 65% 的肝癌样本中 YAP 表达上调, 95% 正常肝组织中 YAP 表达

量很低,且 YAP 表达量与肿瘤进展及预后相关。

YAP 在肝癌中的促肿瘤作用机制主要依赖于 TEAD 介导的基因转录。YAP 与 TEAD 相互作用可促进调控肿瘤细胞增殖和肿瘤组织过度生长基因的表达,如 *CTGF* 等。最新研究显示,转录辅助因子退变性蛋白家族成员 *VGLL4* 能与 YAP 竞争性结合 TEAD,通过干扰 YAP 与 TEAD 的结合,抑制 Hippo 信号通路下游靶基因的表达<sup>[25]</sup>。Shen 等<sup>[26]</sup>发现 miR-130a 可结合在 *VGLL4* 的 3'非翻译区,抑制其翻译表达,间接促进 YAP 与 TEAD 的结合,同时 miR-130a 本身又是 Hippo 信号通路的靶基因,YAP 过表达可以促进 miR-130a 的转录,从而形成了一条正反馈回路。此外,Hippo 信号通路还可以通过影响染色体的稳定性促进肝癌发生。通过调控 AKT 信号通路,诱导 E3 连接酶 S 期激酶相关蛋白 2 (Skp2) 的乙酰化。乙酰化的 Skp2 被滞留于细胞质中,导致细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p27 在细胞核中过度积累,从而抑制了细胞的有丝分裂,诱导了肝细胞多倍体化<sup>[27]</sup>。YAP 对于肝脏内能量代谢的调控也十分重要,可以提高葡萄糖的利用率,抑制糖异生,优先为肿瘤细胞的生长和增殖提供能量。

## 2.2 Hippo 信号通路失活会导致结直肠癌的发生及复发

Hippo 信号通路对肠道稳态的维持至关重要,当 Hippo 信号通路失活时,肠道中不可控的组织再生可能会导致肠道的恶性转化<sup>[28]</sup>。在肠上皮特异性条件敲除的小鼠模型中,*MST1/2* 基因敲除小鼠在十三周时出现小肠和大肠发育不良和自发腺瘤<sup>[29]</sup>; *SAVI* 基因敲除小鼠在十三个月时出现结肠息肉。YAP/TAZ 敲除虽然不会影响小鼠的肠道结构,但会影响肠道损伤后的再生修复<sup>[30]</sup>。Liang 等<sup>[31]</sup>检测了结直肠癌组织中 Hippo 信号通路相关基因的表达情况,发现结直肠癌组织中 *LATS2* 和 *MST1* 的 mRNA 水平下调,而 YAP、TAZ、TEAD1 的 mRNA 水平上调;结直肠癌中 *MST1* 蛋白水平相应下调,YAP 和 TEAD1 蛋白水平上调。Yuen 等<sup>[32]</sup>分析了 522 例结直肠癌患者的 TAZ 和 YAP 及其下游转录靶点 AXL (AXL 受体酪氨酸激酶) 和 *CTGF* 的表达水平,发现 TAZ、YAP 的 mRNA 表达水平与 AXL、*CTGF* 的 mRNA 表达水平呈正相关,当 YAP、TAZ、AXL、*CTGF* mRNA 表达水平较高时,肿瘤患者的生存期较短。

以上数据提示,YAP/TAZ 在结直肠癌中高表达,可以作为结直肠癌的预后标志物。此外,YAP 可促进结直肠癌细胞的耐药性,且与结直肠癌的复发相关。临床上,5-氟尿嘧啶是晚期结直肠癌患者常用的化疗药。在 5-氟尿嘧啶耐药结直肠癌细胞系中,YAP 的靶基因表达增加,提示 YAP 可能会促进结直肠癌细胞对 5-氟尿嘧啶产生耐药性<sup>[33]</sup>。YAP 还可促进结直肠癌细胞对表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂的耐药性。下调 YAP 蛋白水平可以增强结直肠癌细胞对西妥昔单抗 (EGFR 抑制剂) 的敏感性<sup>[34]</sup>,提示 YAP 可以作为结直肠癌治疗的靶点之一,其抑制剂可以提高结直肠癌细胞对西妥昔单抗等药物的敏感性。

