

Hippo 信号通路在口腔鳞状细胞癌中的研究进展

易晨 黄子贤 余东升

中山大学附属口腔医院, 光华口腔医学院, 广东省口腔医学重点实验室, 广州 510055

通信作者: 余东升, Email: yudsh@mail.sysu.edu.cn



扫码阅读电子版

【摘要】 口腔鳞状细胞癌(OSCC)是临床上最常见的头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)之一,目前主要采用手术治疗为主、放化疗为辅,多种治疗方式联合的综合治疗方式来应对,由于其术后可能局部复发、淋巴结转移,患者术后5年生存率仍然不足50%,因此仍然需要寻找新的治疗方案。Hippo信号通路在调控器官大小、细胞数量和调节组织稳态平衡,以及在肿瘤的发生、发展中都发挥着至关重要的作用。研究表明,Hippo信号通路在调控OSCC细胞的增殖、侵袭和转移、凋亡和维持肿瘤干细胞特性等生物学行为中亦发挥着非常重要的作用。因此,Hippo信号通路可能为OSCC的治疗提供新的靶点。本文综述了Hippo信号通路的组成、调节机制及Hippo信号通路在OSCC发生、发展中的研究进展,以期对OSCC的研究和防治提供更广阔的思路。

【关键词】 癌,鳞状细胞; 细胞增殖; 肿瘤转移; Hippo信号通路; 生物学功能

基金项目:国家自然科学基金(81873711、82073378)

引用著录格式:易晨,黄子贤,余东升. Hippo信号通路在口腔鳞状细胞癌中的研究进展[J/CD]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2020, 14(6):396-400.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2020.06.010

Research progress of Hippo signaling pathway in oral squamous cell carcinoma

Yi Chen, Huang Zixian, Yu Dongsheng

Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: Yu Dongsheng, Email: yudsh@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is one of the most common head and neck squamous cell carcinomas. At present, the surgery is mainly used, the chemoradiotherapy as a supplement, and a variety of treatment methods combined to comprehensive therapy for the treatment of OSCC. However, the 5-year survival rate of OSCC is still less than 50% owing to local recurrence and lymph node metastasis, and we still need to find more new therapies. The Hippo signaling pathway plays a crucial role in regulating organ size, cell number and homeostasis, as well as in the development of tumors. Recent

studies have shown that the Hippo signaling pathway also plays an important role in regulating the proliferation, invasion and metastasis, apoptosis of OSCC, and maintaining the characteristics of OSCC tumor stem cells, therefore, the Hippo signaling pathway may provide a new target for the treatment of OSCC. This paper reviews the composition and regulatory mechanism of Hippo signaling pathway and the research progress of Hippo signaling pathway in OSCC, which may provide a broader horizon for the research and treatment of OSCC.

【Key words】 Carcinoma, squamous cell; Cell proliferation; Neoplasm metastasis; Hippo signaling pathway; Biological function

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81873711,82073378)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2020.06.010

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是最常见的恶性肿瘤之一,据全球统计数据,2018年的全球癌症患者中,OSCC有超过350 000例确诊病例和将近170 000例死亡病例^[1]。然而,由于OSCC术后会发生局部复发和淋巴结转移,近几十年来OSCC的总体生存率未见明显提升^[2]。目前,OSCC的主要治疗方式包括手术治疗为主、放化疗为辅,以及靶向治疗、生物疗法等多种方式联合的综合治疗^[3]。分子靶向治疗和免疫检查点抑制疗法蓬勃发展,例如2006年西妥昔单抗被批准用于OSCC的治疗,2016年细胞程序性死亡配体1(programmed death receptor-1 ligand, PD-L1)免疫疗法也被批准用于OSCC转移和复发病例的辅助治疗,但事实上这些分子疗法在OSCC中的疗效仍然欠佳^[4],亟需寻找新的靶向疗法来寻求新的突破。

