

## Hippo信号通路的调控机制及其在肿瘤细胞辐射效应中作用的研究进展

### Research progress of regulatory mechanism of Hippo signaling pathway and its role in radiation effect of tumor cells

Wang Mingwei, Wang Rui, Yi Junxuan, Jin Shunzi

引用本文:

王铭蔚, 王蕊, 衣峻萱, 等. Hippo信号通路的调控机制及其在肿瘤细胞辐射效应中作用的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(12): 765-772. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202204004-00250

Wang Mingwei, Wang Rui, Yi Junxuan, et al. Research progress of regulatory mechanism of Hippo signaling pathway and its role in radiation effect of tumor cells[J]. International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine, 2022, 46(12): 765-772. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202204004-00250

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202204004-00250>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 免疫系统在辐射旁效应中的作用研究进展

Research progress on the role of immune system in radiation-induced bystander effect

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(1): 54-60 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201911006-00001>

#### 小胶质细胞在放射性脑损伤中的作用及其机制研究进展

The role and mechanism of microglia in radiation induced brain injury

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(2): 124-131 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202005040-00018>

#### SENP5调控肿瘤放射敏感性的机制及其抑制剂的研究进展

Research progress on the mechanism of SENP5 regulating tumor radiosensitivity and its inhibitors

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(12): 786-795 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201912038-00099>

#### 环状RNA作为肿瘤标志物及其在肿瘤放疗中应用的研究进展

Progress in the research on circRNAs as tumor markers and their applications in radiotherapy

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(6): 374-380 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201903043-00033>

#### 靶向PARP-1调控肿瘤细胞放射敏感性的研究进展

Research progress of targeting PARP-1 to regulate radiosensitivity of tumor cells

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(1): 61-66 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201910019-00009>

#### LncRNA调控肿瘤细胞放射敏感性作用的研究进展

Research progress in the role of lncRNA in regulating radiationsensitivity of cancer cells

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(11): 701-709 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202101027-00116>

·综述·

## Hippo 信号通路的调控机制及其在肿瘤细胞 辐射效应中作用的研究进展

王铭蔚 王蕊 衣峻莹 金顺子

吉林大学公共卫生学院国家卫生健康委员会放射生物学重点实验室, 长春 130021

通信作者: 金顺子, Email: [jinsz@jlu.edu.cn](mailto:jinsz@jlu.edu.cn)

**【摘要】** Hippo 信号通路是以激酶级联反应为核心的进化保守的信号通路, 在调控哺乳动物的器官大小、组织稳态、组织再生、伤口愈合和肿瘤发生中起着关键作用。Hippo 信号通路受到细胞密度变化、外部机械压力和(或)其他内在和外信号的刺激, 使核心复合物控制转录共激活因子 Yes 相关蛋白(YAP)和转录共激活因子 PDZ 结合基序蛋白移位到细胞核内, 从而调控各种生物学效应。另外, YAP 作为 Hippo 信号通路的主要效应分子, 在许多肿瘤中异常表达, 与肿瘤的发生和发展密切相关, 包括肿瘤细胞增殖及凋亡、肿瘤转移和耐药等。Hippo 信号通路对肿瘤细胞辐射效应的影响主要体现在 YAP 对肿瘤细胞辐射敏感性和辐射抗性的影响上。笔者就调控 Hippo 信号通路的分子类型、Hippo 信号通路对肿瘤的调控作用及其对肿瘤细胞辐射效应的影响进行了综述, 旨在为肿瘤治疗及放射增敏剂的研发提供新的思路。

**【关键词】** 肿瘤; 辐射效应; Hippo 信号通路; Yes 相关蛋白

**基金项目:** 国家自然科学基金(81872550、82173454)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202204004-00250](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202204004-00250)

### Research progress of regulatory mechanism of Hippo signaling pathway and its role in radiation effect of tumor cells

Wang Mingwei, Wang Rui, Yi Junxuan, Jin Shunzi

Key Laboratory of Radiobiology, National Health Commission, School of Public Health, Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: Jin Shunzi, Email: [jinsz@jlu.edu.cn](mailto:jinsz@jlu.edu.cn)

**【Abstract】** The Hippo signaling pathway is an evolutionarily conserved signaling pathway centered on the kinase cascade reaction that plays a key role in regulating organ size, tissue homeostasis, tissue regeneration, wound healing and tumorigenesis in mammals. The Hippo signaling pathway is stimulated by changes in cell density, external mechanical stress and/or other intrinsic and extrinsic signals that cause the core complex controlling the transcriptional co-activator Yes-associated protein (YAP) and transcriptional co-activator with PDZ binding motif protein to translocate into the nucleus, thereby regulating various biological effects. In addition, YAP, as a major effector molecule of Hippo signaling pathway, is aberrantly expressed in many tumors and is closely related to tumorigenesis and development, including tumor cell proliferation and apoptosis, tumor metastasis and drug resistance, etc. The effect of Hippo signaling pathway on tumor cell radiation effect is mainly reflected in the effect of YAP on tumor cell radiosensitivity and radiation resistance. The author reviews the molecular types regulating Hippo signaling pathway, the regulatory role of Hippo signaling pathway on tumor and its effect on radiation effect, aiming to provide new ideas for tumor therapy and the development of radiosensitizing agents.

