

TEAD2在恶性肿瘤中的作用及研究进展

吴若卿, 王昊, 肖辉*

哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2022年12月19日; 录用日期: 2023年1月11日; 发布日期: 2023年1月29日

摘要

TEAD2是转录因子TEAD家族之一, 它参与了许多信号通路, 尤以Hippo信号通路最为显著。与转录共激活因子YAP和TAZ结合, 及促进EMT的过程, 使其在人类恶性肿瘤发生发展的过程中发挥着重要作用。多篇文献报道证实了TEAD2可促进肝癌、肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤的进展。本文总结了TEAD2在各种癌症中的研究进展及相关作用, 在不同的癌症中观察到的TEAD2的明显致癌作用以及TEAD2促进癌症的机制为癌症治疗的潜在靶向性提供了一定的基础。

关键词

TEAD2, Hippo信号通路, EMT, 恶性肿瘤

The Role of TEAD2 in Malignant Tumors and Research Progress

Ruoqing Wu, Hao Wang, Hui Xiao*

The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang

Received: Dec. 19th, 2022; accepted: Jan. 11th, 2023; published: Jan. 29th, 2023

Abstract

TEAD2 is one of the transcription factor TEAD family, which is involved in many signaling pathways, especially the Hippo signaling pathway is the most prominent. The combination with transcriptional co-activators YAP and TAZ, and the process of promoting EMT, make it play an important role in the development of human malignant tumors. Several reports in the literature have confirmed that TEAD2 promotes the progression of malignant tumors such as hepatocellular carcinoma, lung cancer, and breast cancer. In this paper, we summarize the research progress and related roles of TEAD2 in various cancers. The apparent oncogenic effects of TEAD2 observed in

*通讯作者。

different cancers and the mechanisms of TEAD2 promotion in cancer provide some basis for the potential targeting of cancer therapy.

Keywords

TEAD2, Hippo Signaling Pathway, EMT, Malignancy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

在哺乳动物中, TEA 结构域的转录因子(TEAD)家族由四个成员组成。TEAD 蛋白是一个高度保守的转录因子家族, 其特点是由一个称为 TEA 结构域的 DNA 结合域和一个与转录辅助因子结合的蛋白结合域构成[1]。TEAD 蛋白不能单独诱导转录, 它们必须与转录辅助因子相互作用才能做到这一点[1]。一旦 TEAD 与它们的共同激活因子结合, 所形成的不同复合物被认为是可以调节胚胎发育的表达, 对器官(心脏、肌肉)的形成也非常重要, 以及参与细胞死亡和增殖[1]。

在 TEAD 家族中, 尽管富含脯氨酸的区域在一级序列上不保守, 但所有 TEAD 家族成员都有一个富含脯氨酸的结构域(16%~25%的保守性) [1]。富脯氨酸结构域也是与转录辅助因子 YAP 和 TAZ 完全相互作用的必要条件[2]。因此, 富脯氨酸结构域可能是 TEAD 蛋白与 YAP/TAZ 的不同相互作用的原因[1]。TEAD 蛋白之间的高度一致性表明了其在不同生物体中发挥的重要适应性作用[1]。TEAD1、TEAD3 和 TEAD4 广泛表达于多种包括骨骼肌、胰腺、胎盘、肺和心脏等组织[3]。相比之下, TEAD2 选择性地表达在胚胎组织的一个子集, 包括小脑、睾丸和前肢后肢的远端部分以及尾芽[3]。它们被发现广泛地应用于 Hippo 信号通路的调控。TEAD 家族成员在各种生物过程和人类疾病中发挥着关键作用。

2. TEAD2

作为一个转录因子, TEAD2 调控许多基因的表达并参与各种生理过程[1] [4] [5]。TEAD2 的活性取决于与其转录共激活物的物理相互作用[6], YAP/TAZ 和 TEAD 之间的相互作用牵涉到 YAP 的 N 端域和 TEAD 因子的 C 端域[7]。在果蝇和哺乳动物中的一些研究表明 TEAD 因子在介导 Hippo 途径对组织生长的影响方面起着重要作用[1]。当 Yap 或 Taz 被介导激活后, TEAD 可以发挥多种功能。例如, 它们控制上皮细胞和成纤维细胞的增殖[4] [8]。在癌症的发展过程中。希波信号通路可能被破坏, 导致 YAP 的过度激活[6], 从而 YAP/TAZ-TEAD2 复合物的过度激活。在小鼠正常细胞和癌细胞中发现, TEAD2 的过度表达导致 YAP/TAZ 的核积聚, 可造成转移[9]。尽管以前的一些研究已经证实了 TEAD2 在癌症进展中的关键作用。但 TEAD2 在癌症中的机制仍不清楚[10]。

