

Hippo/YAP途径在肿瘤细胞信号通路交互调控中的作用

王莹, 任欣欣, 赵铁军*

浙江师范大学生命科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2022年12月19日; 录用日期: 2023年1月20日; 发布日期: 2023年1月31日

摘要

Hippo/YAP信号通路在维持组织动态平衡和器官再生中发挥重要作用。近几年, 越来越多研究表明Hippo/YAP途径与其他肿瘤相关细胞信号通路交互调控, 从而影响多种肿瘤的发生和发展过程。本文主要综述了Hippo/YAP信号通路的组成、调控机制, 以及Hippo通路关键因子YAP在与其他肿瘤相关细胞信号通路交互调控中的功能及其分子机制。本文将为深入挖掘并揭示Hippo/YAP通路在肿瘤发生中的作用, 并以此为开发靶向药物提供思路。

关键词

Hippo信号通路, YAP, 信号通路网络, 肿瘤

The Role of Hippo/YAP Pathway in the Crosstalk of Tumor Cell Signaling Pathways

Ying Wang, Xinxin Ren, Tiejun Zhao*

College of Life Sciences, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: Dec. 19th, 2022; accepted: Jan. 20th, 2023; published: Jan. 31st, 2023

Abstract

Hippo/YAP signaling pathway plays a decisive role in maintaining tissue homeostasis and organ

*通讯作者。

regeneration. In recent years, more and more studies have shown that Hippo/YAP pathway cross-talk with other tumor-related cell signaling pathways, thus affecting the occurrence and development of various tumors. This paper mainly reviews the composition and regulatory mechanism of Hippo/YAP signaling pathway, as well as the function and molecular mechanism of YAP, a key factor of Hippo pathway, in crosstalk with other tumor-related cell signaling pathways. This paper will provide ideas for further exploring and revealing the role of Hippo/YAP pathway in tumorigenesis and thereby developing targeted drugs.

Keywords

Hippo Signaling Pathway, YAP, Signal Pathway Network, Tumor

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. 引言

Hippo 信号通路是调节细胞增殖、凋亡及肿瘤发生的重要途径[1]。其异常失活将导致 YAP 在胞质中积累,从而使细胞的增殖凋亡失衡、接触性抑制丧失或细胞恶性转化,促进肿瘤干细胞的自我更新、迁移,最终导致肿瘤形成[2]。Hippo 通路起初被认为是目前阐述较为清楚的、机制较为简单的信号转导通路。然而,近年来多项研究表明,Hippo 通路并不是独立在生物体内发挥作用,而是与其他肿瘤相关途径相互关联形成复杂的调控网络,共同调控肿瘤进程[1] [3]。而 YAP 作为其重要组成部分和连接点,在多种肿瘤细胞中过表达[3]。因此,本文重点介绍 YAP 作为多种重要通路连接点在调控炎症、肿瘤发生中的作用和机制,并讨论其作为治疗靶点的潜力。

2. Hippo/YAP 信号通路的组成及功能

Hippo 信号通路是由一系列蛋白激酶及转录共激活因子所组成的激酶链,最初通过基因镶嵌筛选调控果蝇组织和器官大小发现[4]。首先筛选出来相关肿瘤抑制因子有:HPO、SAV、WTS、MATS,这些肿瘤抑制因子构成了一个激酶级联,抑制了下游转录共激活因子 Yki 的活性[2]。自从在果蝇中被发现以来,Hippo 通路的每个组分的同源物已经在其他物种中被鉴定出来,更成为了哺乳动物细胞中的信号网络中心。在哺乳动物中,Hippo 激酶级联由 MST1/2、SAV1、LATS1/2 和 MOBs 构成,其下游效应物为 YAP,即 Yes 相关蛋白[5]。

Hippo 激酶级联由 TAO 激酶(TAOK1/2/3)磷酸化 MST1/2 后启动。被激活的 MST1/2 与 SAV1 结合并招募 LATS1/2,使其磷酸化。LATS1/2 也可直接与 NF2 相互作用,并通过 MST1/2-SAV1 复合体促进自身磷酸化。磷酸化的 LATS1/2 作用于 YAP 的 Ser127 位残基,使其磷酸化并与细胞质内的胞质滞留蛋白 14-3-3 结合,从而将 YAP 滞留在细胞质,使其失去生物学活性。相反,当上游激酶级联未启动时,去磷酸化的 YAP 移位进入细胞核内富集,与 TEAD 家族结合,最终诱导与细胞增殖和迁移有关的多种基因的表达(图 1) [6]。