结直肠癌中 YAP/TAZ 的上调可能是由 Hippo 信号通路上游激酶活性的下调导致<sup>[35]</sup>,如 *LATS1/2* 基因启动子的甲基化导致 *LATS1/2* 表达下降<sup>[36]</sup>,促进 YAP/TAZ 上调;又如,肿瘤微环境中 G 蛋白偶联受体 4 被细胞外质子激活后会促进 RhoA 的活化及 F 肌动蛋白的重排,抑制了 *LATS1/2* 激酶活性,促进 YAP/TAZ 上调<sup>[37]</sup>。另外,结直肠癌中 YAP/TAZ 上调也可能依赖于其他机制,如上文所述的 Hippo 信号通路与 Wnt 信号通路的交叉对话,YAP/TAZ 是 Wnt 信号通路的靶基因,其表达量和稳定性受到  $\beta$  连环蛋白的调控。Wnt 信号通路异常在结直肠癌发生中发挥至关重要的作用,大多数结直肠癌患者至少有一个 Wnt 信号通路基因发生突变,如  *$\beta$ -catenin* 基因和腺瘤性息肉病杆菌基因突变<sup>[38]</sup>。然而,YAP/TAZ 在结直肠癌中的促肿瘤作用是否依赖于 Wnt 信号通路仍未明确。

## 2.3 Hippo 信号通路失活会导致胃癌的发生

已有研究表明,Hippo 信号通路与胃癌的发生发展密切相关。在雏鸡的胃间充质中,YAP 过表达可以导致胃平滑肌细胞层扩张。在小鼠幽门上皮干细胞中,*LATS1/2* 双敲除可诱发胃癌发生。YAP 在正常人胃上皮增生区里只有中度表达,而在原发性和转移性胃癌患者中,YAP 表达增加<sup>[39]</sup>。多项独立研究表明,YAP/TAZ 过表达与胃癌患者淋巴转移及预后较差密切相关。胃癌组织中 YAP 的过表达受多种因素影响,有报道认为幽门螺杆菌可通过改变信号转导、细胞极性及基因组稳定性等使 Hippo 信号通路失活,增加 YAP/TAZ 的活性。胃癌组织中 Hippo 信号通路上游调

控因子相关基因(如 *FAT1-4*、*TAOK* 等)的失活突变频率较高,也会促进 *YAP* 过表达。此外,在胃癌组织中,许多微小 RNA 也能促进 *YAP* 的表达,如 miR-93-5p 在胃癌组织中可直接锚定在 *FAT4* 和 *LATS2* 的 3'非翻译区,抑制 *FAT4* 和 *LATS1/2* 的转录,增加 *YAP* 的活性,促进胃癌细胞的增殖、侵袭和耐药能力<sup>[40]</sup>。

胃癌中 *YAP* 促肿瘤的机制目前研究较少,有文献提示 *YAP* 可能是通过抑制线粒体的自噬活性,导致线粒体的凋亡和细胞氧化的应激反应,从而增强胃癌细胞的迁移和生存能力<sup>[41]</sup>。也有文章指出,*c-Myc* 是 *YAP* 的下游靶点,可能是 *YAP* 诱发胃癌发生的关键下游调节基因<sup>[39]</sup>,但具体机制仍不明确。*YAP* 与部分转录因子的相互作用也会影响胃癌的发生发展。转录因子 *IRF3* 与细胞核中的 *YAP* 和 *TEAD4* 相互作用,增强其相互作用,促进 *YAP* 的核易位和活化,在一定程度上促进了胃癌的发生发展<sup>[42]</sup>。转录因子 *FOXP3* 的缺失可能导致胃腺癌的发生,而 *FOXP3* 的表达受到 Hippo 信号通路的调控<sup>[43]</sup>。

### 3 结 语

综上所述,Hippo 信号通路的激活对于维持消化系统的稳态是必须的,其失活会促进消化系统肿瘤的发生发展。*YAP/TAZ* 在消化系统肿瘤中的过度活化可以促进肿瘤的发生,为临床干预提供了新的治疗靶点。然而,Hippo 信号通路在消化系统肿瘤中的未来研究还需要解决以下几个问题。首先,Hippo 信号通路的上游调控机制目前仍不明确,如 *WWC1-Frmd6-NF2* 蛋白复合物的上游目前仍不清楚,该蛋白复合物是如何激活 *MST1/2* 或 *LATS1/2* 的? 其次,在不同的消化系统肿瘤中,Hippo 信号通路的基因突变存在差异,如 Hippo 信号通路上游调控因子的突变频率在胃癌和结直肠癌中较高而在肝癌中较低,这些差异对于不同消化系统肿瘤的发生发展是否存在不同的作用机制? 再次,目前研究提示 *YAP/TAZ* 可以作为消化系统肿瘤的生物靶标,那么靶向于 *YAP/TAZ* 的小分子药物是否可以用于消化系统肿瘤的临床治疗? 上述问题均有待进一步研究。

### 参考文献

[1] YU F X, MENG Z, PLOUFFE S W, et al. Hippo

pathway regulation of gastrointestinal tissues [J]. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77: 201-227. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021014-071733.