**【 Key words 】** Neoplasms; Radiation effects; Hippo signaling pathway; Yes-associated protein

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81872550, 82173454)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202204004-00250

Hippo 信号通路是在不同生物体内均进化保守的信号通路,在调控器官大小和维持组织稳态上起着至关重要的作用。Hippo 最初是在“大头”表型果蝇基因筛选中发现的突变体,因令人联想到“河马”,所以命名为 Hippo,并因作为关键分子,故将其所在的信号通路命名为 Hippo 信号通路<sup>[1]</sup>。Hippo 信号通路参与多种生物学和病理学过程,包括细胞增殖、干细胞自我更新、组织再生等,其是由多种上游分子刺激哺乳动物不育系 20 样激酶(mammalian sterile 20-like kinase, MST)和大抑癌丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(large tumor suppressor serine/threonine protein kinases, LATS)的激酶级联反应的发生,进而调控 2 个转录共激活因子 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)和转录共激活因子 PDZ 结合基序(transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ)的入核状态,最终影响基因转录的过程。

## 1 Hippo 信号通路

Hippo 信号通路主要由 3 个部分组成,包括上游调控分子、核心分子和下游效应分子。

### 1.1 上游调控分子

Hippo 信号通路受细胞内外多种信号调控,主要分为以下 4 类。

(1)介导 Hippo 信号通路核心激酶磷酸化的因子,主要包括神经纤维瘤病 II 型基因(NF2)、肾脏脑蛋白(KIBRA)和 TAO 激酶(TAO kinase, TAOK)<sup>[2]</sup>。Wei 等<sup>[3]</sup>的研究结果显示, E3 泛素连接酶神经前体细胞表达发育下调样蛋白 4(NEDD4L)可以通过神经纤维瘤病 II 型基因(NF2)的泛素化激活神经纤维瘤病 II 型基因(NF2)与 LATS1 的结合,并促进 LATS1 的激活,进而激活 Hippo 信号通路,而 K396R 突变[即第 396 位氨基酸由赖氨酸(K)突变成精氨酸(R)]或神经前体细胞表达发育下调样蛋白 4(NEDD4L)泛素化减少,能抑制这种激活途径。另外,磷酸化的 TAOK 可以激活哺乳动物 MST1/2,进而激活 Hippo 信号通路,其中 TAOK1/3 也是 LATS1/2 的直接激酶。

(2)细胞-细胞接触和细胞极性蛋白。当细胞密度过高时会产生接触抑制,这种抑制现象在 Hippo 信号通路的转导中极为重要。当细胞密度较高时,还会促进 LATS1/2 活化。Ling 等<sup>[4]</sup>的研究结果显示,跨膜蛋白碎屑同源物 2(Crumbs)是顶端-基底极性和黏附连接所必需的顶端跨膜蛋白,碎屑同源物 2 上的 4.1 蛋白家族(FERM)结合基序(FBM)直接与扩展蛋白结合,调控 Hippo 信号转导。

(3)G 蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, GPCR)和可溶性分子。GPCR 是哺乳动物细胞表面最大的膜受体家族,许多可溶性分子和代谢物等通过 GPCR 信号转导调节 YAP/TAZ 活性。Ma 等<sup>[2]</sup>发现, GPCR 的不同配体可以通过刺激 LATS1/2 激酶对 YAP/TAZ 产生正向或负向影响。

(4)肌动蛋白机械应力的变化和细胞应激所发出的信号。细胞外基质硬度、细胞几何形状和流体剪切应力等机械力多通过调节 Ras 超家族中小分子量 G 蛋白的成员 Rho GTP 酶和肌动蛋白细胞骨架的重塑来调控 Hippo 信号通路。同时,越来越多的证据表明, YAP/TAZ 是将生物机械信号转化为基因表达的关键传感器<sup>[5]</sup>。另外几种应激信号,如营养匮乏、压力信号(包括能量压力、渗透压力、内质网压力)和缺氧等均能对 Hippo 信号通路产生影响<sup>[2]</sup>。

### 1.2 核心分子

Hippo 信号通路的核心是一组基于丝氨酸-苏氨酸激酶活性的激酶级联反应,其核心分子主要包括 MST1/2、LATS1/2、衔接蛋白 Salvador 同源物 1(salvador homology 1, SAV1, 含 WW 结构域的人同源重组蛋白 1)和重组人 MOB 激酶激活因子 1(MOB kinase activator 1, MOB1)<sup>[2]</sup>。当 Hippo 信号通路启动时,受到上游调控分子的刺激后, MST1/2 与 SAV1 形成异二聚体并发生磷酸化,激活下一级的 LATS1/2 与 MOB1 的复合体发生磷酸化,进而磷酸化下游效应分子 YAP/TAZ。磷酸化的 YAP/TAZ 被 14-3-3 蛋白结合并隔离在细胞质内,导致 YAP/TAZ 入核减少,随后通过  $\beta$ -转导重复相容蛋白( $\beta$ -TrCP)介导的泛素化降解<sup>[2]</sup>。包括磷酸化丝裂原活化蛋白激酶(MAP4K)家族蛋白和 TAOK 在内的其他激酶与 MST1/2 的作用相同,也可以通过直接磷酸化 LATS1/2 来激活 Hippo 信号通路。Meng 等<sup>[6]</sup>的研究结果显示, LATS1/2 及其衔接蛋白 MOB1 是 YAP/TAZ 的主要直接激酶,即对于触发 YAP/TAZ 的磷酸化和失活是必不可少的,而抑制 MST1/2、磷酸化丝裂原活化蛋白激酶(MAP4K)或 TAOK1/2/3 只能部分阻断 Hippo 信号通路的上游信号对 YAP/TAZ 的调控。然而,同时抑制 MST、磷酸化丝裂原活化蛋白激酶(MAP4K)和 TAOK 的表达能大大减少 YAP/TAZ 的磷酸化,这表明这些作用于 LATS1/2 上游的激酶在 Hippo 信号通路中同样不可或缺。这些激酶对 LATS 激活的方式可能更多取决于细胞种类和上游信号分子。

### 1.3 下游效应分子

YAP/TAZ 作为 Hippo 信号通路激酶级联反应的下游效应分子,受上游各种信号的刺激,在调控细胞增殖等方面起到关键作用<sup>[2]</sup>。作为 Hippo 信号通路的关键效应分