TEAD 家族无处不在地表达, 并在调节各种胚胎组织的发育中发挥着部分冗余的作用[11] [12]。包括神经嵴在内的各种胚胎组织的发育, 而神经嵴的形成取决于 EMT [13]。

3. TEAD2 在恶性肿瘤中的表达

3.1. 肝细胞癌

肝细胞癌(HCC)是第六大最常见的癌症类型, 也是 2018 年全球癌症死亡的第四大常见原因。从癌症

基因组图谱数据门户中检索了 50 个正常对照和 377 个 HCC 样品的 Hippo 途径基因的 mRNA 表达数据, 然后根据基因表达水平进行基因集富集, 基因片段, 类邻居和生存分析, 与正常对照样品相比, 肝癌中 TEAD2 和 VGLL4 的 mRNA 表达显著更高, 并且晚期 TEAD2 的 mRNA 表达高于早期[14]。具体地, 生存分析显示 TEAD2 的较高 mRNA 表达与不太有利的总生存率显著相关($P = 0.0067$) [14]。

YAP/TAZ 在磷酸化时被大型肿瘤抑制性激酶 LATS1/2 磷酸化后被定位在细胞质中, 不能与 TEAD 结合, 从而使其转录无活性。在去磷酸化后, YAP/TAZ 被转移到细胞核, 在那里它们与 TEAD 结合, 并导致目标基因的转录, 这对细胞的生长、增殖和生存至关重要[15] [16] [17]。在研究中, 也证实了 LATS2 抑制降低了 YAP1 的磷酸化[18]。YAP1 的去磷酸化促进 YAP1 核积累, 上调 YAP1/TEAD2 的关联, 在 HCC 细胞中, 起到了促进 YAP1/TEAD2 的转录激活和细胞侵袭的作用[18]。

此外, 在小鼠中, 当 YAP 在小鼠肝脏中过表达时, 可诱导肝细胞肿大并与肝癌的发展有关。然而, 出现一种不能与 YAP 相互作用的隐性形式的小分子, 或能抑制 TEAD/YAP 相互作用的 Verteporfin, 则抑制了 YAP 过表达引起的肝癌和肝脏肿大。这种抑制作用可能在哺乳动物中较为保守。另外, 根据基因富集分析, TEAD2 和 VGLL4 的 mRNA 表达较高的患者其上皮-间质转化和血管生成都有强烈的增强, 这些都与肿瘤的进展有关[14]。总而言之, TEAD2 的 mRNA 表达增加与肿瘤的恶化有关, 与 HCC 患者的预后不良有关。TEAD2 可能是 HCC 肝细胞癌的一个预后因素和一个新的治疗目标[14]。

3.2. 肺癌

TEAD2 是一种参与维持细胞存活的转录因子。TEAD2 的活性依赖于与 YAP 的相互作用, 促进细胞增殖和抑制细胞死亡[6]。YAP 在 NSCLC 中表达上调, YAP-tead2 复合物活性的增加与 NSCLC 细胞的增殖能力和化疗耐药性有关[19]。

3.3. 乳腺癌

在乳腺上皮细胞和乳腺癌细胞的 EMT 过程中, 细胞核中的 Tead2 水平增加, 从而通过形成 Tead2-Yap-Taz 复合物指导其辅助因子 Yap 和 Taz 进行核定位[9]。研究表明, Tead 转录因子是 Yap 和 Taz 细胞分布的重要调节者, 它们共同控制着对 EMT 和转移至关重要的基因的表达[9]。在乳腺癌细胞中, YAP/TAZ-TEAD2 复合物的活性升高促进癌细胞生长和转移[20]。综上所述, 这些结果表明 Tead2 促进了肺部 Py2T 细胞的侵袭和转移生长[9]。值得注意的是, 实验中 Tead2 转录活性的提高足以诱导 EMT 和肺转移的建立[9]。最近的几项研究表明, 由 Yap 或 Taz 的功能获得介导的升高的 Tead 活性可以引起恶性表型。事实上, Taz 在 20% 的乳腺癌中高度表达, 其中大多数是浸润性导管癌(IDC), 这种 Tead 共激活因子的表达是乳腺癌细胞系迁移和侵袭性的原因[21]。