以上为经典 Hippo 途径通过 YAP 进而调控生理活动的机制,而 YAP 调控的复杂性远不止此,还包括甲基化、乙酰化和去乙酰化和泛素化等[5]。YAP 可通过不依赖于 MST1/2 和 LATS1/2 的方式磷酸化或去磷酸化。有研究表明在促炎细胞因子刺激下,YAP 是 TAK1 磷酸化修饰的靶点,其多个位点可被 TAK1

激酶直接磷酸化并与 β -TrCP 复合物相互作用, 触发蛋白酶体依赖性降解[7]。越来越多的证据表明 Hippo 通路可通过 YAP 与其他肿瘤相关通路相互关联, 研究者对 Hippo 通路的理解也从简单线性通路转变为多个信号通路组成的调控网[1] [3] [5]。

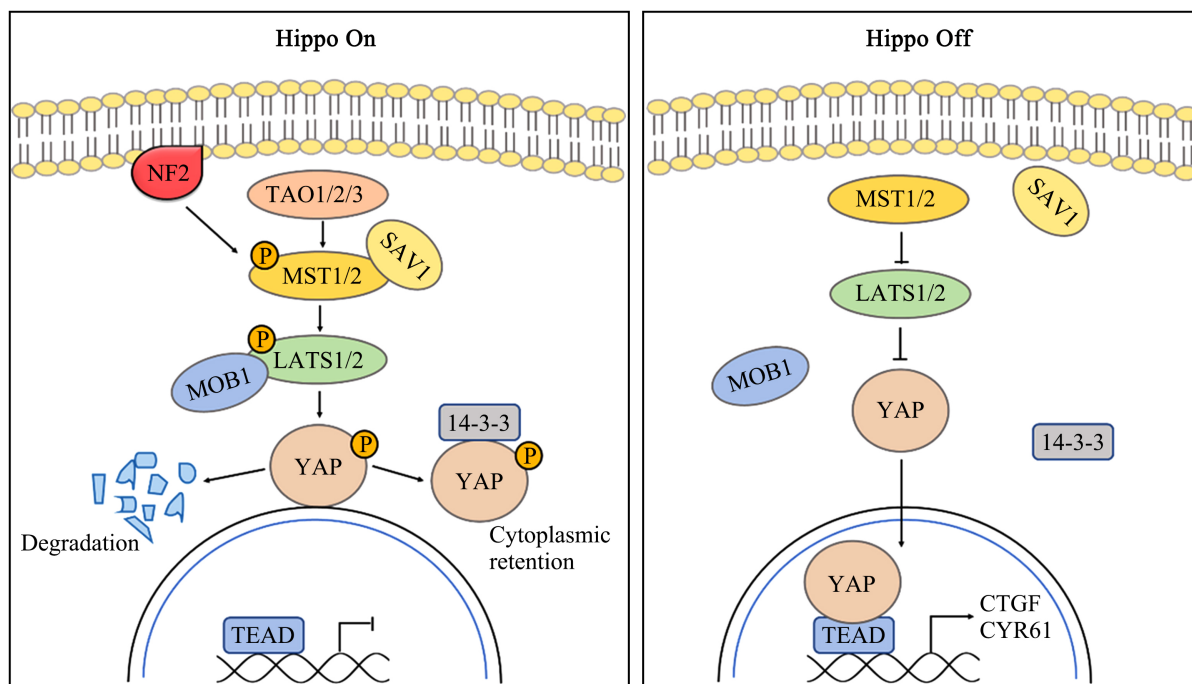


Figure 1. The composition and regulation of Hippo signaling pathway

图 1. Hippo 信号通路组成及其调控

3. Hippo/YAP 与 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 信号通路由一个转录因子家族组成, 在炎症的调节及肿瘤的发生中起着至关重要的作用[8]。已有大量研究揭示 Hippo 和 NF- κ B 信号通路存在交互调控, YAP 在其中以重要媒介发挥作用。Zhao 等研究表明 YAP 通过激活 NF- κ B 促进破骨细胞生成和骨吸收, 进而导致骨质疏松、关节炎和癌症骨转移等疾病的发生[9], Caire 等的研究也证实了这一点[10]。随后大量研究表明 YAP 能直接或间接激活 NF- κ B 信号通路进而促进肿瘤的发生及恶性转化。Ye 等发现 YAP 通过抑制 NF- κ B 的关键上游负调节因子——泛素特异性肽酶 USP31 的表达, 从而消除其对 NF- κ B 活性的抑制, 最终促进软组织肉瘤的发生[11] [12]。在子宫内膜癌细胞中, YAP 通过上调 p65 诱导的 IL-11 转录触发细胞增殖、迁移和侵袭, 从而导致子宫内膜癌细胞的恶性化[13]。Zhao 等研究揭示人类 T 细胞白血病病毒 1 型(HTLV-1)编码的 Tax 通过激活 NF- κ B/p65 通路导致人类 T 细胞白血病(ATL)的发生。Tax 激活的 p65 在一定程度上解除了 YAP 和 LATS1 之间的相互作用, 从而抑制了 YAP 的磷酸化、泛素化等降解途径, 使 YAP 移位到细胞核内富集, 最终促进 ATL 细胞的增殖甚至 ATL 的发生[14]。此外, Wang 等观察到在结肠癌细胞中 YAP 和 NF- κ B 通路相互激活。