子, YAP/TAZ 是不含 DNA 结合结构域的转录共调节因子, 通常通过与 TEA 结构域转录因子 (TEA domain transcription factor, TEAD) 相互作用形成异二聚体来识别其靶标<sup>[7]</sup>。当 Hippo 信号通路关闭时, YAP/TAZ 会失去磷酸化, 从而移位到细胞核中, 与 TEAD 或其他转录因子结合调控细胞增殖、存活和迁移等过程的相关基因的转录过程。TEAD 可以激活包括结缔组织生长因子(CTGF)、富含半胱氨酸蛋白 61(Cyr61)、成纤维细胞生长因子 1(FGF1)、受体酪氨酸激酶 (AXL)、骨成型蛋白 4(BMP4) 和细胞程序性死亡配体 1 (PD-L1) 等许多下游靶基因的转录<sup>[8-9]</sup>。除了 TEAD, YAP/TAZ 还能与其他转录因子结合, 包括 Smad 蛋白(介导不同的转化生长因子  $\beta$  家族成员的信号传导)、T-box 转录因子 5 (TBX5)、RUNT 相关转录因子(RUNX)1 和 RUNX2 等<sup>[10]</sup>。因 YAP 在 Hippo 信号通路中的关键作用, 下述很多文献将 Hippo 信号通路表述为 Hippo-YAP 信号通路。

## 2 Hippo 信号通路对肿瘤的调控

Hippo 信号通路与恶性肿瘤的多个方面相关, 包括肿瘤细胞增殖和凋亡, 肿瘤转移、耐药性产生和预后不良等。其中, YAP/TAZ 对恶性肿瘤的多种生物标志物的变化起到关键作用, 异常的 YAP 激活已成为肿瘤发生、耐药和转移的重要驱动因素。另外, Hippo 信号通路中的其他核心分子对肿瘤也存在一定的调控作用。

### 2.1 YAP 对肿瘤细胞增殖和凋亡的影响

YAP 失调导致肿瘤细胞的增殖和凋亡不受控制, 是促进肿瘤发生的原因之一。YAP 影响细胞增殖的最经典的途径如下: 未磷酸化的 YAP 移位到细胞核中与 TEAD 相互作用, 激活下游基因表达并促进细胞增殖<sup>[2]</sup>。但 Qi 等<sup>[7]</sup>的研究结果显示, TEAD4 在肿瘤抑制因子 RNA 结合基序 4(RBM4) 的促进下, 经过选择性剪接, 变为截短的亚型 TEAD4-S, 它可以同时在细胞核和细胞质中与 YAP 结合, 导致游离的 YAP 减少, 体外和体内的实验结果均证明了其能显著抑制肿瘤的增殖和迁移。Zhou 等<sup>[11]</sup>的研究结果显示, YAP 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中高表达, 敲低 YAP 后抑制了弥漫大 B 细胞淋巴瘤的细胞增殖, 同时诱导了细胞周期停滞。综上, 体外和体内的研究结果均表明, 敲低 YAP 可显著抑制肿瘤生长。

YAP 抑制肿瘤细胞凋亡的机制更为复杂。丙酮酸脱氢酶激酶 1(PDK-1)在非小细胞肺癌细胞系中高表达。敲低丙酮酸脱氢酶激酶 1(PDK-1)后促进了细胞凋亡, 同时抑制了 YAP 和胰岛素受体底物 2 (IRS2) 的表达, 说明丙酮酸脱氢酶激酶 1(PDK-1)/Hippo-YAP/胰岛素受体底物 2(IRS2)信号通路在非小细胞肺癌细胞存活和凋亡中起着关键作用<sup>[12]</sup>。Sun 等<sup>[13]</sup>的研究结果显示, 长链非编码 RNA 肺腺癌转移相关

转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)在多发骨髓瘤细胞中通过激活 Hippo-YAP 信号通路, 上调 microRNA-181a-5p 从而抑制骨髓瘤细胞的增殖和黏附, 同时促进多发骨髓瘤细胞凋亡。

### 2.2 YAP 对肿瘤转移的影响

肿瘤细胞的浸润和转移是多步骤过程, 是肿瘤发展到后期不可避免的阶段, 而 YAP 在不同肿瘤的转移过程中均扮演了不可或缺的角色<sup>[2]</sup>。Guo 等<sup>[14]</sup>的研究结果显示, 在结肠直肠癌的发生和转移中 Hippo-YAP 信号通路起到关键作用, 且视黄酸受体  $\gamma$  是 Hippo-YAP 信号通路的重要调节因子。视黄酸受体  $\gamma$  促进 LATS1 与 YAP 的磷酸化, 从而抑制 YAP 靶基因的表达, 影响 Hippo-YAP 信号通路转导, 进而抑制结肠癌的转移和发展。另外, 肿瘤细胞通过上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT) 来获得迁移和侵袭的能力也是肿瘤转移的一个重要机制, 其中 YAP 是 EMT 的活性诱导剂<sup>[2]</sup>。Xu 等<sup>[15]</sup>的研究结果显示, 与正常乳腺上皮细胞相比, 高迁移率族蛋白 AT-hook 2 (HMGA2)在三阴性乳腺癌细胞系中的表达水平显著升高。降低高迁移率族蛋白 AT-hook 2(HMGA2)的表达水平能够抑制 EMT 的发生, 同时高迁移率族蛋白 AT-hook 2(HMGA2)能够降低 Hippo-YAP 信号通路相关蛋白的表达水平和 YAP 的稳定性, 进而抑制三阴性乳腺癌细胞的体外迁移和侵袭, 以及裸鼠移植瘤模型中肿瘤的转移。总之, YAP 的失调对于调节肿瘤转移起着至关重要的作用。

### 2.3 YAP 对肿瘤耐药性的影响

化疗和靶向治疗是临床上肿瘤治疗的两大常用方法。化疗是用一些非特异性化学药物杀伤肿瘤的治疗方法, 靶向治疗是以关键致癌驱动因素作为靶点精准杀伤肿瘤的治疗方法<sup>[16]</sup>。然而, 耐药性的产生对肿瘤治疗的疗效及预后形成了很大的阻碍, 而 Hippo-YAP 信号通路转导失调会导致肿瘤耐药性的产生。YAP 失调导致肿瘤耐药的原因主要有以下 3 个方面: (1)YAP 激活导致肿瘤细胞减少对一个特定致癌驱动因素的依赖, 并切换到另一个驱动因素, 造成靶点逃逸<sup>[16]</sup>, 这也是 YAP 失调导致肿瘤耐药的主要原因; (2)YAP 作为 Hippo 信号通路的核心分子, 促进分裂原活化抑制剂(MEK)靶向治疗的耐药性产生<sup>[17]</sup>; (3)受 YAP 调控的肿瘤产生耐药性的机制不同。例如, 在甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC)中, YAP 过表达导致 MTC 细胞对凡德他尼(Vandetanib)耐药, 而敲低 YAP 能使 MTC 细胞对该药物重新致敏<sup>[18]</sup>。因此, YAP 抑制剂能够降低 MTC 对凡德他尼的耐药性, 二者联合可以提高 MTC 的治疗疗效。