- [2] JUSTICE R W, ZILIAN O, WOODS D F, et al. The *Drosophila* tumor suppressor gene *warts* encodes a homolog of human myotonic dystrophy kinase and is required for the control of cell shape and proliferation [J]. *Genes Dev*, 1995, 9 (5): 534-546. DOI: 10.1101/gad.9.5.534.
- [3] TAPON N, HARVEY K F, BELL D W, et al. *Salvador* promotes both cell cycle exit and apoptosis in *Drosophila* and is mutated in human cancer cell lines [J]. *Cell*, 2002, 110 (4): 467-478. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00824-3.
- [4] HAY B A, GUO M. Coupling cell growth, proliferation, and death. Hippo weighs in [J]. *Dev Cell*, 2003, 5 (3): 361-363. DOI: 10.1016/s1534-5807(03)00270-3.
- [5] CHAI Y, XIANG K, WU Y, et al. Cucurbitacin B inhibits the hippo-YAP signaling pathway and exerts anticancer activity in colorectal cancer cells [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 9251-9258. DOI: 10.12659/MSM.911594.
- [6] KANG W, CHENG A S, YU J, et al. Emerging role of Hippo pathway in gastric and other gastrointestinal cancers [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (3): 1279-1288. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1279.
- [7] SHIMOMURA T, MIYAMURA N, HATA S, et al. The PDZ-binding motif of Yes-associated protein is required for its co-activation of TEAD-mediated CTGF transcription and oncogenic cell transforming activity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443 (3): 917-923. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.100.
- [8] YU J, ZHENG Y, DONG J, et al. Kibra functions as a tumor suppressor protein that regulates Hippo signaling in conjunction with Merlin and Expanded [J]. *Dev Cell*, 2010, 18 (2): 288-299. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.12.012.
- [9] MA L, CUI J, XI H, et al. Fat4 suppression induces Yap translocation accounting for the promoted proliferation and migration of gastric cancer cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17 (1): 36-47. DOI: 10.1080/15384047.2015.1108488.
- [10] SHARMA P, MCNEILL H. Fat and Dachsous cadherins [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2013, 116: 215-235. DOI: 10.1016/B978-0-12-394311-8.00010-8.
- [11] AVRUCH J, ZHOU D, FITAMANT J, et al. Protein kinases of the Hippo pathway: regulation and substrates [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23 (7): 770-784. DOI: 10.1016/j.semdb.2012.07.002.
- [12] LUO J, YU F X. GPCR-Hippo signaling in cancer

