

Hippo信号通路与人类免疫调控的研究进展

苟洪伟, 吴夏俊鹏, 王莹, 赵铁军, 辛晓茹*

浙江师范大学化学与生命科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2022年3月10日; 录用日期: 2022年4月17日; 发布日期: 2022年4月22日

摘要

Hippo信号是与器官大小调控、组织再生和肿瘤发展密切相关的信号通路。最近, 越来越多的研究表明Hippo信号通路还在人类免疫调控中发挥重要作用。在本文中, 我们主要总结了Hippo信号通路的组成及其调控机制, 以及Hippo信号网络中的各种组分在人类免疫系统中的作用, 重点介绍了Hippo通路在先天免疫以及抗肿瘤免疫方面的重要调节功能。本文为Hippo通路相关领域研究, 以及免疫相关致病机制和治疗策略提供了新的思路。

关键词

Hippo信号通路, YAP/TAZ, 免疫, 肿瘤

Research Progress of Hippo Signaling Pathway and Human Immune Regulation

Hongwei Gou, Xiajunpeng Wu, Ying Wang, Tiejun Zhao, Xiaoru Xin*

College of Chemistry and Life Sciences, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: Mar. 10th, 2022; accepted: Apr. 17th, 2022; published: Apr. 22nd, 2022

Abstract

The hippo signaling pathway is closely related to organ size regulation, tissue regeneration and tumor development. Recently, more and more studies have shown that Hippo signaling pathway also plays an important role in human immune regulation. In this paper, we mainly summarize the composition and regulatory mechanism of Hippo signaling pathway, and the roles of various com-

*通讯作者。

ponents of Hippo signaling network in human immune system, focusing on the important regulatory functions of Hippo pathway in innate immunity and anti-tumor immunity. This paper provides a new idea for the study of Hippo pathway and immune-related pathogenesis and treatment strategies.

Keywords

Hippo Signaling Pathway, YAP/TAZ, Immunity, Tumor

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. 引言

Hippo 信号通路对细胞外信号做出响应, 在组织内稳态、器官再生和肿瘤发生中起关键作用。Hippo 通路最初在果蝇中被发现, 它在进化过程中高度保守。这一信号通路的发现始于一种肿瘤抑制基因(Wts)的发现而受到关注。Wts 基因的突变导致细胞形态以及增殖出现异常[1] [2]。随后的研究中发现, Sav (Salvador)基因突变后与 Wts 突变体具有相似的表型, 它可以通过其 WW 结构域而与 Wts 发生结合[3] [4]。Hippo 基因(Hpo)被发现位于 Wts 基因的上游, Hpo 基因的缺失使果蝇头部组织过度生长而形似“河马”的头部, 因此这一相关途径被称为“Hippo 信号通路” [5] [6]。后来的研究发现了 Hippo 信号通路中的另一个肿瘤抑制因子 Mob (Mats), Mats 同样能与 Wts 相互作用而激活 Hpo 信号[7]。Yorkie (Yki)和 Scalloped (Sd)是 Hippo 通路中重要的转录因子[8] [9]。所有这些参与调控细胞增殖的基因即组成了经典的 Hippo 信号通路。这一信号通路在哺乳动物系统中也是保守的。哺乳动物的 STE20 样蛋白 1/2 (MST1/2)和辅因子 SAV1 (Human Salvadorhomology 1)、大肿瘤抑制激酶 1/2 (LATS1/2)和辅因子 MOB1 (MOB kinase activator 1 A/B)、以及转录共激活因子 YAP (Yes-associated protein)和 TAZ (transcriptional co-activator with PDZ binding motif)组成了哺乳动物中的 Hippo 信号通路[10] [11] [12]。自 Wts 基因被发现以来, Hippo 通路因参与肿瘤的发生和发展而被广泛关注, 并为寻找治疗癌症的靶点提供了新的视角[13] [14]。

越来越多的研究报道显示 Hippo 通路的多个核心成分参与调节了人类先天免疫相关的多条信号通路, 而这些信号途径同样也能调控 Hippo 通路。有研究报道, 许多免疫缺陷症状, 以及细菌和病毒感染, 都与 Hippo 信号传导的缺陷有关[15]。这些结果促进了人们对 Hippo 信号通路研究兴趣的激增。然而, Hippo 通路在免疫信号中的调控作用仍有待进一步的研究及总结。在文本中我们主要讨论了 Hippo 信号通路对人类免疫系统调节的研究进展。

2. Hippo 信号通路的组成及调控

Hippo 通路主要由三个部分组成, 包括了上游调节蛋白、核心激酶和下游转录因子和共调节因子。YAP/TAZ 蛋白是 Hippo 信号传导的最终效应物。当 Hippo 通路被激活时, MST1/2 分别在 Thr183 和 Thr180 位被磷酸化, 进而启动一系列级联激酶信号的传递。被激活的 MST1/2 与 SAV1 发生结合并诱导 SAV1 和 MOB1 A/B 磷酸化。随后, MST1/2 和 MOB1 A/B 促进 LATS1/2 的 Thr1071 和 Thr1079 位残基磷酸化。紧接着, 磷酸化的 LATS1/2 分别使 YAP 和 TAZ 的 Ser127 和 Ser89 位残基发生磷酸化。磷酸化的 YAP/TAZ 与细胞质内的胞质滞留蛋白 14-3-3 发生结合, 使得 YAP/TAZ 被截留在细胞质[12] [16] [17], 或被 CK1 δ/ϵ

(Casein kinase 1 δ/ϵ)进一步磷酸化, 在 β -TrCP (β -transducin repeat-containing protein)的诱导下进行泛素化, 并以蛋白酶体依赖的方式走向降解[18] [19], 最终导致 YAP/TAZ 的生物学功能被抑制。相反, 当上游激酶模块“关闭”(Hippo 通路“失活”)时, 失活的 MATS1/2 和 LATS1/2 不能够继续磷酸化 YAP/TAZ, 而未磷酸化的 YAP/TAZ 移位进入细胞核内聚集, 随后与 TEAD1-4 家族(Transcriptional enhancer factors 1-4/TEF1-4)发生结合, 诱导 CTGF, CYR61 等促进细胞增殖的靶基因转录[20] [21] [22] [23] (图 1)。