### 2.4 其他核心分子对肿瘤的调控

Hippo 信号通路对肿瘤的调控不仅仅体现在 YAP 的失



调上,该信号通路中的其他核心分子也对肿瘤存在调控作用。

#### 2.4.1 MST1/2

Jin 等<sup>[19]</sup>的研究结果显示,乳腺癌中 MST1 表达水平降低,而 MST1 过表达可以抑制乳腺癌细胞的增殖和迁移,促进乳腺癌细胞的凋亡,同时激活 Hippo 信号通路。MST1 与乳腺癌的肿瘤大小、临床分期以及患者的预后不良密切相关。Hu 等<sup>[20]</sup>的研究结果显示,胰腺癌细胞系中 MST1 表达的上调会导致线粒体功能障碍,ATP 产生减少,并通过线粒体自噬激活线粒体依赖性凋亡途径,最终导致细胞凋亡增加、细胞迁移及侵袭减少,这为探索胰腺癌的新型治疗靶点奠定了基础。

#### 2.4.2 LATS1/2

Wang 等<sup>[21]</sup>的研究结果显示,肾癌中 LATS1 是斑点型 POZ 蛋白(SPOP)的泛素化底物。斑点型 POZ 蛋白(SPOP)能够特异性地与 LATS1 相互作用,并促进 LATS1 的泛素化和随后的降解,进而增强肾癌细胞的侵袭能力。另外,斑点型 POZ 蛋白(SPOP)的过表达能够通过调节肾癌细胞的细胞周期分布来促进细胞增殖。Luo 等<sup>[22]</sup>的研究结果显示,肺腺癌中 LATS1/2 这 2 种激酶的表达变化影响了晚期肺腺癌细胞对顺铂的敏感性。LATS2/LATS1 比值的升高或降低与肿瘤对顺铂的耐药性及敏感性密切相关。因此,LATS 的表达水平在调节晚期肺腺癌患者对顺铂的敏感性方面起到了重要作用。

#### 2.4.3 MOB1

Quan 等<sup>[23]</sup>首次发现 MOB1 在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)中的表达水平降低,且赖氨酸特异性脱甲基酶 2B(KDM2B)直接与 MOB1 的启动子区结合,抑制了 MOB1 的启动子活性,进而促进了 PDAC 细胞的增殖和迁移。以上揭示了新型赖氨酸特异性脱甲基酶 2B(KDM2B)/MOB1/Hippo 信号转导在 PDAC 发展中的作用和机制。

### 3 Hippo 信号通路对肿瘤细胞辐射生物效应的影响

辐射生物效应是指电离辐射作用于机体后,其能量传递给机体的分子、细胞、组织和器官所造成的形态结构和功能的变化,其产生机制极其复杂。YAP 对肿瘤细胞的辐射生物效应起到了多方面的影响。

#### 3.1 对肿瘤细胞凋亡及转移的影响

电离辐射对肿瘤细胞凋亡的影响是研究的一个热点。Zagurovskaya 等<sup>[24]</sup>的研究结果表明,在前列腺癌中,早期生长反应因子 1(EGFR-1)与 YAP 通过 WW 结构域相互作用,增强了辐射诱导的早期生长反应因子 1(EGFR-1)的促凋亡作用。此外,Xu 等<sup>[25]</sup>的研究结果显示,胶质瘤中含环指

和 CHY 锌指结构域 1(RCHY1)介导的 YAP 蛋白下调是导致辐射诱导的胶质瘤细胞凋亡的主要原因。

电离辐射可以促进部分肿瘤细胞的迁移和侵袭,但具体机制尚未得到充分阐明。Gopal 等<sup>[26]</sup>的研究结果表明,电离辐射增加了 PDAC 细胞表面葡萄糖调节蛋白 78(CS-GRP78)的表达,其中细胞表面葡萄糖调节蛋白 78(CS-GRP78)以 Rho 依赖性方式激活转录共激活因子 YAP/TAZ,促进 PDAC 细胞的迁移和侵袭。另外,Zhang 等<sup>[27]</sup>的研究结果表明,X 射线照射诱导垂死细胞释放高迁移率族蛋白 B1(HMGB1),激活 Hippo-YAP 信号通路并上调缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )的表达,进而诱导胰腺癌细胞分化为肿瘤干细胞,防止肿瘤干细胞富集导致胰腺癌复发。Zhou 等<sup>[28]</sup>通过基因表达微阵列分析,发现砷处理会对 Hippo 信号通路产生特异性影响。YAP 在食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinomas, ESCC)细胞中的表达与 YAP 对化疗和放疗产生的耐药性相关。该研究结果显示,砷-氧化铁共轭纳米复合物(AFCNC)治疗抑制了 YAP 过表达导致的 ESCC 侵袭和迁移能力的增加。在 ESCC 小鼠异种移植瘤模型中,采用砷-氧化铁共轭纳米复合物(AFCNC)与放疗联合能显著减小异种移植瘤的体积。因此 YAP 是 ESCC 治疗中的潜在靶点,其在砷-氧化铁共轭纳米复合物(AFCNC)与化疗和放疗的联合作用中发挥着重要作用。Pathak 等<sup>[29]</sup>的研究结果表明,2 Gy 照射后结肠癌中 TAZ 表达水平显著降低;9-芴酮能抑制 TAZ 的表达,9-芴酮与辐射共同作用,能降低细胞增殖率并促进细胞凋亡。因此,采用 TAZ 作为生物标志物将是实现结肠癌早期检测的有效方法。