NF- κ B 能够增强人结肠癌细胞和小鼠结肠炎模型中 YAP 的转录及其活性, 同时, YAP 可以结合 p65 启动子来增强 NF- κ B 信号[15]。也有研究报道 Hippo/YAP 与 NF- κ B/p65 协同促进乳腺癌细胞迁移[16]。TNF α 在乳腺癌细胞中激活胞质和核内的 IKK 激酶复合物, IKK β 或 IKK ϵ 的过表达增强了 YAP 与 TEAD4、YAP 与 p65 之间的相互作用, 形成的 YAP/TEAD/p65 三联体协同增强了己糖激酶 2 (HK2) 转录, 从而促进乳腺癌细胞迁移[16]。

然而, Rohba 等通过对人类基因和等位基因功能的系统形态学分析发现 NF- κ B 通路通过下调 YAP 对 Hippo 通路进行负调控[17]。之后的研究表明, 在骨关节炎发病过程中, Hippo/YAP 和关节软骨细胞中的 NF- κ B 信号之间存在相互拮抗作用。促炎细胞因子通过 TAK1 介导的 YAP 磷酸化和泛素化来促进 YAP 蛋白酶体降解。反过来, YAP 通过与 TAK1/IKKs 复合物的结合抑制 IKK α/β 的活性, 从而抑制 I κ B α 的磷酸化以及 p65 活化和核转位, 使 NF- κ B 活性降低以维持关节软骨的完整性, 减轻骨关节炎进展[18]。内皮细胞中, YAP 通过抑制 NF- κ B 通路调节内皮细胞的激活并抑制血管炎症。一方面, YAP 通过激活 K48 泛素化从而诱导 TRAF6 的降解, 另一方面通过下调 K63 泛素化以抑制下游 TAK1 复合物的形成, 从而抑制 NF- κ B 通路以抑制血管炎症[19]。肺泡上皮 II 型细胞中, YAP 通过诱导 I κ B α 表达抑制 NF- κ B 依赖性炎症基因转录, 使炎症消退并促进肺泡上皮再生[20]。此外, 在低密度细胞中, YAP 易位到细胞核中, 形成 YAP/TEADs 复合物, YAP/TEADs 复合物将组蛋白去乙酰化酶 7 (HDAC7) 招募到 NF- κ B 靶向基因 COX-2 的启动子区域, 抑制 COX-2 转录, 从而减少炎症细胞因子的产生并抑制炎症诱导的癌细胞迁移和转移而发挥肿瘤抑制作用[21]。另外有研究发现, 在钛离子处理下, YAP 通过激活 NF- κ B 通路加剧了炎症反应, 然而, NF- κ B 通路的持续激活反过来可能抑制巨噬细胞中 YAP 的表达, 从而协调炎症反应[22]。在 HBV 暴露的原代人和小鼠肝细胞(PMH)中, NF- κ B 的激活伴随着 YAP 核易位, YAP 核易位后与 TEAD4 结合形成 YAP/TEAD4 复合物, 该复合物直接结合 Nf κ bia 启动子区域的近端结合位点以促进 I κ B α 表达, 从而抑制 NF- κ B 信号通路以平衡先天免疫的过度激活, 减少组织损伤[23]。