研究人员在各种有机生物体模型中进行相关研究,发现在哺乳动物进化上高度保守的Hippo信号通路在很多组织器官中,在调控器官大小、细胞数量和调节组织稳态平衡中发挥着至关重要的作用^[5]。同时Hippo信号通路在一系列恶性肿瘤中出现显著异常,可调控多种癌细胞增殖、侵袭和转移、凋亡、化疗耐药等恶性行为,被认为是治疗癌症和再生医学的重要靶标^[6]。但关于Hippo信号通路在OSCC中的研究都停留在表型探究,其内在的分子调控机制尚不清楚。本文针对近年来有关Hippo信号通路在OSCC中的研究进展作一综述。

一、Hippo 信号通路的组成及作用机制简介

Hippo 信号通路的核心成员首先是在果蝇中通过遗传筛选被鉴定出来的。在果蝇中,该通路主要包括 Hpo、Sav、Wts、Mats 和 Yki,这些蛋白的激活会导致果蝇组织的过度生长^[7]。Hpo、Sav、Wts 和 Mob1 形成激酶级联反应,其中 Hpo-Sav 复合物磷酸化 Wts 和 Mob1,然后活化的 Wts-Mob1 复合物进一步磷酸化转录共激活因子 Yki 并使其失活^[8]。

Hippo 信号通路在哺乳动物进化中呈现高度保守,Hpo、Sav、Wts、Mats、Yki 在哺乳动物中的同源分别为 MST1/2、SAV1、LATS1/2、MOB1a/b、YAP/TAZ^[6,9]。这条通路是由几种抑癌基因和一种癌基因组成的信号网络,其中 YAP(Yes-associated protein)是位于人类染色体11q22的扩增子,是一种候选癌基因,TAZ为其同源蛋白,YAP在多种类型肿瘤中的表达以及在细胞核的定位都明显增加,TAZ也与肿瘤的转移特性密切相关^[10]。它主要通过一系列相关激酶的相互作用和级联磷酸化来传递信号,Hippo 信号通路在正常的细胞中发挥抑癌作用,LATS1/2 直接磷酸化 YAP/TAZ 后使其被 14-3-3 蛋白募集,从而滞留在细胞质中^[11-12],然后进一步通过泛素化被蛋白酶体降解^[13]。而当 Hippo 信号通路处于缺乏或阻断状态下时,未磷酸化的 YAP/TAZ 便可进入细胞核作为转录共激活因子,结合并激活 TEA 结构域家族转录因子(TEA domain family members, TEAD),进而调控下游靶基因如 CTGF1 和 Cyr61 等的转录表达,促进细胞增殖并抑制细胞凋亡^[14]。通过抑制 YAP 和 TAZ 转录共激活因子可以抑制细胞增殖并促进凋亡,应对各种不同的细胞内外信号,其中 Hippo 信号通路主要受到以下 5 种上游信号的调控。

1. 细胞间接触:细胞与细胞之间的联系是调控 Hippo 通路的首要信号^[15]。Wu 等^[16]在对结肠癌细胞 HCT116 的研究中发现,在较低的细胞密度条件下,YAP/TAZ 主要定位在细胞核中促进靶基因转录;而细胞密度较高时,YAP/TAZ 则主要定位在细胞质中以抑制下游靶基因的激活。

2. 机械信号:诸如细胞外基质密度、细胞几何形态这样的机械信号也是 YAP/TAZ 的潜在调控因素。当细胞生长在较致密的培养基中时,可以观测到 YAP/TAZ 被激活^[5]。还有研究表明,细胞受到机械敏感性变化、机械性应力和剪切应力时会促进 YAP/TAZ 的激活^[17]。

3. 细胞极性:在果蝇中,细胞极性蛋白 Crumbs(Crb)对 Hippo 上游 Ex/Mer/Kibra 复合物的顶端定位非常关键^[7];原始钙黏蛋白 Fat 也可能通过调控 Ex 蛋白水平和定位来激活 Hippo 通路^[18]。哺乳动物中,PAR3 等基底细胞极性蛋白也可通过 LATS1/2 促进 YAP/TAZ 的活化^[17]。由此可见,细胞极性可能是间接调控 Hippo 信号通路的。