#### 3.2 对肿瘤细胞的辐射敏感性和辐射抗性的影响

在肿瘤放疗过程中,尽管放疗设备及放疗技术不断改进,但肿瘤细胞对辐射的敏感性以及放疗后产生的辐射抗性仍是影响放疗疗效的关键因素。多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是一种起源于神经胶质细胞的恶性程度很高的肿瘤,临床常采用手术、放疗和化疗相结合的方案治疗,但疗效不佳。Lee 等<sup>[30]</sup>基于转录组学分析,发现照射后的 GBM 细胞中脑表达的 X 连锁蛋白 1(BEX1)和 BEX4 表达上调,并参与丝状细胞骨架的形成,从而导致 YAP/TAZ 信号通路激活,GBM 细胞的增殖活性和辐射抗性增强;另外,红海海绵素 B 可以通过抑制原位移植瘤小鼠模型中的肌动蛋白聚合,从而抑制辐射后的 GBM 进展,因此,红海海绵素 B 作为 GBM 的辐射增敏剂也是很好的选择。Zhang 等<sup>[31]</sup>的研究结果表明,辐射后的 GBM 细胞中 YAP 被转移到细胞核中,促进了成纤维细胞生长因子 2(FGF2)的表达和分泌,导致丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路激活,DNA 损伤修复能力增强,并使胶质瘤表现出辐射抗性。因此,Hippo-YAP 信号通路对胶

质瘤的辐射敏感性具有重要的调控作用。Li等<sup>[32]</sup>的研究结果表明,泛素特异性肽酶21(ubiquitin specific peptidase 21, USP21)在辐射抵抗的宫颈癌患者的肿瘤组织和细胞中表达水平升高,敲低USP21可以通过抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡来增强宫颈癌细胞的辐射敏感性。USP21可以通过调节叉头盒转录基因M1的稳定性来激活YAP,从而抑制Hippo信号通路的转导。因此,USP21可以作为宫颈癌患者的放疗增敏剂。Li等<sup>[33]</sup>的研究结果表明,在非小细胞肺癌中,整合素 $\beta 1$ 通过靶向YAP促进EMT发生,并通过影响细胞周期检查点和细胞凋亡来促进DNA损伤过程,诱导非小细胞肺癌辐射抗性的产生。因此,整合素 $\beta 1$ 可以作为非小细胞肺癌预后评估的生物标志物和增强其辐射敏感性的新靶点。Zeng等<sup>[34]</sup>的研究结果表明,细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶5(cyclin-dependent kinase 5, CDK5)耗竭会影响肺癌的进展,作者认为Hippo信号通路中的TAZ是CDK5的关键下游效应分子。CDK5丢失会使TAZ表达水平降低并抑制Hippo信号通路的激活。因此,CDK5能够通过TAZ激活Hippo信号通路并促进肿瘤辐射抗性的产生,这表明CDK5可能是肺癌治疗中潜在的辐射增敏靶点。Tsujiura等<sup>[35]</sup>的研究结果表明,在子宫内膜癌细胞中敲低YAP会导致细胞增殖、迁移及侵袭能力显著降低,且G0/G1期细胞数量显著增加;克隆形成实验结果显示,敲低YAP的细胞的辐射敏感性增强约36%。该作者认为YAP在癌细胞中的不同定位可以作为独立的指标预测子宫内膜癌患者的预后及辐射敏感性。Fernandez-L等<sup>[36]</sup>的研究结果显示,过表达YAP的髓母细胞瘤细胞在照射后细胞的增殖能力增强。这种效应是因为胰岛素样生长因子2(IGF2)和蛋白激酶B(Akt)激活,导致共济失调毛细血管扩张症突变基因(ATM)/细胞周期检测点激酶2(CHK2)失活和细胞周期检查点失效引起的。由此可见,YAP在抑制辐射抗性产生中具有重要作用,且YAP/胰岛素样生长因子2(IGF2)/蛋白激酶B(Akt)轴是髓母细胞瘤治疗中的重要靶点。Li等<sup>[37]</sup>的研究结果表明,乳腺癌外胚层神经皮层蛋白1过表达能激活Hippo-YAP信号通路,降低LATS1/2磷酸化水平,增强YAP的核移位并促进结缔组织生长因子(CTGF)和酸性成纤维细胞生长因子1(FGF1)的表达,进而促进乳腺癌复发和辐射抗性的产生。Li等<sup>[38]</sup>的研究结果表明,食管癌细胞中YAP的表达与周期蛋白依赖性激酶6(cyclin-dependent kinase 6, CDK6)的表达呈正相关。YAP过表达能上调CDK6的转录和表达,并促进辐射抗性的产生。而采用YAP1/TEAD转录活性抑制剂CA3治疗后能显著抑制YAP和CDK6的表达,并增强食管癌细胞的辐射敏感性。因此,YAP与CDK6之间的正向调控在食管癌细胞辐射抗性的产生方面起着重要作用。Yao等<sup>[39]</sup>的研究结果表明,MALAT1在ESCC细胞中的表达水

平显著升高,敲低MALAT1后ESCC细胞的迁移能力下降,但辐射敏感性增强。同时,MALAT1还可直接与YAP结合,导致YAP转录活性增强和蛋白表达水平升高。YAP过表达能部分逆转MALAT1敲低后对ESCC细胞辐射敏感性的影响,因此,MALAT1-YAP轴可能是ESCC治疗的潜在靶点。Zhou等<sup>[40]</sup>的研究结果表明,TAZ过表达与食管癌的不良预后密切相关,在体外细胞实验和动物模型体内实验中,均证实了TAZ能促进细胞的增殖和迁移,同时还能促进肿瘤辐射抗性的产生;此外,TAZ还能促进非同源末端连接(NHEJ)相关基因的表达,这些基因是修复辐射诱导的DNA断裂并导致辐射抗性产生的主要贡献者。因此,TAZ/非同源末端连接(NHEJ)轴是食管癌辐射抵抗产生的关键途径。