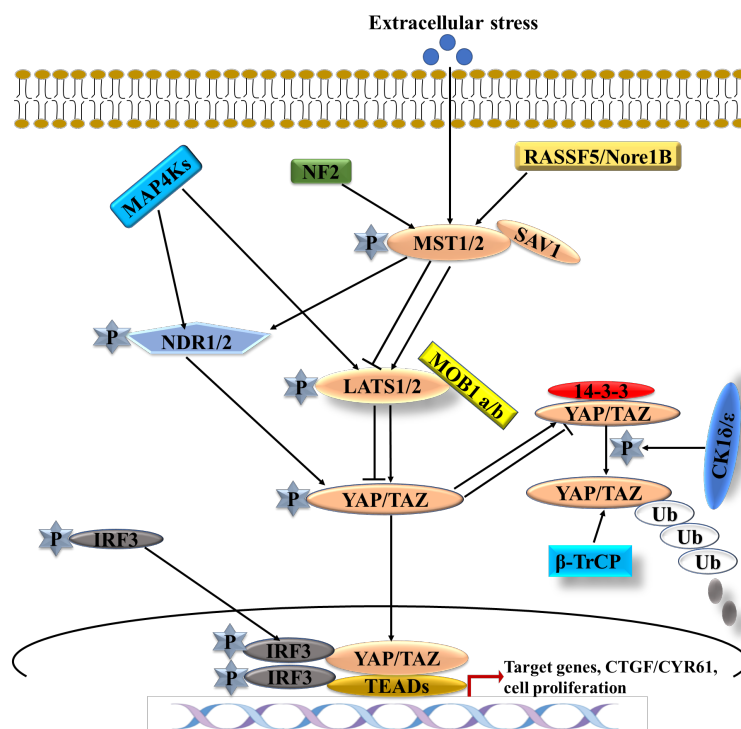


Figure 1. The composition and regulation of Hippo signaling pathway

图 1. Hippo 信号通路组成及其调控

随着研究的深入,越来越多的调控因子被研究发现参与了 Hippo 信号网络的调节。如 RASSF5/Nore1B (Ras association domain family member 5/Nore1B)、NDR1/2 (nuclear Dbf2-related 1)、MAP4Ks (mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase)、NF2 (Neurofibromatosis type II)。MAP4K 可直接磷酸化和激活 LATS1/2, 或通过激活激酶 NDR1/2 替代 LATS1/2 磷酸化 YAP。NDR1/2 被 MST1/2 磷酸化并激活, 并使 YAP 磷酸化导致其失活[24] [25]。NF2 和 RASSF5 位于 MST 的上游, NF2 响应细胞接触等刺激信号, 并促进 MST1/2 对 LATS1/2 的磷酸化。RASSF5 是 MST1/2 的上游调节因子, RASSF5 通过与 MST1/2 形成复合物诱导 MST1/2 的同源二聚化、反式自磷酸化和活化[26] [27] (图 1)。

3. Hippo 通路在先天免疫和获得性免疫中的调控作用

先天免疫存在于免疫细胞和非免疫细胞中, 是抵御外来病原体入侵的第一道防线, 有助于维持体内生理稳态和获得性免疫反应的激活。宿主通过 PAMPs (pathogen associated molecular patterns)这一相关分子模式识别病原体触发先天免疫反应的激活, 并启动一系列级联信号的传递, 随后通过 RIG-I/MDA5 或 cGAS-STING 信号途径将刺激信号聚集在先天免疫途径中心的几种蛋白激酶上。包括 TBK1 (TANK-binding kinase 1)、IKK ϵ (I κ B kinase e)、IRAK1/2/4 (IL-1R-associated kinase 1/2/4), 以及由 IKK α 、

IKK β 和 NEMO 组成的 IKK 复合物(NF- κ B essential modifier, also known as IKK γ)。其中激活的 TBK1/IKK ϵ 磷酸化 IRF3, 导致 IRF3 二聚化并转移到细胞核中, 与活化的 NF- κ B 协同诱导 IFN-Is (Type I interferons) 和下游 ISGs (干扰素刺激基因)、以及炎性细胞因子和趋化因子的产生[28] [29]。最终, 宿主通过这些病毒限制因子建立起强有力的免疫屏障并调节适应性免疫。

近年来, 越来越多的证据表明, Hippo 通路的多个核心成分参与了先天免疫反应的调控。首先在先天免疫细胞方面, 巨噬细胞和 DCs (dendritic cells)是连接先天免疫和适应性免疫的关键。在肝癌细胞中, YAP 激活后导致 TICs (Tumor-initiating cells)能够募集 M2 巨噬细胞或促进 M1 样巨噬细胞的迁移和浸润[30] [31]。而在正常肝细胞中 MST1/2 基因的缺失上调了 MCP1 (Monocyte chemotactic protein-1)的表达, 导致 M1 和 M2 混合表型的巨噬细胞大量浸润, 从而促进了 HCC (Hepatocellular carcinoma)的发展[32]。同时 Guo 等人[30]还发现 CYR61 在肝细胞中充当 YAP/TAZ 的下游因子诱导肝巨噬细胞的浸润, 从而导致肝炎和肝纤维化。Du 等人[33]发现在 DCs 中特异性缺失 MST1/2 后会导致 CD8 α^+ T 细胞的稳态和功能的选择性破坏。此外, 在 CD4 $^+$ T 细胞中, MST1 通过直接磷酸化 Foxo1/3 来增强其稳定, 并通过减弱 TCR 诱导的 AKT 在外周血 T 细胞中的激活来间接增强 Foxo1/3 的稳定性, 促进 Foxp3 的表达和 Treg 细胞 (regulatory T cell)的发育, 并抑制自身免疫[34]。Li 等人[35]报道 MST1 抑制 DCs 中 IL-6 的分泌, 间接的抑制了 T_H17 (CD4 $^+$ T helper cell)的分化。Treg 与 T_H17 之间的不平衡是自身免疫和癌症免疫逃逸的重要因素。这些研究发现表明 Hippo 通路以独立于其经典的调控方式参与调控了先天免疫细胞的分化和功能。