4. G 蛋白偶联受体的配体信号:如溶血磷脂、凝血酶、血管紧张素 II、雌激素等,通过 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)与 Gα12/13 或 Gαq/11 结合后激活 YAP/TAZ;而与 Gas 结合的配体(如肾上腺素、胰高糖素)则会通过 PKA 抑制 YAP/TAZ 的活性^[17,19]。GPCR 是介导各类型生理病理反应的膜受体家族,通过 GPCR 可以将 Hippo 信

号通路与广泛的上游信号和生物功能联系起来。

5. 细胞能量状态:葡萄糖代谢通过糖酵解途径促进 YAP/TAZ 结合 TEAD 转录因子,以此来激活 YAP 介导的下游转录活动以及促进细胞生长的能力^[20];能量应激还可以通过提高 LATS1/2 激酶活性来抑制 YAP^[5]。

二、Hippo 信号通路在口腔鳞状细胞癌发生、发展中的研究进展

Hippo 信号通路在肝癌、乳腺癌、肺癌、结肠癌、卵巢癌等多种肿瘤的相关研究中表达异常,可以发现 YAP/TAZ 的过量表达或明显的核内累积情况^[21]。在多个小鼠器官的实验中,亦能验证 Hippo 通路中 YAP/TAZ 具有致癌作用,且其上游因子则具有抑癌作用。在细胞水平,YAP 的活化对于细胞增殖、生存、迁移侵袭都很重要,YAP/TAZ 的高度活性使得细胞能逃避接触抑制和凋亡并提升细胞的锚定非依赖生长能力^[21-22]。

1. Hippo 信号通路与 OSCC 的增殖:癌细胞与人体内大多数正常细胞的最大差别在于,前者具备无限增殖的潜能,而后的细胞生长和分化周期的细胞数量受到限制^[23],而 Hippo 则在这种维持稳态的限制状态中发挥着至关重要的作用。YAP/TAZ 长期处于激活状态时,会导致组织过度生长或癌症的发生,因此需要严格监控 Hippo 信号通路的生理性波动以避免危害机体,在 Hippo 信号通路中通过负反馈调节机制来实现这种监控,YAP/TAZ 直接诱导 NF2、LATS2、MST1 的转录使 LATS1/2 激活并抑制 YAP/TAZ。负反馈调节机制对于维持 YAP/TAZ 的暂时性激活至关重要,YAP 与 TAZ 通过负反馈调节机制互相拮抗,这种拮抗作用可以缓冲 Hippo 信号通路的波动以维持组织稳态。当这种负反馈调节机制被干扰时,失控的 Hippo 信号通路会导致肿瘤形成。

Zhang 等^[24]研究发现,YAP 能够通过激活 Fra-1(转录共激活因子)促进 OSCC 细胞的增殖和集落形成能力。Chen 等^[25]认为,YAP 在 OSCC 中的表达水平明显高于癌旁非肿瘤组织;YAP 的下调能抑制 OSCC 细胞(CAL-27)的增殖,增加细胞凋亡率;而 YAP 上调则会促进细胞增殖、降低细胞凋亡率,此外 YAP 的表达水平还会影响 C-MYC(细胞增殖相关致癌基因)的 mRNA 和蛋白表达水平。

2. Hippo 信号通路与 OSCC 的侵袭和转移:在 OSCC 的治疗中,肿瘤细胞的侵袭和转移是造成术后生存率无法显著提升的关键因素,研究者发现,Hippo 信号通路中的 YAP/TAZ 的表达异常会影响 OSCC 迁移和侵袭能力。

Ge 等^[26]通过对头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)临床样本分析,发现 YAP 在 HNSCC 组织中的表达明显高于在非肿瘤组织中的表达且在肿瘤侵犯边缘处较为集中,并且验证了 YAP 的表达与 HNSCC 患者的淋巴结转移密切相关。Wei 等^[27]通过对舌鳞状细胞癌患者样本进行分析,发现 TAZ 表达异常增高与 TSCC 患者较差的临床预后和较低的术后生存率密切相关。Dong 等^[28]研究发现,在 OSCC 细胞中,TNF-α 能诱导 LATS2 通过磷酸化 YAP 来抑制 OSCC 细胞迁移和侵袭。Hiemer 等^[29]通过