3.4. 黑色素瘤

最近, 另一项研究表明, Lamar 等人认为 Hippo 信号通路中过量表达的 Yap (YapS127A) 会促进乳腺癌和黑色素瘤细胞转移[20]。这种影响取决于 Yap 与 Tead 的相互作用域, 而且 Tead 的转录活性与各种癌症细胞系的转移潜力相关[9]。Yap 水平的升高引发了肿瘤生长的增加和促进转移的表型[20]。尽管这些研究清楚地证明了 Tead、Yap 和 Taz 在介导 EMT 诱导和癌症进展中的关键作用, 但是在 EMT 过程中, 参与调节 Tead 转录活性和直接靶基因的机制仍有待确定[9]。

3.5. 胰腺导管腺癌

胰腺导管腺癌(PDAC)是最致命的癌症之一, 对于目前来说仍然是一种具有挑战性的疾病, 预后不佳。5 年生存率在 4%~8% 之间, 手术切除仍然是唯一的治愈性选择[22]。在诊断时, 只有 15%~20% 的患者符

合手术条件, 高达 50% 的患者出现肝转移[23]。最终, 70% 的患者最终死于转移性疾病。研究结果表明 TEAD2 可能是 PDAC 中 TEAD 家族中最相关的成员, 因为它被揭示为 OS 和 DFS 的独立预后因素[24]。TEAD2 在细胞核中显著增加, 与邻近的非肿瘤性胰腺组织相比, 胰腺癌细胞的 TEAD2 明显增加[24]。

3.6. 结直肠癌与胃癌

在结直肠癌中, TEAD 激活是由 RAR-g 通过 Hippo 途径触发的, 这反过来又促进了 EMT、侵袭和转移。尽管如此, TEAD 的高表达及其在结直肠癌细胞核中的定位通过河马依赖机制诱导 EMT 和转移[25]。在骨转移中, 是通过 Hippo-YAP 途径激活 TEAD 进而诱导 ROR1-HER3 介导的破骨细胞分化[26]。

在 Hippo 途径中, TEA 结构域家族成员 2 (TEAD-2)是与 YAP 相互作用形成异源二聚体转录因子, 激活增殖性和抗凋亡基因的表达[27]。我们发现人类 TEAD2 基因在其编码序列中具有一个单核苷酸重复序列, 这可能是具有微卫星不稳定性(MSI)的癌症中移码突变的目标[24]。含有单核苷酸重复的基因的移码突变是具有 MSI 的胃癌(GC)和结肠直肠癌(CRC)的一个特征[28]。

4. TEAD2 在恶性肿瘤中的研究进展

TEAD 作为多种相互作用途径的功能输出, 在器官发育, 细胞生长, 再生和组织稳态过程中起着重要作用。这是通过它们的转录靶基因实现的, 例如结缔组织生长因子(CTGF), 富含半胱氨酸的血管生成诱导剂(Cyr61)和 Myc [24]。TEAD 过度活跃和过度表达已在癌症进展的多个阶段中观察到, 众所周知, TEAD 有助于肿瘤起始, 促进癌症进展, 上皮-间质转化(EMT)和转移[29]。

上皮-间质转化(EMT)是胚胎发育各个阶段所需的细胞生物学程序[9]。各种研究揭示了通过刺激 EMT 来驱动细胞转化的 TEAD 转录输出[4] [15] [20] [30]。上皮细胞中 EMT 的激活也会导致细胞-细胞粘附和顶端-基底极性的丧失, 并促进转分化为间充质状态, 其特征在于迁移和侵袭表型[31]。在实体瘤进展期间, 上皮肿瘤细胞(致癌 EMT)中某些特征的重新激活被认为是促进转移扩散的机制之一[13] [32]。致癌 EMT 不仅为肿瘤细胞提供了允许从原发肿瘤传播的侵袭性特性, 而且还导致获得干细胞样特征, 这对癌症治疗有影响, 也可能对远处器官的定植很重要[32] [33] [34] [35]。在 EMT 期间活跃的许多基因和信号通路中, 转录因子是 EMT 程序的主要协调者[13] [31] [36]。