最近的研究表明 YAP/TAZ 是先天抗病毒反应的负调控因子, 能够有效抑制 IFN-Is 的产生和上游信号的传导, 以及 NF- κ B 的激活。例如, Zhang [36]等人报道 YAP/TAZ 直接靶向 TBK1 阻碍了 TBK1 K63 多泛素化进而抑制 TBK1 的激活。同时 YAP 阻碍了 TBK1 与 MAVS、STING 和 IRF3 的相互作用, 最终减少了病毒诱导的 IFN-I 和 ISG 的产生。随后在斑马鱼的体内实验中发现, YAP 突变体(YAP 6SA)以不依赖于其转录活性的方式抑制先天抗病毒免疫反应、致使斑马鱼胚胎死亡率增加以及增强病毒的复制。而当 YAP/TAZ 基因敲除或通过 LATS1/2 激酶使 YAP/TAZ 失活后, 可减弱 YAP/TAZ 对 TBK1 的抑制, 从而增强抗病毒免疫反应。而在另一项研究中, MST1 能直接磷酸化 IRF3 的 T75、T253 位残基, 阻碍 IRF3 的二聚化, 从而抑制先天抗病毒免疫反应的激活[37]。相反地, 活化的 IRF3 能够与 MST1 的启动子结合进而诱导 MST1 的转录[38]。与之相似, Jiao [39]等人研究报道 IRF3 是 YAP 的激动剂。在胃癌组织中 IRF3 的表达与 YAP 及其靶基因的表达呈正相关。IRF3 与 YAP 和 TEAD4 在细胞核内相互作用, 以增强 YAP 与 TEAD4 之间的相互作用, 促进 YAP 的入核和激活。而在通过敲除或药物靶向抑制 IRF3 后, 以 YAP 依赖的方式抑制胃肿瘤的生长(图 1)。此后不久, Wang [40]等人发现 YAP4 可以与先天免疫中的关键转录因子 IRF3 相互作用, 并阻止其二聚化和入核, 导致 IFN- β 和 ISG 的产生减少而增强病毒的感染。随后, 在小鼠的体内实验中发现 YAP 基因缺失后增强了先天抗病毒反应并降低了对病毒的易感性。此外, 他们的研究同时发现病毒感染后激活的 IKK ϵ 诱导了 YAP 的溶酶体依赖性降解。在机制上, IKK ϵ 诱导 YAP Ser403 位点磷酸化并诱导 YAP 走向溶酶体依赖性降解。而 IKK ϵ 基因缺失或 YAP S403 的突变(YAP S403A)则不能触发 YAP 的磷酸化和降解。IKK ϵ 介导的 YAP 降解减轻了 YAP 对先天抗病毒免疫反应的抑制。与 YAP4 具有相似结构的 TAZ 突变体 cTAZ (缺乏 TEAD 结合域(TBD)和 WW 结构域)被报道能与 STAT1 结合, 抑制 STAT1/2 的二聚化和入核, 从而抑制 ISGs 的表达和抗病毒反应[41]。最近报道显示, Hippo 通路的上游刺激因子 NDR2 能够促进 RIG-I 介导的抗病毒免疫反应。NDR2 通过直接与 RIG-I 和 TRIM25 发生结合, 促进 RIG-I/TRIM25 复合物的形成并增强 TRIM25 介导的 K63 连接的多泛素化[42] (图 2)。

总之, 这些研究结果表明 Hippo 通路从不同角度参与调控先天抗病毒免疫, 而不同病毒模型以及感染时间可能会影响观察结果, 因而需要进一步的研究阐明 Hippo 与先天免疫之间的联系。

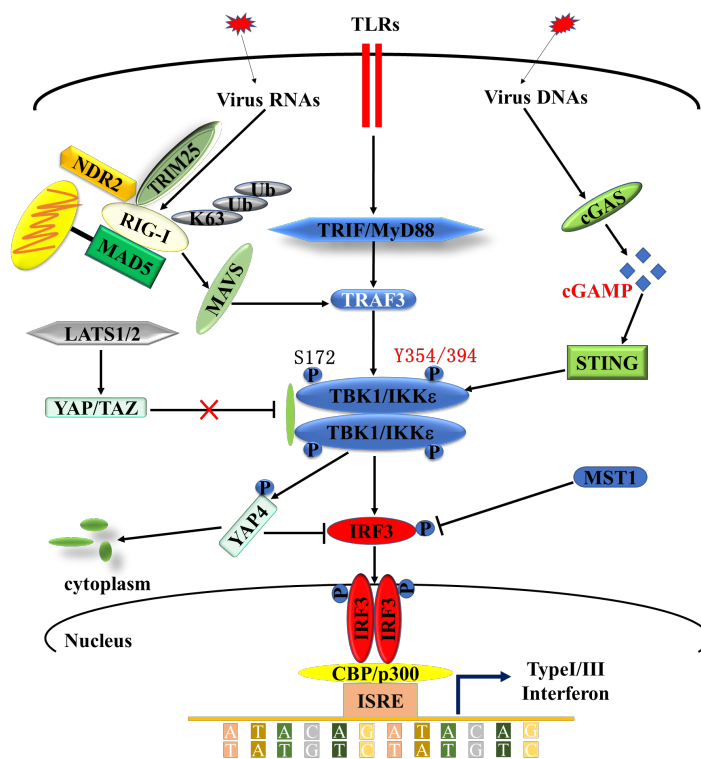


Figure 2. The regulatory role of Hippo signaling pathway in innate immunity
图 2. Hippo 信号通路在先天免疫中的调控作用