对OSCC细胞的研究,发现OSCC组织通常会呈现出异常的YAP核聚集,体外实验证明Hippo通路中的YAP、TAZ在细胞核内的活性增高时会促进OSCC细胞存活和迁移;同时体内实验表明,YAP/TAZ对于肿瘤的生长和转移也是必须的。

3. Hippo信号通路与OSCC的凋亡:细胞附着于细胞外基质的能力是维持细胞存活的重要机制,当细胞脱离了胞外基质时便会发生凋亡。细胞对胞外基质的附着状态同样会调控Hippo通路的活性,YAP高表达的癌细胞可以逃逸正常的凋亡程序并发生转移^[22]。Su等^[30]发现,TAZ的抑制剂AR-42能抑制OSCC细胞的增殖和运动能力,并能诱导细胞凋亡并促使细胞周期滞留在G2/M期。Ma等^[31]发现,在OSCC细胞中,Mst1过表达可以通过 β -catenin/DRP1信号通路进而激活线粒体分裂促进细胞凋亡,当抑制 β -catenin或敲低DRP1都可以中止这种促凋亡效应,这表明Mst1是通过 β -catenin/DRP1信号通路调控线粒体动态平衡在口腔癌细胞中发挥作用的。“凋亡触发”在调节子和效应子之间进行信号传递,它是由促凋亡和抗凋亡的Bcl-2家族成员调节蛋白之间的平衡控制的^[23]。Chen等^[25]发现,YAP的表达水平还会影响抗凋亡蛋白BCL-2的mRNA和蛋白表达水平,因此得出结论——YAP在OSCC中能通过影响细胞内部凋亡信号通路起到抵抗细胞凋亡的关键作用。

4. Hippo信号通路与OSCC的干细胞特性:研究表明,具有干细胞特性的癌细胞会促进肿瘤的发生、转移等恶性特征。目前,在乳腺癌、前列腺癌等中已经分离鉴定出许多肿瘤干细胞或肿瘤干细胞样细胞^[32-33]。肿瘤干细胞具有肿瘤异质性,同时具有原始活性,基本特征包括自我更新和成瘤,同时也具有侵袭性生长和药物抵抗性的特点,是肿瘤转移和复发的原因之一,其中自我更新对于干细胞特性至关重要,这是细胞增殖和分化的基础,肿瘤干细胞可以通过自我更新产生活跃的增殖细胞^[34]。在多种组织的干细胞或祖细胞中可以观察到YAP呈高度激活状态,例如YAP在基底祖细胞和肠隐窝干细胞中呈高度核表达^[5];YAP/TAZ在肿瘤干细胞(CSC)中表达很活跃,并且对于CSC扩增是必须的,YAP/TAZ能重新调整非肿瘤干细胞并赋予其干细胞特征,对于肿瘤干细胞自我更新和肿瘤启动能力来说是不可或缺的^[35]。

Li等^[36]研究发现,TAZ能促进口腔癌细胞的表皮间充质转化(EMT)、维持肿瘤干细胞特征。Su等^[30]发现,TAZ的抑制剂AR-42可以抑制OSCC细胞的迁移侵袭、EMT及肿瘤干细胞相关蛋白的表达,说明可能会抑制OSCC肿瘤干细胞的转移和自我更新能力。Li等^[37]研究表明,TAZ可以通过调控下游的SOX2来促进HNSCC肿瘤干细胞的自我更新能力。

5. Hippo信号通路与OSCC的化疗耐药性:YAP/TAZ的活性与肿瘤细胞的耐药性有关系,例如YAP/TAZ呈高度活性的乳腺癌细胞表现出对药物的耐药性,如紫杉酚、5-氟二氧嘧啶、阿霉素等^[38-39]。而且,YAP呈高度活性的肺癌和结肠癌细胞会对RAF和MEK靶向治疗耐受^[40]。研究表明,它莫西芬(一种抗雌激素药)可以通过活化雌激素受体来激活YAP/TAZ,从而促进肿瘤生长和药物抵抗性^[41]。