### 3.3 对肿瘤免疫的影响

放疗对免疫的影响取决于很多方面,包括肿瘤本身、肿瘤的放射敏感性和肿瘤微环境的组成等。White等<sup>[41]</sup>的研究结果表明,在Toll样受体信号转导激活后,Hippo或MST1/2会影响Toll样受体信号转导的3个分支。Toll样受体激动剂在激活免疫系统、增强抗原呈递、减少肿瘤免疫逃逸等方面均起着重要作用。

综上所述,Hippo信号通路的调控机制及其对肿瘤细胞辐射效应的影响总结如图1所示。

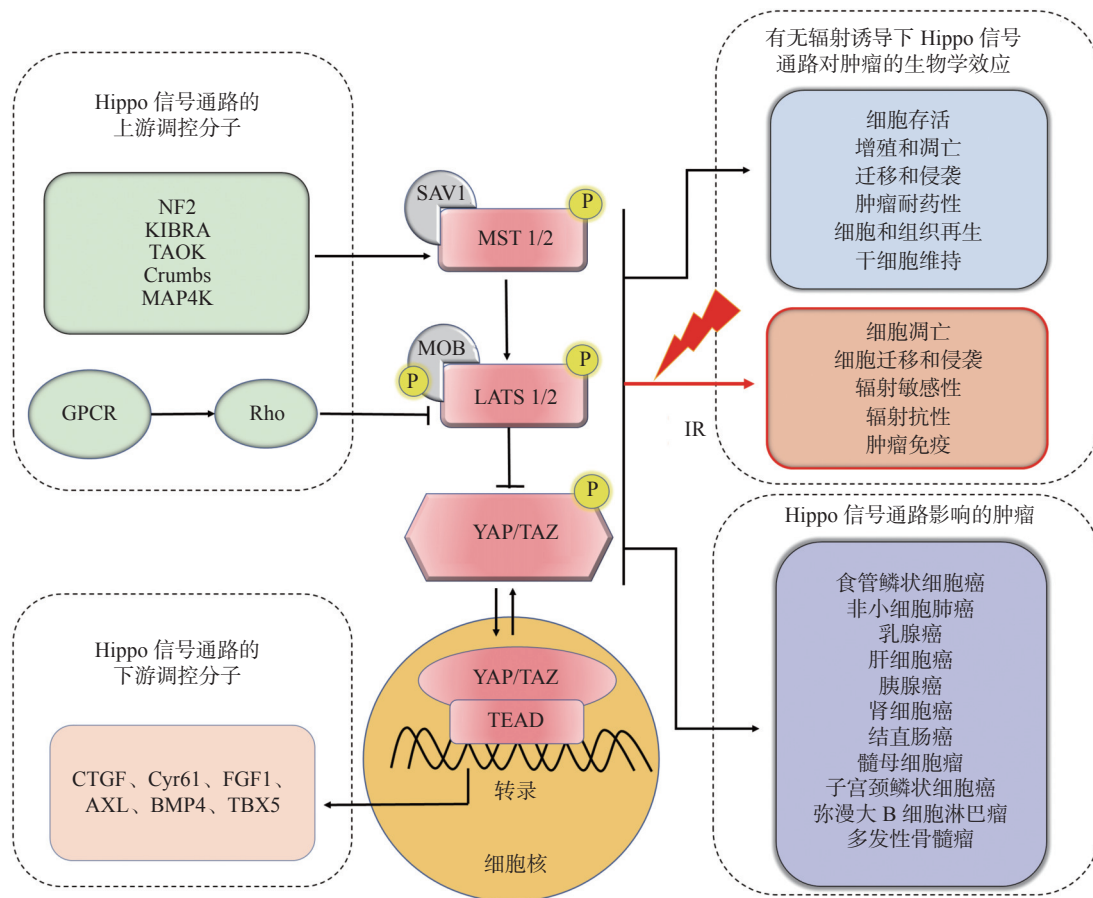
## 4 小结与展望

近年来,越来越多的Hippo信号通路的相关分子机制被发现,上游调控分子的多样化及效应分子YAP/TAZ调节的下游基因的多样化,使Hippo信号通路调控的生物学效应众多,且形成了一个复杂的网络,但其中仍存在多种重要机制尚待探索及阐明。YAP活性失调已在各类肿瘤中得到证实,YAP在肿瘤中的作用多种多样,包括调控细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭以及肿瘤耐药性的产生等。YAP已被确立为肿瘤Hippo信号通路的重要风向标,有望成为肿瘤治疗中的新靶点。放疗作为肿瘤治疗的重要手段,其疗效受到许多因素的限制。Hippo-YAP信号通路通过影响辐射诱导的细胞凋亡和迁移来介导肿瘤的发生和发展。另外,YAP对肿瘤细胞辐射敏感性的影响,以及对照射后肿瘤细胞辐射抗性产生的影响,均需要进一步的研究来深入探讨。

总之,新兴的Hippo信号通路研究还有许多问题有待探究,该通路具有作为临床抗肿瘤治疗新靶点的巨大潜力,也为辐射增敏剂的研发提供了新的思路。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 王铭蔚负责综述的撰写;王蕊、衣峻萱负责文献的



**图 1** Hippo 信号通路的调控机制及其对肿瘤细胞辐射效应的影响 NF2 为神经纤维瘤病 II 型基因; KIBRA 为肾脏脑蛋白; TAOK 为 TAO 激酶; Crumbs 为碎屑同源物 2; MAP4K 为磷酸化丝裂原活化蛋白激酶; GPCR 为 G 蛋白偶联受体; Rho 为 Ras 超家族中小分子量 G 蛋白的成员; CTGF 为结缔组织生长因子; Cyr61 为富含半胱氨酸蛋白; FGF1 为成纤维细胞生长因子 1; AXL 为受体酪氨酸激酶; BMP4 为骨成型蛋白 4; TBX5 为 T-box 转录因子 5; SAV1 为衔接蛋白 Salvador 同源物 1; MST1/2 为哺乳动物 STE20 样苏氨酸激酶 1/2; MOB 为重组人 MOB 激酶激活因子; LATS1/2 为大抑癌丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1/2; YAP 为转录共激活因子 Yes 相关蛋白; TAZ 为转录共激活因子 PDZ 结合基序; TEAD 为 TEA 结构域转录因子; IR 为电离辐射; P 为磷酸化; →表示促进; ⊣表示抑制