上述研究表明, YAP 在 Hippo 通路与 NF- κ B 通路的交互调控中发挥着复杂的作用。一方面, Hippo 通路通过 YAP 对 NF- κ B 通路的激活促进炎症反应及肿瘤的迁移、恶化。另一方面, YAP 通过抑制 NF- κ B 的活性减轻炎症并发挥肿瘤抑制作用[24]。NF- κ B 通路同样可以通过对 YAP 的正向或负向调节调控 Hippo 信号通路。从以上研究来看, Hippo 与 NF- κ B 通路间的调控存在相互矛盾的地方, 还需更深入的研究证明其调控机制。Caire 等曾提出猜测, 其可能与 YAP 的亚细胞定位有关: YAP 在细胞质中抑制 NF- κ B 途径, 而在细胞核中增加 NF- κ B 基因的转录, 激活 NF- κ B 信号通路[25]。

4. Hippo/YAP 与 Wnt/ β -Catenin 信号通路

Wnt 信号通路在胚胎发育过程中的多个发育事件以及肿瘤发生进程中至关重要, 其异常激活与恶性肿瘤的进展、不良预后, 甚至癌症相关死亡率的上升密切相关[26]。Wnt 通路包括三个分支: Wnt/ β -catenin 通路、Wnt/PCP 通路和 Wnt/Ca²⁺通路[27]。Wnt/ β -catenin 和 Hippo/YAP 信号通路的广泛联系已经成为一些癌细胞中重要的致癌信号网络[28]。

首先, YAP 促进 β -catenin 活性。三阴性乳腺癌中, 受体酪氨酸激酶 Met 能诱导 YAP 的表达, YAP/TEAD 与 β -catenin 结合, YAP/TEAD4/ β -catenin 复合物又结合到 Wnt 靶基因的增强区, 促进 Wnt 靶基因转录, 从而调控三阴性乳腺癌细胞的致癌活性[29]。人类胶质瘤中, YAP 通过抑制 GSK3 β 的活性, 从而提高 β -catenin 的蛋白水平和活性, 促进人类胶质瘤的生长[30]。喉癌细胞和胃癌细胞中, YAP 同样被发现通过上调 β -catenin 通路活性增强肿瘤细胞的增殖和侵袭[31] [32]。此外, YAP 通过激活 WNT/ β -catenin 信号通路驱动的肠上皮细胞增殖, 调节炎症后的上皮再生, 然而过度活化的 YAP 将导致 WNT/ β -catenin 的过度激活, 最终导致结肠癌的发生[33]。另外有研究通过用药物抑制 YAP 的表达来抑制与 β -catenin 通路异常激活密切相关的结肠癌: Celastrol 通过上调 HSF1 表达增强 LKB1 转录活性, LKB1 能加强 YAP 磷酸化、蛋白酶体降解, 抑制 YAP 活性, 从而促进 β -catenin 降解, 并以此抑制结肠癌细胞的生长[34], 这也间接表明 YAP 通过激活 Wnt/ β -catenin 通路从而促进肿瘤进展。 β -catenin 对于 YAP 也发挥类似的调控作用。Liu 等发现 β -catenin 通过促进 YAP 的核易位促进黑色素瘤相关成纤维细胞的生物学功能, 从而促进肿瘤细胞生长和转移[35]。Bisso 等报道 β -catenin 通过激活 YAP, 协同 MYC 原癌基因驱动成纤维细

