

# 泛癌治疗新靶点——YAP

徐梦蝶<sup>1\*</sup>, 王丰梅<sup>2#</sup>, 郑小影<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>青海大学, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

## 摘要

目前全球仍面临着癌症的疾病负担, YAP (Yes-associated protein)作为Hippo信号通路的中央调节器, 对组织生长修复、器官大小和干细胞的重编程起着重要的调控作用。本文综述了YAP的最新研究进展、在各个系统中YAP的表达情况以及部分致癌机制, 为癌症治疗新靶点的研究提供相关理论依据。

## 关键词

YAP, 泛癌, Hippo信号通路, 治疗靶点, 机制

# A New Therapeutic Target of Pan-Cancer—YAP

Mengdie Xu<sup>1\*</sup>, Fengmei Wang<sup>2#</sup>, Xiaoying Zheng<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 27<sup>th</sup>, 2022; accepted: May 21<sup>st</sup>, 2022; published: May 31<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

Currently, the world is still facing the disease burden of cancer. As the central regulator of Hippo signaling pathway, YAP (YES-associated protein) plays an important role in regulating tissue growth, repair, organ size and stem cell reprogramming. This paper reviews the latest research progress of YAP, the expression of YAP in various systems and some carcinogenic mechanisms, providing relevant theoretical basis for the study of new targets for cancer treatment.

\*第一作者。

#通讯作者。

## Keywords

YAP, Pan-Cancer, Hippo Signaling Pathway, Therapeutic Target, Mechanism

Copyright © 2022 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. 全球癌症发病和死亡概况

刘宗超等[1]对 2020 年全球癌症统计报告进行了分析解读, 癌症在全球各国人口死因中名列前茅, 严重阻碍了人类寿命的延长, 2020 年全球预计新发死亡病例数与新发癌症病例数之比约为 1929.3:995.8 (万例), 根据估计的发病和死亡数据, 全球人类将继续承受癌症带来的疾病负担。

## 2. YAP 的概念及其所在的通路

### 2.1. YAP 简介

YAP (Yes-associated protein, Yes 相关蛋白)被认为是一种癌蛋白, 基因位置位于人类染色体 11q22 上, 分子量约 65 千道尔顿, Sudol 等[2]发现其能与原癌基因 Yes 产物的 Scr 同源结构域 3 (SH3)相结合, 故称其为 Yes 相关蛋白。

### 2.2. YAP 所在的 Hippo 信号通路

YAP 被誉为 Hippo 信号通路的中央调控器, 在该信号通路起着关键的效应作用。Hippo 信号通路最初发现于黑腹果蝇的体内, 接着在人体内发现其通路中各个核心蛋白的同源物, 例如 YAP 是果蝇体内 Yki 的同系物。Hippo 通路对器官大小、稳态及再生的调控起着重要的作用, YAP 的失活会抑制组织的生长。其在进化上非常保守[3], 整个通路中只有上游的神经纤维蛋白 2 (NF2)可以在癌症中突变失活, 这表明 Hippo 通路很少通过体细胞的突变来导致人类癌症的发生, 而更多的是通过通路中的其他效应因子(如 YAP), 或与其他信号通路等交叉对话进而影响细胞的增殖、分化。

## 3. YAP 的研究进展

Pearson 等[4]研究人员证实了 YAP 存在于所有癌症中, 根据 YAP 和 YAP 响应性黏附调节因子的不同表达来将泛癌进行二分类, 结合信息学和在内、体外多种小鼠和人类肿瘤类型的功能调控研究, 从功能上以 YAP 表达或沉默状态, 分为 YAP<sup>on</sup>/YAP<sup>off</sup>, YAP<sup>on</sup>的癌症需要依存 YAP 生存, YAP<sup>off</sup>的癌症则不需要 YAP 就能生存。这项研究为 PDAC 的治疗开启了新的方向, 从该研究可以得知, PDAC 属于 YAP<sup>on</sup>分类, 需要依赖 YAP 而进行生存, 可以推测, PDAC 患者有望从 YAP 抑制剂中获益。