**Figure 1** Regulatory mechanism of Hippo signaling pathway and influence on radiation effect of tumor cells

查阅与整理; 金顺子负责综述撰写的指导

### 参 考 文 献

- [1] Snigdha K, Gangwani KS, Lapalikar GV, et al. Hippo signaling in cancer: lessons from *Drosophila* models[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 85[2022-04-01]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2019.00085/full>. DOI: 10.3389/fcell.2019.00085.
- [2] Ma SH, Meng ZP, Chen R, et al. The Hippo pathway: biology and pathophysiology[J]. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88: 577-604. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111829.
- [3] Wei YJ, Yee PP, Liu ZJ, et al. NEDD4L-Mediated merlin ubiquitination facilitates Hippo pathway activation[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(12): e50642. DOI: 10.15252/embr.202050642.
- [4] Ling C, Zheng YG, Yin F, et al. The apical transmembrane protein Crumbs functions as a tumor suppressor that regulates Hippo signaling by binding to expanded[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(23): 10532-10537. DOI: 10.1073/pnas.1004279107.
- [5] Hong AW, Meng ZP, Guan KL. The Hippo pathway in intestinal regeneration and disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(6): 324-337. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.59.
- [6] Meng ZP, Moroishi T, Mottier-Pavie V, et al. MAP4K family kinases act in parallel to MST1/2 to activate LATS1/2 in the Hippo pathway[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8357[2022-04-01]. <https://www.nature.com/articles/ncomms9357>. DOI: 10.1038/ncomms9357.
- [7] Qi YF, Yu J, Han W, et al. A splicing isoform of TEAD4 attenuates the Hippo-YAP signalling to inhibit tumour proliferation[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: ncomms11840[2022-04-01]. <https://www.nature.com/articles/ncomms11840>. DOI: 10.1038/ncomms11840.



- [ 8 ] Emami SS, Zhang D, Yang XL. Interaction of the Hippo pathway and phosphatases in tumorigenesis[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2438[2022-04-01]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/9/2438>. DOI: 10.3390/cancers12092438.
- [ 9 ] van Rensburg HJJ, Azad T, Ling M, et al. The Hippo pathway component TAZ promotes immune evasion in human cancer through PD-L1[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(6): 1457–1470. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3139.
- [10] Passaniti A, Brusgard JL, Qiao YT, et al. Roles of RUNX in Hippo pathway signaling[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 962: 435–448. DOI: 10.1007/978-981-10-3233-2\_26.
- [11] Zhou XX, Chen N, Xu HZ, et al. Regulation of Hippo-YAP signaling by insulin-like growth factor-1 receptor in the tumorigenesis of diffuse large B-cell lymphoma[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 77[2022-04-01]. <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00906-1>. DOI: 10.1186/s13045-020-00906-1.
- [12] Wang GF, Liu XM, Xie JL, et al. PDK-1 mediated Hippo-YAP-IRS2 signaling pathway and involved in the apoptosis of non-small cell lung cancer cells[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR20182099. DOI: 10.1042/BSR20182099.
- [13] Sun YB, Jiang TX, Jia YQ, et al. LncRNA MALAT1/miR-181a-5p affects the proliferation and adhesion of myeloma cells via regulation of Hippo-YAP signaling pathway[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(19): 2509–2523. DOI: 10.1080/15384101.2019.1652034.
- [14] Guo PD, Lu XX, Gan WJ, et al. RAR $\gamma$  downregulation contributes to colorectal tumorigenesis and metastasis by derepressing the Hippo-Yap pathway[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(13): 3813–3825. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2882.
- [15] Xu JX, Fang XJ, Long LY, et al. HMGA2 promotes breast cancer metastasis by modulating Hippo-YAP signaling pathway[J]. *Cancer Biol Ther*, 2021, 22(1): 5–11. DOI: 10.1080/15384047.2020.1832429.
- [16] Dey A, Varelas X, Guan KL. Targeting the Hippo pathway in cancer, fibrosis, wound healing and regenerative medicine[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(7): 480–494. DOI: 10.1038/s41573-020-0070-z.
- [17] Lin LP, 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.
- [18] Wang H, Tang J, Su ZW. YAP confers resistance to vandetanib in medullary thyroid cancer[J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(3): 443–448. DOI: 10.1139/bcb-2019-0354.
- [19] Jin X, Zhu LH, Xiao S, et al. MST1 inhibits the progression of breast cancer by regulating the Hippo signaling pathway and may serve as a prognostic biomarker[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 383. DOI: 10.3892/mmr.2021.12022.
- [20] Hu YL, Wang B, Wang L, et al. Mammalian STE20-like kinase 1 regulates pancreatic cancer cell survival and migration through Mfn2-mediated mitophagy[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(1): 398–404. DOI: 10.3892/mmr.2020.11098.
- [21] Wang LX, Lin M, Chu M, et al. SPOP promotes ubiquitination and degradation of LATS1 to enhance kidney cancer progression[J/OL]. *EBioMedicine*, 2020, 56: 102795[2022-04-01]. [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(20\)30170-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(20)30170-5/fulltext). DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102795.
- [22] Luo SY, Kwok HH, Yang PC, et al. Expression of large tumour suppressor (LATS) kinases modulates chemotherapy response in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(2): 294–305. DOI: 10.21037/tlcr.2020.03.26.
- [23] Quan M, Chen ZQ, Jiao F, et al. Lysine demethylase 2 (KDM2B) regulates Hippo pathway via MOB1 to promote pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) progression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 13. DOI: 10.1186/s13046-019-1489-0.
- [24] Zagurovskaya M, Shareef MM, Das A, et al. EGR-1 forms a complex with YAP-1 and upregulates Bax expression in irradiated prostate carcinoma cells[J]. *Oncogene*, 2009, 28(8): 1121–1131. DOI: 10.1038/onc.2008.461.
- [25] Xu XF, Chen Y, Wang X, et al. Role of Hippo/YAP signaling in irradiation-induced glioma cell apoptosis[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 7577–7585[2022-04-01]. <https://www.dovepress.com/role-of-hippoyap-signaling-in-irradiation-induced-glioma-cell-apoptosi-peer-reviewed-fulltext-article-CMAR>. DOI: 10.2147/CMAR.S210825.
- [26] Gopal U, Mowery Y, Young K, et al. Targeting cell surface GRP78 enhances pancreatic cancer radiosensitivity through YAP/TAZ protein signaling[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(38): 13939–13952. DOI: 10.1074/jbc.RA119.009091.
- [27] Zhang LR, Shi H, Chen HB, et al. Dedifferentiation process driven by radiotherapy-induced HMGB1/TLR2/YAP/HIF-1 $\alpha$  signaling enhances pancreatic cancer stemness[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 724[2022-04-01]. <https://www.nature.com/articles/s41419-019-1956-8>. DOI: 10.1038/s41419-019-1956-8.
- [28] Zhou W, Liu MY, Li X, et al. Arsenic Nano complex induced degradation of YAP sensitized ESCC cancer cells to radiation and chemotherapy[J/OL]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 146[2022-04-01]. <https://cellandbioscience.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13578-020-00508-x>. DOI: 10.1186/s13578-020-00508-x.
- [29] Pathak S, Banerjee A, Meng WJ, et al. Significant expression of tafazzin (TAZ) protein in colon cancer cells and its downregulation by radiation[J]. *Int J Radiat Biol*, 2018, 94(1): 79–87. DOI: 10.1080/09553002.2018.1400191.
- [30] Lee S, Kang H, Shin E, et al. BEX1 and BEX4 induce GBM progression through regulation of actin polymerization and activation of YAP/TAZ signaling[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9845[2022-04-01]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/18/9845>. DOI: 10.3390/ijms22189845.
- [31] Zhang Y, Wang Y, Zhou D, et al. Radiation-induced YAP activation confers glioma radioresistance via promoting FGF2