Yoshikawa等^[42]通过对OSCC细胞研究发现,Hippo通路中的YAP激活能增强OSCC细胞的顺铂耐药性,而使用siRNA使YAP表达受抑制则会提升OSCC细胞对顺铂的敏感性。若要进一步明确YAP和磷酸化的YAP是否能作为预测OSCC细胞对顺铂敏感性的分子标志物,还需要进一步探究YAP的表达水平、迁移、磷酸化状态与OSCC临床患者接受顺铂治疗前后的关系。YAP和磷酸化的YAP有可能成为产生化疗耐药患者治疗的靶点。

6. OSCC中Hippo通路与其他通路的交互作用:Hippo信号通路的其他调控蛋白,包括RASSFs、GPCR(G蛋白耦联受体)、TAO1、MARK1、SIK1、MASK和PP2A等,也是其他信号通路的重要组分,表明Hippo和其他信号通路之间存在广泛的相互联系^[43]。如Wnt信号中的DVL和 β -catenin,能够调节YAP/TAZ的定位、降解和活性^[44];YAP/TAZ与SMAD家族成员共同维持干细胞多能性或诱导特异性干细胞分化的功能^[45];这就可以解释为什么有一些肿瘤中,Hippo通路中的其他组分并未发生异常,而YAP/TAZ却被激活了,例如KRAS、APC、LKB1的突变都可以激活YAP/TAZ^[46-47]。

García-Escudero等^[48]研究表明,PIK3CA的高表达与OSCC患者的临床预后及术后复发率密切相关,但在这些肿瘤细胞中,PIK3CA过表达的OSCC细胞株呈现出YAP激活的表现,这表明PIK3CA可能是通过Hippo通路而非典型的Akt/mTOR通路来促进肿瘤发展的。不过,PIK3CA过表达与YAP被激活的联系尚未在分子水平得到验证。

三、Hippo信号通路与口腔鳞状细胞癌的靶向治疗

Hippo信号通路在调控肿瘤细胞的生物学行为和维持组织稳态方面发挥着如此重要的作用,这也将为再探究癌症治疗方案开启前所未有的领域,那么研究者究竟可以从哪些点着手开展靶向治疗呢?

Hippo通路信号是通过激酶级联反应传递的,而这些蛋白激酶通常都是可以通过药物控制的。总的来说,MST1/2和LATS1/2是肿瘤抑制剂,多数情况下二者表达受到抑制时可能会促进肿瘤的生长,相反抑制YAP/TAZ则会起到非常关键的抗肿瘤作用^[49]。由于YAP/TAZ的功能是通过TEAD介导的,因此破坏YAP/TAZ与TEAD结合的小分子也可以行使YAP/TAZ抑制剂的功能,例如吡啶啉家族分子,例如:维替泊芬(verteporfin,VP)能够破坏YAP/TAZ与TEAD之间的结合,小鼠实验证明,VP能够阻断YAP/TAZ靶基因的转录并抑制由YAP过表达或NF2失活引起的肝脏过度生长^[50];根据YAP-TEAD以及VGLL4-TEAD复合体的结构信息,科研人员设计了一种命名为超级TDO的多肽来阻断YAP和TEAD的结合,研究表明,在小鼠模型中这种超级TDO能够抑制肿瘤的生长^[51]。

目前,制造出蛋白激酶的直接激活剂还有一定的难度,但是可以通过上游调控因子间接激活YAP/TAZ。例如,第一个被鉴定出对YAP有抑制作用的多巴酚丁胺,是一种GPCR受体拮抗剂,可通过促进YAP的胞质聚集阻碍YAP介导的转录^[52];接着又鉴定出了磷酸二酯酶的抑制剂rolipram和ibudilast等针对YAP/TAZ的间接抑制剂^[53];Rho家族的G蛋白

对于LATS1/2有很强的抑制作用,而膜定位对于Rho的细胞功能来说又非常重要,甲羟戊酸代谢途径的抑制剂他汀类药物能够阻断Rho G蛋白的膜转位并间接抑制YAP/TAZ的活性^[54]。如果在小鼠动物模型中验证这些药物在抑制肿瘤方面能发挥作用,或在进行流行病学调查研究使用这些药物的患者是否具有较低的癌症发病率,将会使研究进一步深入。