4. Hippo 通路在癌症和肿瘤免疫中的调控作用

免疫细胞是存在于肿瘤内的一种重要的非肿瘤性细胞。肿瘤浸润淋巴细胞在决定肿瘤的命运中起着关键作用，并可对癌症的发展施加选择性压力。相反，癌细胞可以操纵免疫细胞的功能形成肿瘤免疫逃逸。YAP/TAZ 被研究证明在多种人类恶性肿瘤中过度激活。近年来，Hippo 信号通路对肿瘤免疫的调控也受到高度关注。研究发现 LATS1/2 缺失的肿瘤细胞分泌富含核酸的胞外囊泡，以依赖于 Toll-like 受体 (TLR)-MYD88/TRIF 途径的方式诱导 I 型干扰素的应答，提高了肿瘤细胞的免疫原性，进而通过增强抗肿瘤免疫反应来抑制小鼠皮下移植肿瘤的生长[43]。与之相反，在肝 TICs 细胞(Tumor-initiating cells)中，LATS1/2 和 MST1/2 的缺失，导致 YAP 被激活。活化的 YAP 通过诱导细胞因子 CCL2 和 CSF 的表达来募集肿瘤浸润的 II 型(M2)巨噬细胞，进而建立免疫抑制，形成免疫逃逸，最终诱发 HCC (Hepatocellular carcinoma)的发生[30] [32]。相比之下，敲低 CCL2 和 CSF1 会阻止巨噬细胞募集，解除免疫抑制，导致 YAP 激活的 TICs 被免疫系统识别而被清除，最终降低了 HCC 发生的机率[30]。激活的 YAP 还能通过 MCP1 (Monocyte chemotactic proteins-1)诱导 M1/M2 巨噬细胞的极化，从而导致大量巨噬细胞浸润和 HCC 的发展[32]。此外，Hagenbeek [44]等人研究发现 TAZ 的过度活化能够诱导大量骨髓细胞浸润肝脏，并通过 TEAD 依赖的方式分泌促炎细胞因子。MDSCs (myeloid-derived suppressor cells)也是一种重要的髓系来源免疫抑制细胞。Wang [45]等人在鼠前列腺腺癌模型中发现过度激活的 YAP 能诱导 CXCL5 的表达上调。CXCL5 与其同源受体 CXCR2 结合促进对 MDSC 的招募，随后将 MDSC 引导至肿瘤部位。而药物抑制 CXCR2 可以阻碍肿瘤的进展。随后，Murakami [46]等人在 PDAC (pancreatic ductal adenocarcinoma)中报道了类似的观察结果。YAP 诱导多种细胞因子/趋化因子的表达和分泌，进而促进了体内外 MDSC 的分化和积累，而特异性敲除 YAP 或抗体介导的 MDSCs 缺失可促进巨噬细胞重编程和 T 细胞重新活化，从

而增强抗癌免疫力。此外,研究发现 YAP1 在 PRKCI 癌基因下游发挥作用,在卵巢癌小鼠模型中 YAP1 上调 TNF α 的表达,并招募 MDSC 和抑制 CTL (cytotoxic T cell) 的功能,从而促进形成免疫抑制的肿瘤微环境[47]。在人类卵巢癌中,PRKCI 的高表达也与 TNF α 和 YAP1 的高表达以及 CTL 的低浸润有关[47]。

综上,这些发现表明,癌细胞中 Hippo 信号不仅能影响肿瘤生长,而且通过对肿瘤微环境的调节以影响抗肿瘤免疫反应,这也为治疗癌症提供了新的治疗靶点。

5. Hippo 通路在抗细菌免疫反应中的调控作用

TLR 介导了广泛的抗微生物反应。Liu [48] 等人证明 Hippo 信号调控了果蝇幼虫脂肪体免疫器官内的先天免疫反应。他们的研究表明果蝇脂肪体中 Hippo 通路的沉默或 Yorkie 的激活导致“catus”基因的表达增加,从而导致 NF- κ B 信号的转导、D1 (Dorsal) 和 Dif (Dorsal-related immune factor) 的表达受到抑制、以及抗菌肽表达减少而易受革兰氏阳性菌的感染。另一研究表明嗜肺军团菌感染后可以通过其效应激酶 LegK7 模拟宿主的 MST1 激酶来触发 YAP/TAZ 的降解,导致哺乳动物巨噬细胞中受 TAZ 调控的转录因子 PPAR γ 的靶基因表达发生改变,抑制巨噬细胞的抗菌免疫反应,最终促进细菌生长和感染[49]。此外, Hippo 通路的其他核心成分同样参与了先天抗菌免疫调节。TLR1, TLR2 和 TLR4 是哺乳动物识别细菌和真菌感染的主要传感器。LPS (TLR4 的激动剂)、Pam3CSK4 (TLR1/2 的激动剂) 或 LTA (TLR2 的激动剂) 能够在 BMDM (Bone marrow derived macrophages) 中诱导 MOB1 A/B 的磷酸化,表明 TLR 信号传导能够激活 MST1/2。研究显示, MST1 和 MST2 激酶通过调节线粒体运输和线粒体-吞噬小体来控制 ROS (reactive oxygen species) 的产生。在 TLR 激活后, MST1 和 MST2 激活 GTPase Rac, 以促进 TLR 诱导的 TRAF6-ECSIT 复合物的组装,这是吞噬小体吸收线粒体 ROS 所必须需的。而非激活的 Rac, 包括人类 Rac2 (D57N) 突变体,通过隔离 TRAF6 破坏 TRAF6-ECSIT 复合体,导致 ROS 的产生减少,进而增强对细菌感染的易感性。这一研究结果表明, TLR-MST1/2-Rac-TRAF6 信号传导对于 ROS 的产生和杀菌活性至关重要[50]。此外, Boro [51] 等人研究发现结核分枝杆菌在感染期间以依赖于 TLR2-IRAK1/4 (interleukin receptor-1 associated kinases) 信号轴的方式激活 MST1/2。激活的 MST1/2 独立于 LATS1 调节 IRF3、CXCL1/2 的表达和宿主的免疫反应。综上,这些观察表明 Hippo 通路在先天抗菌免疫中的重要且复杂的调控作用。