- [J]. **Cells**, 2019, 8 ( 5 ). DOI: 10. 3390/cells8050426.
- [13] PAN D. The Hippo signaling pathway in development and cancer [J]. **Dev Cell**, 2010, 19 ( 4 ): 491-505. DOI:10. 1016/j. devcel. 2010. 09. 011.
- [14] MA B, CHEN Y, CHEN L, et al. Hypoxia regulates Hippo signalling through the SIAH2 ubiquitin E3 ligase [J]. **Nat Cell Biol**, 2015, 17 ( 1 ): 95-103. DOI:10. 1038/ncb3073.
- [15] WANG W, XIAO Z D, LI X, et al. AMPK modulates Hippo pathway activity to regulate energy homeostasis [J]. **Nat Cell Biol**, 2015, 17 ( 4 ): 490-499. DOI:10. 1038/ncb3113.
- [16] GALAN J A, AVRUCH J. MST1/MST2 protein kinases: regulation and physiologic roles [J]. **Biochemistry**, 2016, 55 ( 39 ): 5507-5519. DOI: 10. 1021/acs. biochem. 6b00763.
- [17] WIERZBICKI P M, RYBARCZY A. The Hippo pathway in colorectal cancer [J]. **Folia Histochem Cytobiol**, 2015, 53 ( 2 ): 105-119. DOI: 10. 5603/FHC. a2015. 0015.
- [18] TSCHAHARGANEH D F, CHEN X, LATZKO P, et al. Yes-associated protein up-regulates Jagged-1 and activates the Notch pathway in human hepatocellular carcinoma [J]. **Gastroenterology**, 2013, 144: 1530-1542. DOI:10. 1053/j. gastro. 2013. 02. 009.
- [19] YIMLAMAI D, CHRISTODOULOU C, GALLI G G, et al. Hippo pathway activity influences liver cell fate [J]. **Cell**, 2014, 157 ( 6 ): 1324-1338. DOI: 10. 1016/j. cell. 2014. 03. 060.
- [20] ZHOU D, CONRAD C, XIA F, et al. Mst1 and Mst2 maintain hepatocyte quiescence and suppress hepatocellular carcinoma development through inactivation of the Yap1 oncogene [J]. **Cancer Cell**, 2009, 16 ( 5 ): 425-438. DOI: 10. 1016/j. ccr. 2009. 09. 026.
- [21] LOFORESE G, MALINKA T, KEOGH A, et al. Impaired liver regeneration in aged mice can be rescued by silencing Hippo core kinases MST1 and MST2 [J]. **EMBO Mol Med**, 2017, 9 ( 1 ): 46-60. DOI:10. 15252/emmm. 201506089.
- [22] HONG L, CAI Y, JIANG M, et al. The Hippo signaling pathway in liver regeneration and tumorigenesis [J]. **Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)**, 2015, 47: 46-52. DOI: 10. 1093/abbs/gmu106.
- [23] ZENDER L, SPECTOR M S, XUE W, et al. Identification and validation of oncogenes in liver cancer using an integrative oncogenomic approach [J]. **Cell**, 2006, 125 ( 7 ): 1253-1267. DOI: 10. 1016/j. cell. 2006. 05. 030.
- [24] ZHANG L, SONG X, LI X, et al. Yes-associated protein 1 as a novel prognostic biomarker for gastrointestinal cancer; a meta-analysis [J]. **Biomed Res Int**, 2018, 2018: 4039173. DOI: 10. 1155/2018/4039173.
- [25] JIAO S, LI C, HAO Q, et al. VGLL4 targets a TCF4-TEAD4 complex to coregulate Wnt and Hippo signalling in colorectal cancer [J]. **Nat Commun**, 2017, 8: 14058. DOI: 10. 1038/ncomms14058.
- [26] SHEN S, GUO X, YAN H, et al. A miR-130a-YAP positive feedback loop promotes organ size and tumorigenesis [J]. **Cell Res**, 2015, 25 ( 9 ): 997-1012. DOI: 10. 1038/cr. 2015. 98.
- [27] ZHANG S, CHEN Q, LIU Q, et al. Hippo signaling suppresses cell ploidy and tumorigenesis through Skp2 [J]. **Cancer Cell**, 2017, 31 ( 5 ): 669-684. e7. DOI: 10. 1016/j. ccell. 2017. 04. 004.
- [28] HONG A W, MENG Z, GUAN K L. The Hippo pathway in intestinal regeneration and disease [J]. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, 2016, 13 ( 6 ): 324-337. DOI: 10. 1038/nrgastro. 2016. 59.
- [29] ZHOU D, ZHANG Y, WU H, et al. Mst1 and Mst2 protein kinases restrain intestinal stem cell proliferation and colonic tumorigenesis by inhibition of Yes-associated protein (Yap) overabundance [J/OL]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2011, 108 ( 49 ): E1312-1320. DOI: 10. 1073/pnas. 1110428108.
- [30] DEGHANIAN F, HOJATI Z, HOSSEINKHAN N, et al. Reconstruction of the genome-scale co-expression network for the Hippo signaling pathway in colorectal cancer [J]. **Comput Biol Med**, 2018, 99: 76-84. DOI: 10. 1016/j. complbiomed. 2018. 05. 023.
- [31] LIANG K, ZHOU G, ZHANG Q, et al. Expression of hippo pathway in colorectal cancer [J]. **Saudi J Gastroenterol**, 2014, 20 ( 3 ): 188-194. DOI: 10. 4103/1319-3767. 133025.
- [32] YUEN H F, MCCRUDDEN C M, HUANG Y H, et al. TAZ expression as a prognostic indicator in colorectal cancer [J/OL]. **PLoS One**, 2013, 8 ( 1 ): e54211. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0054211.
- [33] SONG R, GU D, ZHANG L, et al. Functional significance of Hippo/YAP signaling for drug resistance in colorectal cancer [J]. **Mol Carcinog**, 2018, 57 ( 11 ): 1608-1615. DOI: 10. 1002/mc. 22883.
- [34] LIU B S, XIA H W, ZHOU S, et al. Inhibition of YAP reverses primary resistance to EGFR inhibitors in colorectal cancer cells [J]. **Oncol Rep**, 2018, 40 ( 4 ): 2171-2182. DOI: 10. 3892/or. 2018. 6630.
- [35] WIERZBICKI P M, ADRYCH K, KARTANOWICZ D, et al. Underexpression of LATS1 TSG in colorectal cancer is associated with promoter hypermethylation [J]. **World J Gastroenterol**,