Hippo 通路是一种进化上保守的激酶级联反应, 通过在器官发育和再生过程中调节细胞增殖和凋亡来控制器官大小和接触抑制。这种信号级联的失调有助于肿瘤发生。该通路的核心成分由上游调节因子、核心激酶盒和下游致癌基因组成。一旦其核心激酶被激活, LATS1/2 激酶磷酸化下游靶点 YAP 和 TAZ, 导致其位于细胞质中保留和失活; 否则, YAP 和 TAZ 则易位到细胞核中通过与转录因子 TEAD 相互作用, 激活促增殖和抗凋亡基因。YAP 和 TAZ 已被证明是大多数实体瘤(包括肝癌、乳腺癌、肺癌和胰腺癌)的癌症起始和生长的基础[27] [37] [38] [39] [40] [41]。

此外, TEAD 的靶基因, 如 CTGF 和 MRTF, 在乳腺癌和结直肠癌中被证实有促进转移的作用[26] [42] [43]。特别是 PDAC, 大多数研究集中在 YAP-TEAD 相互作用作为转移和肿瘤进展的驱动因素, 但在现实生活中, 每个 TEAD 在转移过程中的作用仍然难以捉摸[24]。

参与 TEAD 调节的另一个有趣的途径是 TGF- β 途径, 它和 Hippo 途径之间的相互作用集中体现在 Smad 和 TEAD 的关系上[29]。TGF- β 诱导 TEAD 的表达和活性增加[44] [45] [46]。Wnt 途径是一个公认的上游信号转导途径, 它通过 Hippo 依赖性和非依赖性调节 TEAD [47] [48]。还有, TEAD 也是 EGFR-RAS-RAF-MAPK 的途径的媒介, 该通路是人类恶性肿瘤中最常见的失调途径之一[29] [49]。

5. 总结与展望

转录增强关联结构域(TEAD)是一个转录因子家族, 在胚胎发育过程中起着重要作用, 其失调是肿瘤

进展的原因。TEAD 被认为是各种疾病(即癌症, 心血管疾病和神经退行性疾病)中的可药物靶标。然而, 迄今为止, 尚未开发或提出具有高选择性和功效与 TEAD2 特异性结合的候选药物。未来的实验研究将更多地来开发针对 TEAD 的抑制剂, 这是一种有说服力的癌症治疗策略。

在 YAP/TAZ 驱动的癌症中, 通过 VGLL4 模拟肽治疗破坏 YAP/TAZ-TEAD 相互作用可抑制胃癌在体外和体内的生长, 从而在 TEAD 结合方面胜过 YAP [50]。Verteporfin 是一种已知可抑制 YAP-TEAD 相互作用的小分子抑制剂, 也可抑制癌细胞生长。这些研究成功地确定了 TEAD 在癌症发展和进展中的作用, 因此表明 TEAD 是可用于癌症治疗的关键药物靶点。最近的研究已经证明了 TEAD 和相互作用的共激活因子在各种癌症(如胶质母细胞瘤、肝癌和卵巢癌)的进展中的主要作用。它们通过参与细胞增殖的基因促进癌症进展。因此, 在致癌条件下, 通过靶向 TEAD 蛋白来拮抗 Hippo 信号通路已成为一种有前途的治疗靶点。

由于只有细胞核中的 TEAD 才能与靶基因相互作用。因此, 我们看到了调控细胞核质的活性或控制细胞核质之间穿梭可以作为一种新的治疗方法。使 TEADs 在细胞质中封存, 可能是一种新的非常有希望的治疗方法。这种抑制剂将同时针对 TEAD 的 Hippo/YAP 依赖性和独立性调节机制, 并且抑制 TEAD 与其靶基因的相互作用也将有一个很大的优势, 即可同时沉默几个途径。因为 TEAD 是许多致癌信号的交叉点。

每个 TEAD 主要由结构域组成[27]。TEAD 拮抗剂的开发可能被证明是一个巨大的挑战, 因为抑制剂需要获得核通路并以高亲和力和特异性与 TEAD 结合。选择性靶向 TEAD 的 DNA 结合结构域(DBD)尚未报道, 到目前为止, 还没有可用的抑制剂[51]。综上所述, 针对 TEAD 的靶向治疗药物在未来还有非常大的探索空间。