## 4. YAP 在泛癌中的表达

### 4.1. 基于数据库

YAP 广泛表达于人体内各组织, 从 GEPIA (Gene Expression Profiling Interactive Analysis, 基因表达谱交互分析)数据库[5]中查询可知, 在 33 种肿瘤及正常组织样本中, YAP 差异性表达于肾上腺皮质癌 (ACC)、膀胱尿路上皮癌 (BLCA)、弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBC)、多形性胶质母细胞瘤 (GBM)、胰腺癌

(PAAD)、胃癌(STAD)、胸腺瘤(THYM)、子宫内膜癌(UCEC)、子宫癌肉瘤(UCS)中,由此可以推测,YAP的表达与多种癌症密切相关。

## 4.2. 文献报道

### 4.2.1. 在消化系统肿瘤中的表达

消化系统包含了胃肠、肝脏、胰腺等器官。有报道称,食管鳞癌、腺癌和胃腺癌的 YAP 免疫组化染色均升高(胞浆和细胞核) [6] [7]。杜洁等[8]的研究结果表明, YAP 在胃癌中表达上调,并且其高表达可以促进胃癌的发展及转移。Zhang 等[9]研究发现, YAP 过表达于结肠癌组织样本中,并且与结肠癌的预后相关。在肝脏中, YAP 失活会使得分化成熟的肝细胞及胆管上皮细胞出现非典型性[10]。在哺乳动物中,首次报道的 Hippo 途径的生理意义来自两个独立的小鼠转基因研究,肝特异性的 YAP 转基因小鼠在诱导 YAP 表达后不久出现显著的肝肿大,持续表达 YAP 后出现肝细胞癌[11] [12]。李晓宇等[13]利用免疫组化证实, YAP 在胰腺癌与正常组织中具有差异性表达, Sun 等[14]通过多种数据库分析,认为 YAP 是胰腺癌预后的生物标志物。

### 4.2.2. 在妇科肿瘤中的表达

宫颈癌、子宫内膜癌及卵巢癌是最常见的妇科恶性肿瘤,多项研究[15] [16] [17] [18]结果表明, Hippo 信号通路中 YAP 基因的失活,会促进宫颈癌的发生发展,宫颈癌与 HPV 具有协同效应[18],且随着宫颈癌进展程度(如 CIN 级别)的提升, YAP 的表达水平也随之升高,除此之外, YAP 的表达程度与宫颈癌对顺铂化疗药物的敏感性呈负相关。卵巢癌在早期不易被发现,多数患者就诊时已是晚期, YAP 在卵巢癌中主要定位于细胞核,并且同宫颈癌相似, YAP 也在卵巢癌组织中存在过表达[19],其表达程度与卵巢癌的分期密切相关, YAP 的表达上调预示着卵巢癌的预后不良,以及会导致顺铂的耐药。李新军等[20]对 208 例子宫内膜癌样本进行了研究,发现 YAP 在子宫内膜癌中表达上调,在 I 型子宫内膜癌中, YAP 表达与组织学分级及预后呈正相关。

### 4.2.3. 在泌尿系统肿瘤中的表达

泌尿系统肿瘤主要包含了膀胱癌、肾癌,相对于其他肿瘤,膀胱癌治疗效果相对较好,但复发率极高,研究表明[21] [22] [23] [24], YAP 在膀胱癌中的蛋白及 mRNA 水平上过表达于正常尿路上皮, YAP 可以通过调控 MAPK/ERK 通路参与膀胱癌细胞的肿瘤发生,伴随着 MAPK/ERK 通路活性的增加, YAP 过表达对膀胱癌的生长、侵袭的促进程度也随之增加,并且可以促进癌细胞的自我更新,抑制 YAP 的表达可以抑制癌细胞的生长,除此之外, YAP 的表达程度与顺铂耐药呈现负相关性。甫尔海提·沙依提等[25]利用免疫组化研究表明, YAP 在肾癌中高表达,推测 YAP 可能参与了肾癌的发生、发展。

### 4.2.4. 在头颈部肿瘤中的表达

头颈部肿瘤最常见的是鳞癌,主要包含了口腔、鼻咽及喉部的鳞状细胞癌,有研究表明[26] [27] [28], YAP 基因在头颈部肿瘤表现出了明显扩增。据研究报道,他汀类药物[29]可以阻止 YAP 进入细胞核从而抑制口腔鳞癌细胞的增殖、转移。Segrelles 等[30]证实, YAP 激活的与头颈部肿瘤的不良预后、肿瘤进展和化疗和放疗耐药性密切相关。