综上所述,Hippo信号通路可以调节肿瘤细胞的增殖与凋亡,其中YAP/TAZ是此通路的靶因子,通路成员表达异常或YAP/TAZ过表达时会促进肿瘤的发生、发展,YAP/TAZ是肿瘤靶向治疗的有效靶点。通过探讨Hippo信号通路调控机制及其在OSCC中的研究进展,为OSCC的诊断、治疗和预后提供了参考。过去几年,Hippo信号通路已经在整个肿瘤领域的机制研究方面取得了很大的进步,但目前OSCC中的研究尚不够深入,就这种研究现状继续进行深入的挖掘可为探究OSCC治疗方式上提供可参考的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] Biswas NK, Das C, Das S, et al. Lymph node metastasis in oral cancer is strongly associated with chromosomal instability and DNA repair defects [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(9):2568-2579. DOI:10.1002/ijc.32305.
- [3] Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, et al. Nccn guidelines insights: Head and neck cancers, version 1.2018 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5):479-490. DOI:10.6004/jnccn.2018.0026.
- [4] Chai AWY, Lim KP, Cheong SC. Translational genomics and recent advances in oral squamous cell carcinoma [J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2020, 61:71-83. DOI:10.1016/j.semcancer.2019.09.011.
- [5] Yu FX, Zhao B, Guan KL. Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer [J]. *Cell*, 2015, 163(4):811-828. DOI:10.1016/j.cell.2015.10.044.
- [6] 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.
- [7] Richardson HE, Portela M. Tissue growth and tumorigenesis in drosophila: Cell polarity and the hippo pathway [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 48:1-9. DOI:10.1016/j.ceb.2017.03.006.
- [8] Snigdha K, Gangwani K, Lalalikar GV, et al. Hippo signaling in cancer: Lessons from drosophila models [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7:85. DOI:10.3389/fcell.2019.00085.
- [9] Halder G, Johnson RL. Hippo signaling: Growth control and beyond [J]. *Development*, 2011, 138(1):9-22. DOI:10.1242/dev.045500.
- [10] Misra JR, Irvine KD. The hippo signaling network and its biological functions [J]. *Annu Rev Genet*, 2018, 52:65-87. DOI:10.1146/annurev-genet-120417-031621.
- [11] Dong JX, Feldmann G, Huang JB, et al. Elucidation of a universal size-control mechanism in drosophila and mammals [J]. *Cell*, 2007, 130(6):1120-1133. DOI:10.1016/j.cell.2007.07.019.
- [12] Fu V, Plouffe SW, Guan KL. The hippo pathway in organ development, homeostasis, and regeneration [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 49:99-107. DOI:10.1016/j.ceb.2017.12.012.
- [13] Zhao B, Li L, Tumaneng K, et al. A coordinated phosphorylation by lats and ck1 regulates yap stability through scf beta-trcp [J]. *Gene Dev*, 2010, 24(1):72-85. DOI:10.1101/gad.1843810.
- [14] Lin KC, Park HW, Guan KL. Regulation of the hippo pathway transcription factor TEAD [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42(11):862-872. DOI:10.1016/j.tibs.2017.09.003.
- [15] Karaman R, Halder G. Cell junctions in hippo signaling [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(5):a028753. DOI:10.1101/cshperspect.a028753.
- [16] Wu J, Mimikes AM, Gao M, et al. Intercellular interaction dictates cancer cell ferroptosis via nf2-yap signalling [J]. *Nature*, 2019, 572(7769):402-406. DOI:10.1038/s41586-019-1426-6.
- [17] Meng Z, Moroishi T, Guan KL. Mechanisms of hippo pathway regulation [J]. *Genes Dev*, 2016, 30(1):1-17. DOI:10.1101/gad.274027.115.
- [18] Wang X, Zhang Y, Blair SS. Fat-regulated adaptor protein dlsh binds the growth suppressor expanded and controls its stability and ubiquitination [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(4):1319-1324. DOI:10.1073/pnas.1811891116.
- [19] Luo J, Yu FX. Gpcr-hippo signaling in cancer [J]. *Cells*, 2019, 8(5):4256. DOI:10.3390/cells8050426.
- [20] Ardestani A, Lupse B, Maedler K. Hippo signaling: Key emerging pathway in cellular and whole-body metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(7):492-509. DOI:10.1016/j.tem.2018.04.006.
- [21] Zanconato F, Cordenonsi M, Piccolo S. Yap/taz at the roots of cancer [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(6):783-803. DOI:10.1016/j.ccell.2016.05.005.
- [22] Zhao B, Li L, Wang L, et al. Cell detachment activates the hippo pathway via cytoskeleton reorganization to induce anoikis [J]. *Genes Dev*, 2012, 26(1):54-68. DOI:10.1101/gad.173435.111.
- [23] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674. DOI:10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [24] Zhang L, Ye DX, Pan HY, et al. Yes-associated protein promotes cell proliferation by activating fos related activator-1 in oral squamous cell carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2011, 47(8):693-697. DOI:10.1016/j.oraloncology.2011.06.003.
- [25] Chen X, Gu W, Wang Q, et al. C-myc and bcl-2 mediate yap-regulated tumorigenesis in oscc [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(1):668-679. DOI:10.18632/oncotarget.23089.
- [26] Ge L, Smail M, Meng W, et al. Yes-associated protein expression in head and neck squamous cell carcinoma nodal metastasis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27529. DOI:10.1371/journal.pone.0027529.
- [27] Wei Z, Wang Y, Li Z, et al. Overexpression of hippo pathway