参考文献

- [1] Landin-Malt, A., Benhaddou, A., Zider, A. and Flagiello, D. (2016) An Evolutionary, Structural and Functional Overview of the Mammalian TEAD1 and TEAD2 Transcription Factors. *Gene*, **591**, 292-303. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.07.028>
- [2] Mahoney, W., Hong, J.-H., Yaffe, M. and Farrance, I. (2005) The Transcriptional Co-Activator TAZ Interacts Differentially with Transcriptional Enhancer Factor-1 (TEF-1) Family Members. *Biochemical Journal*, **388**, 217-225. <https://doi.org/10.1042/BJ20041434>
- [3] Yasunami, M., Suzuki, K., Houtani, T., Sugimoto, T. and Ohkubo, H. (1995) Molecular Characterization of cDNA Encoding a Novel Protein Related to Transcriptional Enhancer Factor-1 from Neural Precursor Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **270**, 18649-18654. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.31.18649>
- [4] Zhang, H., Liu, C.Y., Zha, Z.Y., et al. (2009) TEAD Transcription Factors Mediate the Function of TAZ in Cell Growth and Epithelial-Mesenchymal Transition. *Journal of Biological Chemistry*, **284**, 13355-13362. <https://doi.org/10.1074/jbc.M900843200>
- [5] Sawada, A., Kiyonari, H., Ukita, K., et al. (2008) Redundant Roles of Tead1 and Tead2 in Notochord Development and the Regulation of Cell Proliferation and Survival. *Molecular and Cellular Biology*, **28**, 3177-3189. <https://doi.org/10.1128/MCB.01759-07>
- [6] Tian, W., Yu, J.Z., Tomchick, D.R., Pan, D.J. and Luo, X.L. (2010) Structural and Functional Analysis of the YAP-Binding Domain of Human TEAD2. *Pan African Medical Journal*, **107**, 7293-7298. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000293107>
- [7] Vassilev, A., Kaneko, K.J., Shu, H.J., Zhao, Y.M. and DePamphilis, M.L. (2001) TEAD/TEF Transcription Factors Utilize the Activation Domain of YAP65, a Src/Yes-Associated Protein Localized in the Cytoplasm. *Genes & Development*, **15**, 1229-1241. <https://doi.org/10.1101/gad.888601>
- [8] Ota, M. and Sasaki, H. (2008) Mammalian Tead Proteins Regulate Cell Proliferation and Contact Inhibition as Transcriptional Mediators of Hippo Signaling. *Development*, **135**, 4059-4069. <https://doi.org/10.1242/dev.027151>
- [9] Diepenbruck, M., Waldmeier, L., Ivanek, R., et al. (2014) Tead2 Expression Levels Control the Subcellular Distribution of Yap and Taz, Zyxin Expression and Epithelial-Mesenchymal Transition. *Journal of Cell Science*, **127**, 1523-1536. <https://doi.org/10.1242/jcs.139865>