### 4.2.5. 在呼吸系统肿瘤中的表达

呼吸系统最常见的是肺癌,邓科兰等[31]利用免疫组化和 Western blot 实验研究表明, YAP 在肺癌组织中的表达高于正常肺组织及癌旁组织,且差异具有统计学意义,推测 YAP 的高表达与肺癌的生物学行为有一定关系。于世利[32]用免疫组织化学染色、MTT、CCK8 等实验研究证实, YAP 蛋白高表达可以作为肺腺癌患者预后不良的独立预测因子。

## 5. YAP 在癌症中的作用机制

### 5.1. 通过从细胞质异位到细胞核

YAP 是 Hippo 信号路中下游的中心调节蛋白, 在正常激活状态下, 被上游磷酸化的 Lats1 和 Lats2 在丝氨酸第 127 号位点(S127)磷酸化 YAP, 使得 YAP 上磷酸化后的结合位点能与 14-3-3 结合, 将 YAP 限制在细胞质内被降解灭活, 当 Hippo 通路失活, 逐级的磷酸化反应无法被激活, 未被磷酸化的 YAP 则逃脱束缚, 进入细胞核中, 与转录共激活因子 TEAD 结合, 促使癌细胞扮演癌症干细胞的角色, 启动 DNA 复制程序, 引发肿瘤增殖、进展和转移[33] [34]。需要注意的是, 无论 YAP 的磷酸化与否, 它都能与多种紧密连接和/或粘附连接蛋白产生强烈的相互作用, 这也限制了 YAP 进入细胞核影响细胞的增殖、分化。

### 5.2. 通过与多种信号通路相互作用

Hippo 通路参与发育和再生的多个信号通路产生交集[35], 如 Wnt 通路[36] [37], 在胃肠道组织中发挥重要作用: ① YAP 可以抑制 Wnt 信号通路中的 GSK-3 $\beta$ , 阻断 GSK-3 $\beta$  对  $\beta$ -catenin 的磷酸化降解, 激活 Wnt 信号通路, 使  $\beta$ -catenin 由胞质入核; 在细胞核内, 转录共激活因子 YAP 促进入核的转录激活因子  $\beta$ -catenin 与 TCF/LEF 结合, 诱导 C-myc 的表达, 促进细胞的增殖、分化; ② YAP 可以与 Wnt 通路上游位于胞膜的 Frizzled 受体结合, 抑制 Wnt 通路的激活; 在细胞质内, YAP 可以与 APC、Axin、 $\beta$ -catenin 形成的复合物结合, 共同被 GSK-3 $\beta$  磷酸化降解, 抑制 Wnt 通路的激活。除了 Wnt 信号通路之外, Hippo 通路与转化生长因子  $\beta$  (TGF $\beta$ ) 信号也有广泛的相互作用, 还可以调节 Notch, Sonic Hedgehog (Shh) 和有丝分裂生长因子通路。Hippo 通路和其他信号通路之间的相互作用可能有助于 Hippo 通路的细胞自主和非细胞自主功能。

### 5.3. YAP 在调节性 T 细胞介导的抗肿瘤免疫抑制中起重要作用

调节性 T 细胞(Regulatory T cells, Treg)具有免疫抑制功能, 对肿瘤细胞具有抑制、杀灭作用, 从而维持着体内的免疫稳态, 若其功能受到抑制, 则会加大肿瘤细胞逃脱免疫监视的可能。Treg 细胞的功能通过 FoxP3 呈现, FoxP3 是一种转录因子, 与 Treg 细胞功能的表达密切相关, YAP 可以诱导 Treg 细胞的分化, 影响 Treg 细胞的免疫抑制功能, 进而影响 FoxP3 的表达, 促进肿瘤细胞的增殖。因此, 有研究者认为 YAP 是 Treg 增强途径的增强因子, 具有作为抗癌免疫治疗靶点的重要潜力[38]。

Sun 等[14]认为 YAP 与免疫细胞浸润相关。根据 TCGA 的数据, 他们发现 YAP 的表达与多种癌症的结果显著相关。经使用 Oncomine 数据库和 GEPIA 数据库检测 YAP 与免疫细胞浸润和免疫细胞标记物表达之间的相关性, 他们证实胰腺癌中 YAP 的高表达与多种免疫标志物和免疫细胞亚群显著相关。这些结果表明, YAP 在多种癌症类型中与患者预后和肿瘤免疫细胞浸润相关, 是一个有价值的预后生物标志物。