- 2013,19(27):4363-4373. DOI:10.3748/wjg.v19.i27.4363.
- [36] MCKEY J, MARTIRE D, DE SANTA BARBARA P, et al. LIX1 regulates YAP1 activity and controls the proliferation and differentiation of stomach mesenchymal progenitors[J]. **BMC Biol**,2016,14:34. DOI:10.1186/s12915-016-0257-2.
- [37] YU M, CUI R, HUANG Y, et al. Increased proton-sensing receptor GPR4 signalling promotes colorectal cancer progression by activating the hippo pathway[J]. **EBioMedicine**, 2019, 48:264-276. DOI:10.1016/j.ebiom.2019.09.016.
- [38] YAO H, ASHIHARA E, MAEKAWA T. Targeting the Wnt/beta-catenin signaling pathway in human cancers[J]. **Expert Opin Ther Targets**,2011,15(7):873-887. DOI:10.1517/14728222.2011.577418.
- [39] CHOI W, KIM J, PARK J, et al. YAP/TAZ initiates gastric tumorigenesis via upregulation of MYC[J]. **Cancer Res**,2018,78(12):3306-3320. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-17-3487.
- [40] LI L, ZHAO J, HUANG S, et al. MiR-93-5p promotes gastric cancer-cell progression via inactivation of the Hippo signaling pathway[J]. **Gene**,2018,641:240-247. DOI:10.1016/j.gene.2017.09.071.
- [41] YAN H, QIU C, SUN W, et al. Yap regulates gastric cancer survival and migration via SIRT1/Mfn2/mitophagy[J]. **Oncol Rep**, 2018, 39(4):DOI:1671-1681. 10.3892/or.2018.6252.
- [42] JIAO S, GUAN J, CHEN M, et al. Targeting IRF3 as a YAP agonist therapy against gastric cancer[J]. **J Exp Med**,2018,215(2):699-718. DOI:10.1084/jem.20171116.
- [43] SUH J H, WON K Y, KIM G Y, et al. Expression of tumoral FOXP3 in gastric adenocarcinoma is associated with favorable clinicopathological variables and related with Hippo pathway[J]. **Int J Clin Exp Pathol**, 2015, 8(11):14608-14618.

[本文编辑 沈敏 刘丽娜]

## · 学术动态 ·

### 陈军教授团队研究成果揭示抑癌基因 p53 在中暑阈值高温下能保护细胞存活

2019年12月10日,陈军教授团队在《细胞报告》(*Cell Reports*)在线发表了相关研究成果论文“p53 protects cells from death at the heatstroke threshold temperature”(https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.032)。该研究揭示了抑癌基因 p53 在中暑阈值高温下保护细胞存活及其分子机制。

抑癌基因 p53 是一个转录因子,p53 突变不仅容易导致肿瘤发生,而且 p53 突变的肿瘤细胞对于化疗和放疗极不敏感。已有研究提示,p53 在 41.5 °C 以上高温下,发挥诱导细胞凋亡的作用,但 p53 在 40 °C 及以下高温中的作用尚未明确。研究人员利用斑马鱼和人的细胞系两种模式体系研究,发现在 40 °C 温度条件下,与诱导细胞凋亡功能相反,p53 通过抑制过度热激反应来促进细胞存活。在 40 °C 高温下,细胞启动热激反应,热激反应转录因子 Hsf1 提高 Hsc70 和 Hsp90 的表达,一方面 Hsc70 通过伴侣蛋白介导的细胞自噬促进错误折叠或多余蛋白的降解;另一方面 Hsp90 通过蛋白互作等提高 p53 稳定性,促进细胞存活。如果在这种温度下,p53 失去功能,会产生过激的热激反应,积累过多的 Hsf1 和 Hsc70 蛋白,造成过多 Hsc70 介导的蛋白降解,导致细胞死亡;在 43 °C 超高温下,诱发 DNA 损伤反应,共济失调毛细血管扩张突变基因被激活,通过对 p53 S37 位丝氨酸磷酸化来稳定 p53 蛋白并激活其转录功能,磷酸化 p53 不与 Hsf1 的启动子结合,仅与细胞凋亡蛋白 *Bax* 基因的启动子结合,促进其表达,诱导细胞凋亡。

此外,小鼠肿瘤移植实验显示,40 °C 处理能够显著抑制 p53<sup>-/-</sup>肿瘤细胞生长,但对 p53<sup>+/+</sup> 细胞影响不大,并且对于小鼠的正常组织无明显影响。这项研究可为 p53<sup>-/-</sup>肿瘤患者的治疗提供了新思路。

龚璐博士研究生为该论文第一作者。研究项目得到国家重点研发计划和国家自然科学基金资助。