- [10] Wang, Y.L., Li, F.C., Ma, D.D., *et al.* (2019) MicroRNA608 Sensitizes Non-small Cell Lung Cancer Cells to Cisplatin by Targeting TEAD2. *Molecular Medicine Reports*, **20**, 3519-3526. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10616>
- [11] Jacquemin, P., Hwang, J.-J., Martial, J.A., Dollá, P. and Davidson, I. (1996) A Novel Family of Developmentally Regulated Mammalian Transcription Factors Containing the TEA/ATTS DNA Binding Domain. *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 21775-21785. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.36.21775>
- [12] Kaneko, K.J. and DePamphilis, M.L. (2015) Regulation of Gene Expression at the Beginning of Mammalian Development and the TEAD Family of Transcription Factors. *Developmental Genetics*, **22**, 43-55. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6408\(1998\)22:1<43::AID-DVG5>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6408(1998)22:1<43::AID-DVG5>3.0.CO;2-7)
- [13] Thiery, J.P., Acloque, H., Huang, R. and Angela Nieto, M. (2009) Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease. *Cell*, **139**, 871-890. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.007>
- [14] Joo, J.S., Cho, S.Y., Rou, W.S., *et al.* (2020) TEAD2 as a Novel Prognostic Factor for Hepatocellular Carcinoma. *Oncology Reports*, **43**, 1785-1796. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7578>
- [15] Zhao, B., Ye, X., Yu, J.D., *et al.* (2008) TEAD Mediates YAP-Dependent Gene Induction and Growth Control. *Genes & Development*, **22**, 1962-1971. <https://doi.org/10.1101/gad.1664408>
- [16] Lai, D., Ho, K.C., Hao, Y. and Yang, X. (2011) Taxol Resistance in Breast Cancer Cells Is Mediated by the Hippo Pathway Component TAZ and Its Downstream Transcriptional Targets Cyr61 and CTGF. *Cancer Research*, **71**, 2728-2738. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2711>
- [17] Lei, Q.Y., Zhang, H., Zhao, B., *et al.* (2008) TAZ Promotes Cell Proliferation and Epithelial-Mesenchymal Transition and Is Inhibited by the Hippo Pathway. *Molecular and Cellular Biology*, **28**, 2426-2436. <https://doi.org/10.1128/MCB.01874-07>
- [18] Guo, C., Wang, X.T. and Liang, L.F. (2015) LATS2-Mediated YAP1 Phosphorylation Is Involved in HCC Tumorigenesis. *International Journal of Clinical & Experimental Pathology*, **8**, 1690-1697.
- [19] Guo, J.W., Yan, W., Yang, L.J., *et al.* (2016) Repression of YAP by NCTD Disrupts NSCLC Progression. *Oncotarget*, **8**, 2307-2319. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13668>
- [20] Lamar, J.M., Stern, P., Liu, H., *et al.* (2012) The Hippo Pathway Target, YAP, Promotes Metastasis through Its TEAD-Interaction Domain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **109**, E2441-E2450. <https://doi.org/10.1073/pnas.1212021109>
- [21] Chan, S.W., Lim, C.J., Guo, K., *et al.* (2008) A Role for TAZ in Migration, Invasion, and Tumorigenesis of Breast Cancer Cells. *Cancer Research*, **68**, 2592-2598. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2696>
- [22] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., *et al.* (2015) Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, **136**, E359-E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- [23] Vincent, A., Herman, J., Schulick, R., Hruban, R. and Goggins, M. (2011) Pancreatic Cancer. *Lancet*, **378**, 607-620. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62307-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62307-0)
- [24] Drexler, R., Fahy, R., Kuchler, M., *et al.* (2021) Association of Subcellular Localization of TEAD Transcription Factors with Outcome and Progression in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreatology*, **21**, 170-179. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.12.003>
- [25] Liu, Y., Wang, G., Yang, Y., *et al.* (2016) Increased TEAD4 Expression and Nuclear Localization in Colorectal Cancer Promote Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis in a YAP-Independent Manner. *Oncogene*, **35**, 2789-2800. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.342>
- [26] Li, C.L., Wang, S.Y., Xing, Z., *et al.* (2017) A ROR1-HER3-lncRNA Signalling Axis Modulates the Hippo-YAP Pathway to Regulate Bone Metastasis. *Nature Cell Biology*, **19**, 106-119. <https://doi.org/10.1038/ncb3464>
- [27] Harvey, K.F., Zhang, X. and Thomas, D. (2013) The Hippo Pathway and Human Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 246-257. <https://doi.org/10.1038/nrc3458>
- [28] Imai, K. and Yamamoto, H. (2008) Carcinogenesis and Microsatellite Instability: The Interrelationship between Genetics and Epigenetics. *Carcinogenesis*, **29**, 673-680. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgm228>
- [29] Huh, H.D., Dong, H.K., Jeong, H.-S. and Park, H.W. (2019) Regulation of TEAD Transcription Factors in Cancer Biology. *Cells*, **8**, Article No. 600. <https://doi.org/10.3390/cells8060600>
- [30] Overholtzer, M., Zhang, J.M., Smolen, G.A., *et al.* (2006) Transforming Properties of YAP, a Candidate Oncogene on the Chromosome 11q22 Amplicon. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 12405-12410. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605579103>
- [31] Angela Nieto, M. (2011) The Ins and Outs of the Epithelial to Mesenchymal Transition in Health and Disease. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **27**, 347-376. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-092910-154036>
- [32] Chaffer, C.L. and Weinberg, R.A. (2011) A Perspective on Cancer Cell Metastasis. *Science*, **331**, 1559-1564.