胞增殖或肝脏肿瘤发生[36]。在直肠癌中, β -catenin/TCF4 复合物与 YAP 基因第一个内含子内的 DNA 增强子元件结合, 从而驱动 YAP 的表达, 促进肿瘤的发生[37]。另外有研究通过对 85 种 β -catenin 驱动的癌症分类筛选发现: YAP 的表达是 β -catenin 驱动的致癌转化所必需的。YAP 与 β -catenin 与转录因子 TBX5 形成三元复合物, 该复合物定位于抗凋亡基因 BCL2L1 和 BIRC5 的启动子并诱导其转录, 促进癌症的恶性转化和存活[38]。这表明 β -catenin/YAP 复合物在肿瘤进展中起关键作用。相反, 也有研究报道 Hippo/YAP 与 Wnt/ β -catenin 通路之间存在负调控。Physalin F 通过促进 YAP 与 β -TrCP/ β -catenin 破坏复合物结合, 加速 β -catenin 的泛素化和降解, 从而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 显示出对结直肠癌显示出潜在的抗肿瘤疗效[39]。

已有研究对上述情况做出解释。Wnt-off 的情况下, YAP 通过与 Axin1 结合而作为 WNT 破坏复合体的组成部分, 在复合物中, YAP 招募 β -TrCP 降解 β -Catenin, 抑制 Wnt 信号通路, 从而达到抑制肿瘤的作用。Wnt-on 时, LRP6 通过取代 YAP 与 Axin1 结合, 从破坏复合物中释放 YAP, 激活 Wnt 信号通路以促进肿瘤进展。YAP 的这两种不同作用取决于不同的细胞状态(即 Wnt-on 或 Wnt-off)和不同的 YAP 亚细胞定位(即定位于细胞核或细胞质)(图 2) [40]。