### 5.4. 通过促进上皮 - 间质转化(Epithelial Mesenchymal Transformation, EMT)

Shao 等[39]研究发现, KRAS 和 YAP 在转录因子 FOS 上聚合并激活一个转录程序, 参与 EMT, 暗示了 YAP 作为致癌 RAS 信号的重要组成部分对 EMT 的转录调控。Jiang 等[40]通过研究证实, 抑制 YAP 表达可通过破坏肿瘤 - 间质相互作用抑制胰腺癌的进展。Liu 等[41]证明了 ZIP4 通过不同的机制激活 ZEB1 和 YAP, ZEB1 和 YAP 共激活的锌依赖性调节促进胰腺癌上皮 - 间质转化可塑性和转移。于世利[32]证实, YAP 蛋白在 ROS1 基因重排肺腺癌组织中表达率更高, 且与 EMT 通路间叶源性蛋白 Vimentin、Snail 蛋白表达呈正相关, 且 YAP 蛋白可以促进 ROS1 基因重排肺腺癌细胞株(HCC78)产生 EMT, 导致肿瘤细胞对克唑替尼治疗耐药, 耐药细胞可能通过自噬延长细胞生存。

## 5.5. 促进干细胞(Stem Cell, SC)的增殖、分化

SC 是一类具有多向分化潜能的细胞。在小鼠中,当系统地删除 YAP 时,胚胎在第 8.5 天停止发育,而转录共激活因子 TAZ 单敲除小鼠是存活的,表明 YAP 在早期发育中发挥着至关重要的作用[42]。通过 Hippo-YAP 信号通路与其他信号通路的相互作用,可以实现干细胞的增殖、分化及重编程[43]。

## 6. 总结与展望

YAP 与各个系统癌症的发生、发展及预后存在密切的关系,并且 YAP 的表达与化疗药物的耐药也存在负相关性,未来的研究可以针对抑制 YAP 而提高化疗药物敏感性方面进行更多研究。最新研究发现 YAP 存在于所有癌症中,并将 YAP 进行了二分类,本文也综述了 YAP 在泛癌中有着共同的差异性表达及相似的作用机制,这有望将 YAP 作为泛癌种的一个新的治疗靶标。YAP 参与多个信号通路的交叉对话,由于 Hippo 通路的高度保守性,还需进一步研究 YAP 与其他潜在通路的相互作用及致癌机制。