- transcription and DNA damage repair[J]. *Oncogene*, 2021, 40(27): 4580–4591. DOI: [10.1038/s41388-021-01878-3](https://doi.org/10.1038/s41388-021-01878-3).
- [32] Li ZL, Liu XJ, Yu HZ, et al. USP21 regulates Hippo signaling to promote radioresistance by deubiquitinating FOXM1 in cervical cancer[J]. *Hum Cell*, 2022, 35(1): 333–347. DOI: [10.1007/s13577-021-00650-9](https://doi.org/10.1007/s13577-021-00650-9).
- [33] Li YX, Sun C, Tan YG, et al. ITGB1 enhances the radioresistance of human non-small cell lung cancer cells by modulating the DNA damage response and YAP1-induced Epithelial-mesenchymal transition[J/OL]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(2): 635–650[2022-04-01]. <https://www.ijbs.com/v17p0635.htm>. DOI: [10.7150/ijbs.52319](https://doi.org/10.7150/ijbs.52319).
- [34] Zeng YL, Liu Q, Wang Y, et al. CDK5 activates Hippo signaling to confer resistance to radiation therapy via upregulating TAZ in lung cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(3): 758–769. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2020.05.005](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.05.005).
- [35] Tsujiura M, Mazack V, Sudol M, et al. Yes-associated protein (YAP) modulates oncogenic features and radiation sensitivity in endometrial cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100974[2022-04-01]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0100974>. DOI: [10.1371/journal.pone.0100974](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100974).
- [36] Fernandez-L A, Squatrito M, Northcott P, et al. Oncogenic YAP promotes radioresistance and genomic instability in medulloblastoma through IGF2-mediated Akt activation[J]. *Oncogene*, 2012, 31(15): 1923–1937. DOI: [10.1038/onc.2011.379](https://doi.org/10.1038/onc.2011.379).
- [37] Li L, Wang N, Zhu MZ, et al. Aberrant super-enhancer-driven oncogene ENCI promotes the radio-resistance of breast carcinoma[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(8): 777[2022-04-01]. <https://www.nature.com/articles/s41419-021-04060-5>. DOI: [10.1038/s41419-021-04060-5](https://doi.org/10.1038/s41419-021-04060-5).
- [38] Li F, Xu Y, Liu B, et al. YAP1-mediated CDK6 activation confers radiation resistance in esophageal cancer – rationale for the combination of YAP1 and CDK4/6 inhibitors in esophageal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2264–2277. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-1029](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1029).
- [39] Yao Q, Yang J, Liu T, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes the stemness of esophageal squamous cell carcinoma by enhancing YAP transcriptional activity[J/OL]. *FEBS Open Bio*, 2019, 9(8): 1392–1402[2022-04-01]. <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/2211-5463.12676>. DOI: [10.1002/2211-5463.12676](https://doi.org/10.1002/2211-5463.12676).
- [40] Zhou W, Zhang L, Chen PX, et al. Thymine DNA glycosylase-regulated TAZ promotes radioresistance by targeting nonhomologous end joining and tumor progression in esophageal cancer[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(10): 3613–3625. DOI: [10.1111/cas.14622](https://doi.org/10.1111/cas.14622).
- [41] White SM, Murakami S, Yi CL. The complex entanglement of Hippo-Yap/Taz signaling in tumor immunity[J]. *Oncogene*, 2019, 38(16): 2899–2909. DOI: [10.1038/s41388-018-0649-6](https://doi.org/10.1038/s41388-018-0649-6).

(收稿日期: 2022-04-02)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 关于关键词的使用

1. 关键词是为了便于编制文献索引、检索和阅读而选取的能反映文章主题概念的词或词组。一般每篇论文选取 2~5 个关键词。中英文关键词应一致。

2. 关键词尽量从美国国立医学图书馆的 Mesh 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh>)中选取, 其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释序列表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用, 建议排在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。

3. 应特别注意首标关键词的选用, 该词应反映全文最主要的内容; 切勿将副主题词当作关键词列出。未被词表收录的词(自由词), 必要时可作为关键词使用, 但排序应在最后。

本刊编辑部