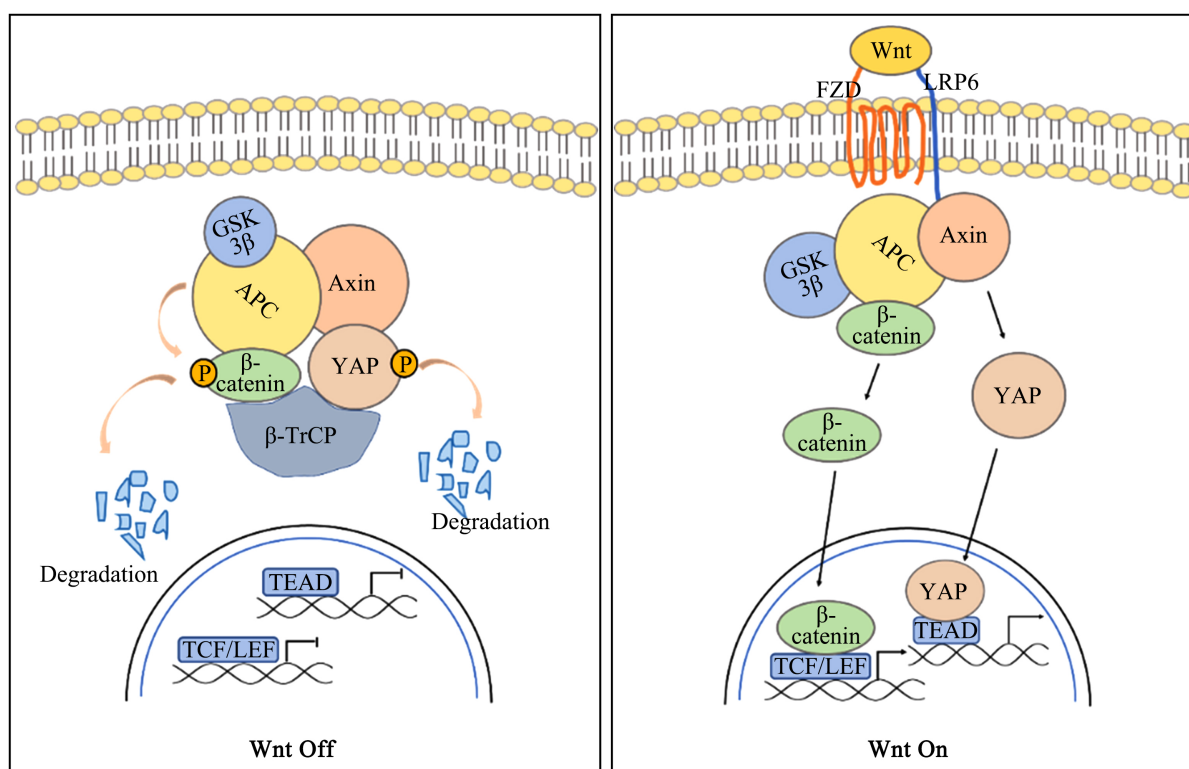


Figure 2. Hippo/YAP crosstalk with Wnt/ β -catenin signaling

图 2. Hippo/YAP 与 Wnt/ β -catenin 信号交互调控

5. Hippo/YAP 与 TGF- β 信号通路

TGF- β 是一种多功能细胞因子, 能调节多种发育和稳态过程, 与组织纤维化、癌症等的发病机制息息相关[41]。自 Ferrigno 等对人类胎盘 cDNA 表达库与 Smad7 全长进行酵母双杂交筛选鉴定出 YAP 为 Smad7 的互作蛋白以来[42], 越来越多研究报道 Hippo 信号通路通过 YAP 与 TGF- β 通路交互调控, 促进了多种疾病的进展。

Hiemer 等通过全基因组表达分析发现 YAP 通过结合 SMAD2/3 并诱导其在细胞核中积累, 直接增强乳腺癌细胞中 NEGR1 和 UCA1 的转录, 促进非致瘤乳腺癌细胞的表型变化及迁移、侵袭[43]。三阴性乳腺癌细胞中, E3 泛素连接酶 RAD18 过表达并介导 YAP 的激活, 活性 YAP 诱导了肿瘤相关巨噬细胞极化, 从而促进促肿瘤细胞因子 TGF- β 的释放, 激活 TGF- β 信号通路, 极化的巨噬细胞又反过来调控 RAD18 的表达, 进而维持三阴性乳腺癌细胞的致癌表型[44]。在喉癌细胞中, YAP 处于异常激活状态, 过表达的 YAP 与 STAT3 蛋白相互作用促进血管内皮生长因子(VEGF)的分泌, VEGF 通过激活 TGF- β 信号通路增强巨噬细胞中 PD-L1 的表达, 最终促进喉癌细胞的生长、迁移以及免疫逃逸[45]。Sun 等的研究表明新生儿缺乏 25-OH-VD 使 TGF- β 信号通路异常激活, 诱导 YAP 的核转位, 从而促进下游促炎指标的分泌, 导致新生儿感染性肺炎的发生[46]。肉瘤细胞中, TGF- β 通过磷酸化 Smad3 来促进 YAP 的活性, 磷酸化的 Smad3 与 YAP/TEAD1-4 复合物相互作用并启动转录, 增强了透明质酸介导的运动受体(HMMR/RHAMM)的表达, 促进了肉瘤和纤维肉瘤的发生和转移进展[47]。牙龈卟啉单胞菌通过上调 GARP 增强 TGF- β 的分泌和生物活性, 介导 YAP 的激活, 并进一步加强 YAP、TEAD1 和 Smad2/3 与 CTGF 和 CYR61 启动子的结合, 增强其转录活性, 从而促进食管鳞状细胞癌的发生[48]。Fujii 等报道活性 YAP 驱动 Smad2/3 在细胞核内积累, 协同正向调节结缔组织生长因子 CTGF 表达, 并进一步促进人类恶性间皮瘤生长[49]。Zhuang 等人发现沉默 lncRNA MIR497HG 将增强 YAP 和 Smad3 的相互作用, 从而加强 CTGF 启动子转录活性, 促进膀胱癌进展[50]。Lüönd 发现 TGF- β 诱导 Smad2/3 的激活, 并通过 Smad2/3 与 YAP 互作, 共同诱导了黑色素瘤细胞从增殖到侵袭型的表型转换[51]。以上报道中, Hippo/YAP 与 TGF- β /Smads 均协同促进了各种疾病甚至癌症的发生。然而, 也有报道表明 Hippo/YAP 对 TGF- β /Smads 进行负调控加快肿瘤进展。原发性乳腺肿瘤中, YAP 通过抑制 Smad3 活性从而促进乳腺肿瘤起始细胞的存活和自我更新, 从而增加乳腺癌复发转移的风险[52]。在肝癌细胞中, YAP 促进 Smad3 的胞质保留, 诱导肿瘤起始细胞的发生[53]。这些看似相互矛盾的报道实则反映了 Hippo 通路 与 TGF- β 通路交互调控构成的调控网络的复杂性。总所周知, TGF- β 通路在肿瘤发生早期抑制肿瘤生长[54], 在晚期促进肿瘤细胞增殖和转移[55]。而 YAP 在不同组织发育过程中、不同肿瘤细胞中以及同种细胞的不同时期对 TGF- β 通路的调控均不同。