6. Hippo 通路在细胞内其他免疫相关信号途径中的调控作用

Hippo/YAP 信号通路的调控非常复杂。除了其自身的调控外,还能与细胞内其它免疫相关的信号途径进行交叉调控。已知, mTOR 被报道参与调节了 pDCs (plasmacytoid dendritic cells) 中 TLR 介导的 IFN-a/b (interferon a/b) 的产生[52]。Tumaneng [53] 等人报道 YAP 能激活哺乳动物 mTOR (mammalian target of rapamycin)。机制上, YAP 通过诱导 miR-29 与 PI3K-mTOR 途径相互作用抑制 PTEN 的翻译,增强 mTOR 的活性并增强蛋白质的翻译,从而调控细胞的大小。Hippo 通路与 PI3K-mTOR 信号途径(影响蛋白质合成和细胞大小)之间的这种协调产生了强大的协同作用,以调节组织的生长和再生。此外, Gan [54] 等人报道 Hippo 通路的核心成分 LATS1/2 能在 S606 位点磷酸化 mTORC1 途径中的 Raptor, 阻碍了 Raptor 与 Rheb 的相互作用,从而减弱 mTORC1 的激活。

Wnt/b-catenin 信号途径在调节肿瘤微环境和免疫细胞浸润中发挥重要作用[55]。Varelas [56] 等发现 Hippo 通路通过其下游转录因子 TAZ 与 DVL (Dishevelled) 发生互作,抑制 CK1 δ /e 介导的 DVL 的磷酸化,从而抑制 Wnt/b-Catenin 信号转导。相应地, TAZ 或 Hippo 信号通路的缺失增强了 Wnt3A 刺激的 DVL 磷酸化、核 b-Catenin 和 Wnt 靶基因表达。随后的一项研究表明 YAP/TAZ 直接与 b-Catenin 结合,阻止其入核,从而抑制 Wnt 靶基因的表达。在人类结直肠癌中, Hippo 信号的下调与 b-Catenin 信号的上调呈负相关[57]。

NF- κ B 通常与活化的 IRF3 协调诱导 IFN-I 的产生,从而调节细胞免疫反应[58]。最近,我们小组的研究发现 YAP 的转录活性在 HTLV-1 感染细胞和 ATL 患者中显著增强。在机制上, Tax 通过 NF- κ B/p65 通路激活 YAP 蛋白。随后 p65 抑制了 YAP 与 LATS1 之间的相互作用,导致了 YAP 磷酸化的抑制,以及抑制了 YAP 的泛素化依赖降解,从而促进 YAP 的核积累。相应地,在 YAP 基因缺失后抑制了 ATL 细胞的体外增殖和 ATL 小鼠皮下移植瘤的形成。我们的这一研究结果对 p65 诱导的 YAP 激活在 ATL 发病机制中至关重要,这提示了 YAP 可能是 ATL 潜在的治疗靶点[59]。细胞的信号网络错综复杂,随着研究的进展, Hippo 被发现在细胞的多条信号都存在一定程度上的相互调控,尤其与肿瘤发生发展相关的信号途径,因而进一步的研究阐明 Hippo 与其它信号交互影响的潜在机制可能会增强对肿瘤治疗的理解。

7. 总结与展望

Hippo 信号通路最初在果蝇中被发现,它在决定细胞命运、组织动态平衡和器官发育中发挥重要作用。最近,越来越多的研究表明 Hippo 信号通路也与人类免疫调节息息相关。本文主要概括了 Hippo 通路的组成及其多个核心组分在人类免疫中的调控作用。旨在阐明 Hippo 通路免疫系统之间的串扰调节,这将有助于设计和开发潜在的抗感染和治疗自身免疫性疾病的药物,以及通过控制 Hippo 通路进行肿瘤免疫治疗。

尽管当前我们在 Hippo 通路和免疫系统的理解方面取得了很大进展,但仍然还有许多关键问题有待进一步研究阐明。如在大多数情况下 Hippo 信号的激活能增强先天免疫反应,相反地,活化的 IRF3 同样也能激活 YAP 的功能,而敲除或药理作用抑制 IRF3 则会以 YAP 依赖的方式抑制肿瘤的生长[36] [39]。这提示了这两种信号中的一种信号对另一种信号有正面或负面的调节作用,这可能涉及一种自我保护的正/负反馈调节机制,以避免某一信号的通路的过度激活。总之, Hippo 信号与细胞内多种免疫相关信号之间的相互作用是错综复杂的。虽然目前有较多的证据表明 Hippo 与多种肿瘤免疫的调节相关,但某些情况下似乎存在相互矛盾之处。因此,需要更进一步的研究确认 Hippo 信号的各种功能和机制。这将有助于拓宽我们对 Hippo 信号通路免疫系统之间相互作用的认识。

致 谢

我们感谢为这篇文章作出贡献的每一个人。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明

苟洪伟: 采集并分析数据, 撰写文章; 吴夏俊鹏: 采集数据并审阅; 王莹: 审阅; 赵铁军, 辛晓茹: 撰写文章, 科研经费支持。

基金项目

本研究得到了浙江省自然科学基金(LQ21C060003)和国家自然科学基金项目(31970173)的支持。

参考文献

- [1] Justice, R.W., Zilian, O., Woods, D.F., Noll, M. and Bryant, P.J. (1995) 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. *Genes & Development*, **9**, 534-546. <https://doi.org/10.1101/gad.9.5.534>
- [2] Xu, T., Wang, W., Zhang, S., Stewart, R.A. and Yu, W. (1995) Identifying Tumor Suppressors in Genetic Mosaics:

- The Drosophila Lats Gene Encodes a Putative Protein Kinase. *Development*, **121**, 1053-1063. <https://doi.org/10.1242/dev.121.4.1053>
- [3] Kango-Singh, M., Nolo, R., Tao, C., Verstreken, P., Hiesinger, P.R., Bellen, H.J., *et al.* (2002) Shar-Pei Mediates Cell Proliferation Arrest during Imaginal Disc Growth in Drosophila. *Development*, **129**, 5719-5730. <https://doi.org/10.1242/dev.00168>
- [4] Tapon, N., Harvey, K.F., Bell, D.W., Wahrer, D.C., Schiripo, T.A., Haber, D., *et al.* (2002) Salvador Promotes Both Cell Cycle Exit and Apoptosis in Drosophila and Is Mutated in Human Cancer Cell Lines. *Cell*, **110**, 467-478.
- [5] Wu, S., Huang, J., Dong, J. and Pan, D. (2003) Hippo Encodes a Ste-20 Family Protein Kinase that Restricts Cell Proliferation and Promotes Apoptosis in Conjunction with Salvador and Warts. *Cell*, **114**, 445-456.
- [6] Udan, R.S., Kango-Singh, M., Nolo, R., Tao, C. and Halder, G. (2003) Hippo Promotes Proliferation Arrest and Apoptosis in the Salvador/Warts Pathway. *Nature Cell Biology*, **5**, 914-920. <https://doi.org/10.1038/ncb1050>
- [7] Wei, X., Shimizu, T. and Lai, Z.C. (2007) Mob as Tumor Suppressor Is Activated by Hippo Kinase for Growth Inhibition in Drosophila. *The EMBO Journal*, **26**, 1772-1781. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601630>
- [8] Huang, J., Wu, S., Barrera, J., Matthews, K. and Pan, D. (2005) The Hippo Signaling Pathway Coordinately Regulates Cell Proliferation and Apoptosis by Inactivating Yorkie, the Drosophila Homolog of YAP. *Cell*, **122**, 421-434.
- [9] Oh, H. and Irvine, K.D. (2008) *In Vivo* Regulation of Yorkie Phosphorylation and Localization. *Development*, **135**, 1081-1088. <https://doi.org/10.1242/dev.015255>
- [10] Chan, E.H., Nousiainen, M., Chalamalasetty, R.B., Schäfer, A., Nigg, E.A. and Silljé, H.H. (2005) The Ste20-Like Kinase Mst2 Activates the Human Large Tumor Suppressor Kinase Lats1. *Oncogene*, **24**, 2076-2086. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208445>
- [11] Hao, Y., Chun, A., Cheung, K., Rashidi, B. and Yang, X. (2008) Tumor Suppressor LATS1 Is a Negative Regulator of Oncogene YAP. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 5496-5509.
- [12] Lei, Q.Y., Zhang, H., Zhao, B., Zha, Z.Y., Bai, F., Pei, X.H., *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>
- [13] Zheng, Y. and Pan, D. (2019) The Hippo Signaling Pathway in Development and Disease. *Development Cell*, **50**, 264-282.
- [14] Dey, A. and Varelas, X. (2020) Targeting the Hippo Pathway in Cancer, Fibrosis, Wound Healing and Regenerative Medicine. *Nature Reviews Drug Discovery*, **19**, 480-494. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0070-z>
- [15] Nehme, N.T., Schmid, J.P., Debeurme, F., André-Schmutz, I., Lim, A., Nitschke, P., *et al.* (2012) MST1 Mutations in Autosomal Recessive Primary Immunodeficiency Characterized by Defective Naive T-Cell Survival. *Blood*, **119**, 3458-3468. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-378364>
- [16] Meng, Z., Moroishi, T. and Guan, K.L. (2016) Mechanisms of Hippo Pathway Regulation. *Genes & Development*, **30**, 1-17. <https://doi.org/10.1101/gad.274027.115>
- [17] Zhao, B., Wei, X., Li, W., Udan, R.S., Yang, Q., Kim, J., *et al.* (2007) Inactivation of YAP Oncoprotein by the Hippo Pathway Is Involved in Cell Contact Inhibition and Tissue Growth Control. *Genes & Development*, **21**, 2747-2761. <https://doi.org/10.1101/gad.1602907>
- [18] Zhao, B., Li, L., Tumaneng, K., Wang, C.Y. and Guan, K.L. (2010) A Coordinated Phosphorylation by Lats and CK1 Regulates YAP Stability through SCF(Beta-TRCP). *Genes & Development*, **24**, 72-85. <https://doi.org/10.1101/gad.1843810>
- [19] Liu, C.Y., Zha, Z.Y., Zhou, X., Zhang, H., Huang, W., Zhao, D., *et al.* (2010) The Hippo Tumor Pathway Promotes TAZ Degradation by Phosphorylating a Phosphodegron and Recruiting the SCF{Beta}-TrCP E3 Ligase. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 37159-37169.
- [20] Zhao, B., Ye, X., Yu, J., Li, L., Li, W., Li, S., *et al.* (2008) TEAD Mediates YAP-Dependent Gene Induction and Growth Control. *Genes & Development*, **22**, 1962-1971. <https://doi.org/10.1101/gad.1664408>
- [21] Kanai, F., Marignani, P.A., Sarbassova, D., Yagi, R., Hall, R.A., Donowitz, M., *et al.* (2000) TAZ: A Novel Transcriptional Co-Activator Regulated by Interactions with 14-3-3 and PDZ Domain Proteins. *The EMBO Journal*, **19**, 6778-6791. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.24.6778>
- [22] Mahoney Jr., W.M., Hong, J.H., Yaffe, M.B. and Farrance, I.K. (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>
- [23] Huh, H.D., Kim, D.H. and Jeong, H.S. (2019) Regulation of TEAD Transcription Factors in Cancer Biology. *Cells*, **8**, Article No. 600. <https://doi.org/10.3390/cells8060600>
- [24] Meng, Z., Moroishi, T., Mottier-Pavie, V., Plouffe, S.W., Hansen, C.G., Hong, A.W., *et al.* (2015) MAP4K Family