- effector taz in tongue squamous cell carcinoma: Correlation with clinicopathological features and patients' prognosis [J]. *J Oral Pathol Med*, 2013, 42(10):747-754. DOI:10.1111/jop.12062.
- [28] Dong C, Wei KJ, Zhang WB, et al. Lats2 induced by TNF-alpha and inhibited cell proliferation and invasion by phosphorylating yap in oral squamous cell carcinoma [J]. *J Oral Pathol Med*, 2015, 44(6):475-481. DOI:10.1111/jop.12317.
- [29] Hiemer SE, Zhang L, Kartha VK, et al. A YAP/TAZ-regulated molecular signature is associated with oral squamous cell carcinoma [J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(6):957-968. DOI:10.1158/1541-7786.Mcr-14-0580.
- [30] Su L, Wang S, Yuan T, et al. Anti-oral squamous cell carcinoma effects of a potent taz inhibitor ar-42 [J]. *Journal of Cancer*, 2020, 11(2):364-373. DOI:10.7150/jca.32436.
- [31] Ma C, Fan L, Wang J, et al. Hippo/Mst1 overexpression induces mitochondrial death in head and neck squamous cell carcinoma via activating β -catenin/Drp1 pathway [J]. *Cell Stress and Chaperones*, 2019, 24(4):807-816. DOI:10.1007/s12192-019-01008-9.
- [32] Pindiprolu S, Krishnamurthy PT, Chintamaneni PK. Pharmacological targets of breast cancer stem cells: A review [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2018, 391(5):463-479. DOI:10.1007/s00210-018-1479-3.
- [33] Skvortsov S, Skvortsova, II, Tang DG, et al. Concise review: prostate cancer stem cells: current understanding [J]. *Stem Cells*, 2018, 36(10):1457-1474. DOI:10.1002/stem.2859.
- [34] Ayob AZ, Ramasamy TS. Cancer stem cells as key drivers of tumour progression [J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1):20. DOI:10.1186/s12929-018-0426-4.
- [35] Basu-Roy U, Bayin NS, Rattanakorn K, et al. Sox2 antagonizes the hippo pathway to maintain stemness in cancer cells [J]. *Nature Communications*, 2015, 6:6411. DOI:10.1038/ncomms7411.
- [36] Li Z, Wang Y, Zhu Y, et al. The hippo transducer TAZ promotes epithelial to mesenchymal transition and cancer stem cell maintenance in oral cancer [J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(6):1091-1105. DOI:10.1016/j.molonc.2015.01.007.
- [37] Li J, Li Z, Wu Y, et al. The Hippo effector TAZ promotes cancer stemness by transcriptional activation of SOX2 in head neck squamous cell carcinoma [J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10:603. DOI:10.1038/s41419-019-1838-0.
- [38] Cordenonsi M, Zanconato F, Azzolin L, et al. The Hippo transducer TAZ confers cancer stem cell-related traits on breast cancer cells [J]. *Cell*, 2011, 147(4):759-772. DOI:10.1016/j.cell.2011.09.048.
- [39] Lai D, Ho KC, Hao Y, et al. Taxol resistance in breast cancer cells is mediated by the hippo pathway component TAZ and its downstream transcriptional targets Cyr61 and CTGF [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(7):2728-2738. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-2711.
- [40] Lin L, Sabnis AJ, Chan E, et al. The Hippo effector YAP promotes resistance to RAF- and MEK-targeted cancer therapies [J]. *Nat Genet*, 2015, 47(3):250-256. DOI:10.1038/ng.3218.