## 基金项目

青海省科学技术厅基础研究计划项目(编号 2022-ZJ-755)。

## 参考文献

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,周彤,张婧莹,游伟程,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.
- [2] Sudol, M. (1994) Yes-Associated Protein (YAP65) Is a Proline-Rich Phosphoprotein That Binds to the SH3 Domain of the Yes Proto-Oncogene Product. *Oncogene*, **9**, 2145-2152.
- [3] Harvey, K.F., Zhang, X. and Thomas, D.M. (2013) The Hippo Pathway and Human Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 246-257. <https://doi.org/10.1038/nrc3458>
- [4] Pearson, J.D., Huang, K., Pacal, M., et al. (2021) Binary Pan-Cancer Classes with Distinct Vulnerabilities Defined by Pro- or Anti-Cancer YAP/TEAD activity. *Cancer Cell*, **39**, 1115-34.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.06.016>
- [5] Tang, Z., Li, C., Kang, B., et al. (2017) GEPIA: A Web Server for Cancer and Normal Gene Expression Profiling and Interactive Analyses. *Nucleic Acids Research*, **45**, W98-W102. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx247>
- [6] Lam-Himlin, D.M., Daniels, J.A., Gayyed, M.F., et al. (2007) The Hippo Pathway in Human Upper Gastrointestinal Dysplasia and Carcinoma: A Novel Oncogenic Pathway. *International Journal of Gastrointestinal Cancer*, **37**, 103-109. <https://doi.org/10.1007/s12029-007-0010-8>
- [7] Muramatsu, T., Imoto, I., Matsui, T., et al. (2010) YAP Is a Candidate Oncogene for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Carcinogenesis*, **32**, 389-398. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgq254>
- [8] 杜洁,柯洋,郜辉,易善永. Yes 相关蛋白 1 在胃癌组织中的表达及与患者临床特征和预后的关系[J]. 癌症进展, 2021, 19(21): 2210-2213.
- [9] Zhang, C., Liang, K., Zhou, G., et al. (2014) Expression of Hippo Pathway in Colorectal Cancer. *Saudi Journal of Gastroenterology*, **20**, 188-194. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.133025>
- [10] Zhang, N., Bai, H., David, K.K., et al. (2010) The Merlin/NF2 Tumor Suppressor Functions through the YAP Onco-protein to Regulate Tissue Homeostasis in Mammals. *Developmental Cell*, **19**, 27-38. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.06.015>
- [11] Dong, J., Feldmann, G., Huang, J., et al. (2007) Elucidation of a Universal Size-Control Mechanism in Drosophila and Mammals. *Cell*, **130**, 1120-1133. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.07.019>
- [12] Camargo, F.D., Gokhale, S., Johnnidis, J.B., et al. (2007) YAP1 Increases Organ Size and Expands Undifferentiated Progenitor Cells. *Current Biology*, **17**, 2054-2060. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.10.039>
- [13] 李晓宇,田宇彬,单信芝,张翠萍,刘晓英,徐永红,等. Hippo 通路中 Yes 相关蛋白在胰腺癌中的表达及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(28): 3013-3018.
- [14] Sun, K., Zhang, X.-D., Liu, X.-Y., et al. (2021) YAP1 Is a Prognostic Biomarker and Correlated with Immune Cell Infiltration in Pancreatic Cancer. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article ID: 625731. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.625731>