- Kinases Act in Parallel to MST1/2 to Activate LATS1/2 in the Hippo Pathway. *Nature Communication*, **6**, Article No. 8357. <https://doi.org/10.1038/ncomms9357>
- [25] Hergovich, A. (2016) The Roles of NDR Protein Kinases in Hippo Signalling. *Genes*, **7**, Article No. 21. <https://doi.org/10.3390/genes7050021>
- [26] Lallemand, D., Curto, M., Saotome, I., Giovannini, M. and McClatchey, A.I. (2003) NF2 Deficiency Promotes Tumorigenesis and Metastasis by Destabilizing Adherens Junctions. *Genes & Development*, **17**, 1090-1100. <https://doi.org/10.1101/gad.1054603>
- [27] Bitra, A., Sistla, S., Mariam, J., Malvi, H. and Anand, R. (2017) Rassf Proteins as Modulators of Mst1 Kinase Activity. *Science Report*, **7**, Article No. 45020. <https://doi.org/10.1038/srep45020>
- [28] Chau, T.L., Gioia, R., Gatot, J.S., Patrascu, F., Carpentier, I., Chapelle, J.P., *et al.* (2008) Are the IKKs and IKK-Related Kinases TBK1 and IKK-Epsilon Similarly Activated? *Trends in Biochemical Sciences*, **33**, 171-180.
- [29] Hiscott, J. (2007) Convergence of the NF- κ B and IRF Pathways in the Regulation of the Innate Antiviral Response. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **18**, 483-490. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2007.06.002>
- [30] Guo, X., Zhao, Y., Yan, H., Yang, Y., Shen, S., Dai, X., *et al.* (2017) Single Tumor-Initiating Cells Evade Immune Clearance by Recruiting Type II Macrophages. *Genes & Development*, **31**, 247-259. <https://doi.org/10.1101/gad.294348.116>
- [31] Zhang, Y.L., Li, Q., Yang, X.M., Fang, F., Li, J., Wang, Y.H., *et al.* (2018) SPON2 Promotes M1-Like Macrophage Recruitment and Inhibits Hepatocellular Carcinoma Metastasis by Distinct Integrin-Rho GTPase-Hippo Pathways. *Cancer Research*, **78**, 2305-2317. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-2867>
- [32] Kim, W., Khan, S.K., Liu, Y., Xu, R., Park, O., He, Y., *et al.* (2018) Hepatic Hippo Signaling Inhibits Protumoural Microenvironment to Suppress Hepatocellular Carcinoma. *Gut*, **67**, 1692-1703. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314061>
- [33] Du, X., Wen, J., Wang, Y., Karmaus, P.W.F., Khatamian, A., Tan, H., *et al.* (2018) Hippo/Mst Signalling Couples Metabolic State and Immune Function of CD8 α^+ Dendritic Cells. *Nature*, **558**, 141-145. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0177-0>
- [34] Du, X., Shi, H., Li, J., Dong, Y., Liang, J., Ye, J., *et al.* (2014) Mst1/Mst2 Regulate Development and Function of Regulatory T Cells through Modulation of Foxo1/Foxo3 Stability in Autoimmune Disease. *Journal of Immunology*, **192**, 1525-1535. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301060>
- [35] Li, C., Bi, Y., Li, Y., Yang, H., Yu, Q., Wang, J., *et al.* (2017) Dendritic Cell MST1 Inhibits Th17 Differentiation. *Nature Communication*, **8**, Article No. 14275. <https://doi.org/10.1038/ncomms14275>
- [36] Zhang, Q., Meng, F., Chen, S., Plouffe, S.W., Wu, S., Liu, S., *et al.* (2017) Hippo Signalling Governs Cytosolic Nucleic Acid Sensing through YAP/TAZ-Mediated TBK1 Blockade. *Nature Cell Biology*, **19**, 362-374. <https://doi.org/10.1038/ncb3496>
- [37] Meng, F., Zhou, R., Wu, S., Zhang, Q., Jin, Q., Zhou, Y., *et al.* (2016) Mst1 Shuts off Cytosolic Antiviral Defense through IRF3 Phosphorylation. *Genes & Development*, **30**, 1086-1100. <https://doi.org/10.1101/gad.277533.116>
- [38] Yuan, L., Mao, Y., Luo, W., Wu, W., Xu, H., Wang, X.L., *et al.* (2017) Palmitic Acid Dysregulates the Hippo-YAP Pathway and Inhibits Angiogenesis by Inducing Mitochondrial Damage and Activating the Cytosolic DNA Sensor cGAS-STING-IRF3 Signaling Mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, **292**, 15002-150015.
- [39] Jiao, S., Guan, J., Chen, M., Wang, W., Li, C., Wang, Y., *et al.* (2018) Targeting IRF3 as a YAP Agonist Therapy against Gastric Cancer. *Journal of Experimental Medicine*, **215**, 699-718. <https://doi.org/10.1084/jem.20171116>
- [40] Wang, S., Xie, F., Chu, F., Zhang, Z., Yang, B., Dai, T., *et al.* (2017) YAP Antagonizes Innate Antiviral Immunity and Is Targeted for Lysosomal Degradation through IKK ϵ -Mediated Phosphorylation. *Nature Immunology*, **18**, 733-743. <https://doi.org/10.1038/ni.3744>
- [41] Fang, C., Li, J., Qi, S., Lei, Y., Zeng, Y., Yu, P., *et al.* (2019) An Alternatively Transcribed TAZ Variant Negatively Regulates JAK-STAT Signaling. *EMBO Reports*, **20**, e47227. <https://doi.org/10.15252/embr.201847227>
- [42] Liu, Z., Wu, C., Pan, Y., Liu, H., Wang, X., Yang, Y., *et al.* (2019) NDR2 Promotes the Antiviral Immune Response via Facilitating TRIM25-Mediated RIG-I Activation in Macrophages. *Science Advances*, **5**, eaav0163. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aav0163>
- [43] Moroishi, T., Hayashi, T., Pan, W.W., Fujita, Y., Holt, M.V., Qin, J., *et al.* (2016) The Hippo Pathway Kinases LATS1/2 Suppress Cancer Immunity. *Cell*, **167**, 1525-1539.E17.
- [44] Hagenbeek, T.J., Webster, J.D. and Kljavin, N.M. (2018) The Hippo Pathway Effector TAZ Induces TEAD-Dependent Liver Inflammation and Tumors. *Science Signaling*, **11**, No. 547. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaj1757>
- [45] Wang, G., Lu, X., Dey, P., Deng, P., Wu, C.C., Jiang, S., *et al.* (2016) Targeting YAP-Dependent MDSC Infiltration Impairs Tumor Progression. *Cancer Discovery*, **6**, 80-95. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0224>