- <https://doi.org/10.1126/science.1203543>
- [33] Magee, J.A., Piskounova, E. and Morrison, S.J. (2012) Cancer Stem Cells: Impact, Heterogeneity, and Uncertainty. *Cancer Cell*, **21**, 283-296. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.03.003>
- [34] Polyak, K. and Weinberg, R.A. (2009) Transitions between Epithelial and Mesenchymal States: Acquisition of Malignant and Stem Cell Traits. *Nature Reviews Cancer*, **9**, 265-273. <https://doi.org/10.1038/nrc2620>
- [35] Scheel, C. and Weinberg, R.A. (2012) Cancer Stem Cells and Epithelial-Mesenchymal Transition: Concepts and Molecular Links. *Seminars in Cancer Biology*, **22**, 396-403. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2012.04.001>
- [36] Moreno-Bueno, G., Portillo, F. and Cano, A. (2008) Transcriptional Regulation of Cell Polarity in EMT and Cancer. *Oncogene*, **27**, 6958-6969. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.346>
- [37] Harvey, K. and Tapon, N. (2007) The Salvador-Warts-Hippo Pathway—An Emerging Tumour-Suppressor Network. *Nature Reviews Cancer*, **7**, 182-191. <https://doi.org/10.1038/nrc2070>
- [38] Pan, D. (2007) Hippo Signaling in Organ Size Control. *Genes & Development*, **21**, 886-897. <https://doi.org/10.1101/gad.1536007>
- [39] Saucedo, L.J. and Edgar, B.A. (2007) Filling out the Hippo Pathway. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **8**, 613-621. <https://doi.org/10.1038/nrm2221>
- [40] Yu, F.-X., Zhao, B. and Guan, K.-L. (2015) Hippo Pathway in Organ Size Control, Tissue Homeostasis, and Cancer. *Cell*, **163**, 811-828. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.044>
- [41] Zanconato, F., Cordenonsi, M. and Piccolo, S. (2016) YAP/TAZ at the Roots of Cancer. *Cancer Cell*, **29**, 783-803. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.05.005>
- [42] Chen, D.H., Sun, Y.T., Wei, Y.K., *et al.* (2012) LIFR Is a Breast Cancer Metastasis Suppressor Upstream of the Hippo-YAP Pathway and a Prognostic Marker. *Nature Medicine*, **18**, 1511-1517. <https://doi.org/10.1038/nm.2940>
- [43] Kim, T., Hwang, D., Lee, D., *et al.* (2016) MRTF Potentiates TEAD-YAP Transcriptional Activity Causing Metastasis. *The EMBO Journal*, **36**, 520-535. <https://doi.org/10.15252/emboj.201695137>
- [44] Hiemer, S.E., Szymaniak, A.D. and Varelas, X. (2014) The Transcriptional Regulators TAZ and YAP Direct Transforming Growth Factor β -induced Tumorigenic Phenotypes in Breast Cancer Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 13461-13474. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.529115>
- [45] Pefani, D.-E., Pankova, D., Abraham, A., *et al.* (2016) TGF- β Targets the Hippo Pathway Scaffold RASSF1A to Facilitate YAP/SMAD2 Nuclear Translocation. *Molecular Cell*, **63**, 156-166. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.05.012>
- [46] Varelas, X., Sakuma, R., Samavarchi-Tehrani, P., *et al.* (2008) TAZ Controls Smad Nucleocytoplasmic Shuttling and Regulates Human Embryonic Stem-Cell Self-Renewal. *Nature Cell Biology*, **10**, 837-848. <https://doi.org/10.1038/ncb1748>
- [47] Azzolin, L., Zanconato, F., Bresolin, S., *et al.* (2012) Role of TAZ as Mediator of Wnt Signaling. *Cell*, **151**, 1443-1456. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.11.027>
- [48] Cai, J., Maitra, A., Anders, R.A., Taketo, M.M. and Pan, D. (2015) β -Catenin Destruction Complex-Independent Regulation of Hippo-YAP Signaling by APC in Intestinal Tumorigenesis. *Genes & Development*, **29**, 1493-1506. <https://doi.org/10.1101/gad.264515.115>
- [49] Lee, T.-F., Tseng, Y.-C., Chang, W.-C., *et al.* (2017) YAP1 Is Essential for Tumor Growth and Is a Potential Therapeutic Target for EGFR-Dependent Lung Adenocarcinomas. *Oncotarget*, **8**, 89539-89551. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19647>
- [50] Jiao, S., Wang, H., Shi, Z., *et al.* (2014) A Peptide Mimicking VGLL4 Function Acts as a YAP Antagonist Therapy against Gastric Cancer. *Cancer cell*, **25**, 166-180. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.01.010>
- [51] Li, Z., Zhao, B., *et al.* (2010) Structural Insights into the YAP and TEAD Complex. *Genes & Development*, **24**, 235-240. <https://doi.org/10.1101/gad.1865810>