- [15] He, C., Lyu, X., Huang, C., *et al.* (2019) A Human Papillomavirus-Independent Cervical Cancer Animal Model Reveals Unconventional Mechanisms of Cervical Carcinogenesis. *Cell Reports*, **26**, 2636-2650.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.02.004>
- [16] Nishio, M., To, Y., Maehama, T., *et al.* (2020) Endogenous YAP1 Activation Drives Immediate Onset of Cervical Carcinoma *in Situ* in Mice. *Cancer Science*, **111**, 3576-3587. <https://doi.org/10.1111/cas.14581>
- [17] Deng, J., Zhang, W., Liu, S., *et al.* (2017) LATS1 Suppresses Proliferation and Invasion of Cervical Cancer. *Molecular Medicine Reports*, **15**, 1654-1660. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6180>
- [18] Bi, L., Ma, F., Tian, R., *et al.* (2018) AJUBA Increases the Cisplatin Resistance through Hippo Pathway in Cervical Cancer. *Gene*, **644**, 148-154. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.11.017>
- [19] Cho, S.Y., Kim, K., Park, M.S., *et al.* (2017) Expression of Yes-Associated Protein 1 and Its Clinical Significance in Ovarian Serous Cystadenocarcinoma. *Oncology Reports*, **37**, 2620-2632. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5517>
- [20] 李新军, 赵长珍. Yes 相关蛋白在子宫内膜癌中的表达及临床病理意义[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(11): 828-831.
- [21] Liu, J.-Y., Li, Y.-H., Lin, H.-X., *et al.* (2013) Overexpression of YAP 1 Contributes to Progressive Features and Poor Prognosis of Human Urothelial Carcinoma of the Bladder. *BMC Cancer*, **13**, Article No. 349. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-349>
- [22] Qiu, D., Zhu, Y. and Cong, Z. (2020) YAP Triggers Bladder Cancer Proliferation by Affecting the MAPK Pathway. *Cancer Management and Research*, **12**, 12205-12214. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S273442>
- [23] Dong, L., Lin, F., Wu, W., *et al.* (2016) Transcriptional Cofactor Mask2 Is Required for YAP-Induced Cell Growth and Migration in Bladder Cancer Cell. *Journal of Cancer*, **7**, 2132-2138. <https://doi.org/10.7150/jca.16438>
- [24] Zhaojie, L., Yuchen, L., Miao, C., *et al.* (2019) Gelsolin-Like Actin-Capping Protein has Prognostic Value and Promotes Tumorigenesis and Epithelial-Mesenchymal Transition *via* the Hippo Signaling Pathway in Human Bladder Cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **11**, Article ID: 175883591984123. <https://doi.org/10.1177/1758835919841235>
- [25] 甫尔海提·沙依提, 杨峰. YAP 在肾癌组织中的表达及其与肾癌生物学行为的关系[J]. 新疆医学, 2013, 43(12): 20-22.
- [26] India Project Team of the International Cancer Genome Consortium (2013) Mutational Landscape of Gingivo-Buccal Oral Squamous Cell Carcinoma Reveals New Recurrently-Mutated Genes and Molecular Subgroups. *Nature Communications*, **4**, Article No. 2837. <https://doi.org/10.1038/ncomms3873>
- [27] The Cancer Genome Atlas Network (2015) Comprehensive Genomic Characterization of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Nature*, **517**, 576-582. <https://doi.org/10.1038/nature14129>
- [28] Campbell, J.D., Yau, C., Bowlby, R., *et al.* (2018) Genomic, Pathway Network, and Immunologic Features Distinguishing Squamous Carcinomas. *Cell Reports*, **23**, 194-212.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.03.063>
- [29] Li, Z., Wang, Y., Zhu, Y., *et al.* (2015) The Hippo Transducer TAZ Promotes Epithelial to Mesenchymal Transition and Cancer Stem Cell Maintenance in Oral Cancer. *Molecular Oncology*, **9**, 1091-1105. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.01.007>
- [30] Segrelles, C., Paramio, J.M. and Lorz, C. (2018) The Transcriptional Co-Activator YAP: A New Player in Head and Neck Cancer. *Oral Oncology*, **86**, 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.08.020>
- [31] 邓科兰, 厉银平, 刘桂霞, 彭清臻. 肺癌组织中 Yes 相关蛋白的表达与临床特征相关[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(3): 234-237.
- [32] 于世利. 转录共激活因子 YAP 在分子靶向治疗耐药肺癌中的作用和分子机制研究[D]: [博士学位论文] 长春: 吉林大学, 2021.
- [33] Moya, I.M. and Halder, G. (2018) Hippo-YAP/TAZ Signalling in Organ Regeneration and Regenerative Medicine. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **20**, 211-226. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0086-y>
- [34] Piccolo, S., Dupont, S. and Cordenonsi, M. (2014) The Biology of YAP/TAZ: Hippo Signaling and Beyond. *Physiological Reviews*, **94**, 1287-1312. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2014>
- [35] Yu, F.-X., Meng, Z., Plouffe, S.W., *et al.* (2015) Hippo Pathway Regulation of Gastrointestinal Tissues. *Annual Review of Physiology*, **77**, 201-227. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021014-071733>
- [36] Konsavage, W.M., Yochum, G.S. (2012) Intersection of Hippo/YAP and Wnt-Catenin Signaling Pathways. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **45**, 71-79. <https://doi.org/10.1093/abbs/gms084>
- [37] 黄耀凭, 杨凤, 周天华, 谢珊珊. Hippo 信号通路及其在消化系统肿瘤中的作用研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2020, 49(1): 35-43.

- 
- [38] Ni, X., Tao, J., Barbi, J., *et al.* (2018) YAP Is Essential for Treg-Mediated Suppression of Antitumor Immunity. *Cancer Discovery*, **8**, 1026-1043. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1124>
- [39] Shao, D.D, Xue, W., Krall, E.B., *et al.* (2014) KRAS and YAP1 Converge to Regulate EMT and Tumor Survival. *Cell*, **158**, 171-184. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.004>
- [40] Jiang, Z., Zhou, C., Cheng, L., *et al.* (2018) Inhibiting YAP Expression Suppresses Pancreatic Cancer Progression by Disrupting Tumor-Stromal Interactions. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **37**, 69. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0740-4>
- [41] Liu, M., Zhang, Y., Yang, J., *et al.* (2021) Zinc-Dependent Regulation of ZEB1 and YAP1 Coactivation Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition Plasticity and Metastasis in Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*, **160**, 1771-83.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.077>
- [42] Wu, Y., Aegerter, P., Nipper, M., *et al.* (2021) Hippo Signaling Pathway in Pancreas Development. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 663906. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.663906>
- [43] 权颖怡, 王永煜. Hippo-YAP/TAZ 信号通路在干细胞增殖、分化及器官再生中的研究进展[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2020, 10(3): 187-192.