- [46] Murakami, S., Shahbazian, D., Surana, R., Zhang, W., Chen, H., Graham, G.T., *et al.* (2017) Yes-Associated Protein Mediates Immune Reprogramming in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Oncogene*, **36**, 1232-1244. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.288>
- [47] Sarkar, S., Bristow, C.A., Dey, P., Rai, K., Perets, R., Ramirez-Cardenas, A., *et al.* (2017) PRKCI Promotes Immune Suppression in Ovarian Cancer. *Genes & Development*, **31**, 1109-1121. <https://doi.org/10.1101/gad.296640.117>
- [48] Liu, B., Zheng, Y., Yin, F., Yu, J., Silverman, N. and Pan, D. (2016) Toll Receptor-Mediated Hippo Signaling Controls Innate Immunity in Drosophila. *Cell*, **164**, 406-419.
- [49] Lee, P.C. and Machner, M.P. (2018) The Legionella Effector Kinase LegK7 Hijacks the Host Hippo Pathway to Promote Infection. *Cell Host Microbe*, **24**, 429-438.E6.
- [50] Geng, J., Sun, X., Wang, P., Zhang, S., Wang, X., Wu, H., *et al.* (2015) Kinases Mst1 and Mst2 Positively Regulate Phagocytic Induction of Reactive Oxygen Species and Bactericidal Activity. *Nature Immunology*, **16**, 1142-1152. <https://doi.org/10.1038/ni.3268>
- [51] Boro, M., Singh, V. and Balaji, K.N. (2016) *Mycobacterium tuberculosis*-Triggered Hippo Pathway Orchestrates CXCL1/2 Expression to Modulate Host Immune Responses. *Science Report*, **6**, Article No. 37695. <https://doi.org/10.1038/srep37695>
- [52] Cao, W., Manicassamy, S., Tang, H., Kasturi, S.P., Pirani, A., Murthy, N., *et al.* (2008) Toll-Like Receptor-Mediated Induction of Type I Interferon in Plasmacytoid Dendritic Cells Requires the Rapamycin-Sensitive PI(3)K-mTOR-p70S6K Pathway. *Nature Immunology*, **9**, 1157-1164. <https://doi.org/10.1038/ni.1645>
- [53] Tumaneng, K., Schlegelmilch, K., Russell, R.C., Yimlamai, D., Basnet, H., Mahadevan, N., *et al.* (2012) YAP Mediates Crosstalk between the Hippo and PI(3)K-TOR Pathways by Suppressing PTEN via miR-29. *Nature Cell Biology*, **14**, 1322-1329. <https://doi.org/10.1038/ncb2615>
- [54] Gan, W., Dai, X., Dai, X. and Xie, J. (2020) LATS Suppresses mTORC1 Activity to Directly Coordinate Hippo and mTORC1 Pathways in Growth Control. *Nature Cell Biology*, **22**, 246-256. <https://doi.org/10.1038/s41556-020-0463-6>
- [55] Pai, S.G., Carneiro, B.A., Mota, J.M., Costa, R., Leite, C.A., Barroso-Sousa, R., *et al.* (2017) Wnt/Beta-Catenin Pathway: Modulating Anticancer Immune Response. *Journal of Hematology & Oncology*, **10**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0471-6>
- [56] Varelas, X., Miller, B.W., Sopko, R., Song, S., Gregorieff, A., Fellouse, F.A., *et al.* (2010) The Hippo Pathway Regulates Wnt/Beta-Catenin Signaling. *Development Cell*, **18**, 579-591.
- [57] Imajo, M., Miyatake, K., Imura, A., Miyamoto, A. and Nishida, E. (2012) A Molecular Mechanism that Links Hippo Signalling to the Inhibition of Wnt/ β -Catenin Signalling. *The EMBO Journal*, **31**, 1109-1122. <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.487>
- [58] Sharma, S., Tenover, B.R., Grandvaux, N., Zhou, G.P., Lin, R. and Hiscott, J. (2003) Triggering the Interferon Antiviral Response through an IKK-Related Pathway. *Science*, **300**, 1148-1151. <https://doi.org/10.1126/science.1081315>
- [59] Zhao, T., Wang, Z., Fang, J., *et al.* (2022) HTLV-1 Activates YAP via NF- κ B/p65 to Promote Oncogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **119**, e2115316119.