- [41] Zhou X, Wang S, Wang Z, et al. Estrogen regulates Hippo signaling via GPER in breast cancer [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5):2123-2135. DOI:10.1172/JCI79573.
- [42] Yoshikawa K, Noguchi K, Nakano Y, et al. The Hippo pathway transcriptional co-activator, YAP, confers resistance to cisplatin in human oral squamous cell carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(6):2364-2370. DOI:10.3892/ijo.2015.2948.
- [43] Attisano L, Wrana JL. Signal integration in TGF- β , WNT, and Hippo pathways [J]. *F1000Prime Rep*, 2013, 5:17. DOI:10.12703/P5-17.
- [44] Bernascone I, Martin-Belmonte F. Crossroads of Wnt and Hippo in epithelial tissues [J]. *Trends Cell Biol*, 2013, 23(8):380-389. DOI:10.1016/j.tcb.2013.03.007.
- [45] Varelas X, Sakuma R, Samavarchi - Tehrani P, et al. TAZ controls Smad nucleocytoplasmic shuttling and regulates human embryonic stem-cell self-renewal [J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(7):837-848. DOI:10.1038/ncb1748.
- [46] Azzolin L, Panciera T, Soligo S, et al. YAP/TAZ incorporation in the β -catenin destruction complex orchestrates the Wnt response [J]. *Cell*, 2014, 158(1):157-170. DOI:10.1016/j.cell.2014.06.013.
- [47] Mohseni M, Sun J, Lau A, et al. A genetic screen identifies an LKB1-MARK signalling axis controlling the Hippo-YAP pathway [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(1):108-117. DOI:10.1038/ncb2884.
- [48] García-Escudero R, Segrelles C, Dueñas M, et al. Overexpression of PIK3CA in head and neck squamous cell carcinoma is associated with poor outcome and activation of the YAP pathway [J]. *Oral Oncology*, 2018, 79:55-63. DOI:10.1016/j.oraloncology.2018.02.014.
- [49] Zanconato F, Battilana G, Cordenonsi M, et al. YAP/TAZ as therapeutic targets in cancer [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 29:26-33. DOI:10.1016/j.coph.2016.05.002.
- [50] Liu - Chittenden Y, Huang B, Shim JS, et al. Genetic and pharmacological disruption of the TEAD-YAP complex suppresses the oncogenic activity of YAP [J]. *Genes Dev*, 2012, 26(12):1300-1305. DOI:10.1101/gad.192856.112.
- [51] Jiao S, Wang H, Shi Z, et al. A peptide mimicking VGLL4 function acts as a YAP antagonist therapy against gastric cancer [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(2):166-180. DOI:10.1016/j.ccr.2014.01.010.
- [52] Bao Y, Nakagawa K, Yang Z, et al. A cell-based assay to screen stimulators of the Hippo pathway reveals the inhibitory effect of dobutamine on the YAP-dependent gene transcription [J]. *J Biochem*, 2011, 150(2):199-208. DOI:10.1093/jb/mvr063.
- [53] Yu FX, Guan KL. The Hippo pathway: regulators and regulations [J]. *Gene Dev*, 2013, 27(4):355-371. DOI:10.1101/gad.210773.112.
- [54] Ji L, Liu C, Yuan Y, et al. Key roles of rho GTPases, YAP, and Mutant p53 in anti-neoplastic effects of statins [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2020, 34(1):4-10. DOI:10.1111/fcp.12495.

(收稿日期:2020-02-19)

(本文编辑:王嫚)