此外, Labibi 等通过数学建模探究了 YAP 对 TGF- β /Smads 的调控机制。敲除 YAP 后 Smad2/3 核积累到峰值的速度没有明显改变, 然而, 在这个峰值之后, Smad2/3 的磷酸化水平下降更快, Smad4 也有类似的情况, 这表明 YAP 不参与 Smad2/3-Smad4 复合物的入核磷酸化。因此, Labibi 等建立的 RAADRF 模型预测可能存在某些能稳定 Smads 复合物的保留因子, YAP 通过调节保留因子来调控磷酸化 Smads 的积累[56]。其具体机制还待更深入研究。

6. Hippo/YAP 与其他信号通路

Hippo 通路作为调控细胞增殖与凋亡的信号通路, 与多种肿瘤发生相关信号通路存在交互调控。研究报道 YAP 在 Akt 信号通路的致癌过程中发挥一定的作用。机制上, YAP 通过诱导胰岛素样生长因子 2 (IGF2) 的表达来激活 Akt 信号通路, 从而使细胞进入有丝分裂状态, 细胞周期检查点取消, 最终促进髓母细胞瘤的致瘤性和放射抗性[57]。另外, YAP/TEAD 复合物直接诱导胰岛素受体底物 2 (IRS2) 的转录, 从而促进了 PI3K 的激活, 并进一步增强了 Akt 信号通路的活性, 加速非酒精性脂肪肝和肝癌的发展[58]。也有证据表明 AP-1 通路与 Hippo 信号级联相互作用, 增加了癌症转化的可能性。Koo 等人报道 YAP 驱动的细胞生长也高度依赖于 AP-1。YAP 通过激活 AP-1 信号通路促进细胞生长, 导致肝脏肿大和肿瘤发生[59]。He 等人发现 YAP 被 AP-1 家族成员 JUNB 和 STAT3 招募, 通过 WW 结构域直接与 JUNB 和 STAT3 相互作用, 并作为其 AP-1 和 STAT3 的转录激活因子, 导致三阴性乳腺癌的低存活率[60]。此外, 在胚胎横纹肌中, Notch 信号直接上调 YAP 活性, YAP 又反过来上调 Notch 配体基因 JAG1、DLL1 和核心

Notch 转录因子 RBPJ, 两者协同促进胚胎横纹肌肉瘤的发生[61]。Hippo 与 Hedgehog 信号通路的交互调控也与肿瘤的发生相关。Hedgehog 通路的异常激活将诱导 YAP 过表达, YAP 又使长链非编码 RNA H19 异常表达, 这是成骨细胞性骨肉瘤的发病机制和恶性转化的原因[62]。此外, YAP 能直接与 Hedgehog 通路下游靶基因 Gli1 相互作用并负调控 Gli1, 从而抑制 Hedgehog 通路。尽管存在这种负调控, Hedgehog 信号能通过上调 YAP 蛋白水平增强 YAP 的转录后活性, 从而形成负反馈循环[63]。细胞内信号通路相互交互调控构成的网络错综复杂, 随着研究的深入, Hippo 通路被发现与多条肿瘤发生发展相关的信号都存在一定的交互调控。因此, 进一步阐明 Hippo 与其它信号交互调控的机制和影响将为炎症、肿瘤等的治疗提供新思路。

7. 总结与展望

Hippo 信号通路在细胞生长、维持组织动态平衡和肿瘤发生发展中发挥重要作用。NF- κ B、TGF- β 、Wnt/ β -catenin 等信号领域的进展提示: Hippo 通路在疾病的发生发展过程中并不是单独发挥作用的, 而是通过其效应因子 YAP 与这些通路交互调控, 共同影响细胞生长及肿瘤发生等过程。然而, Hippo 与这些信号通路在肿瘤发生发展中的相互作用还存在许多看似矛盾的地方, 如 YAP 既能通过抑制 USP31 的表达来激活 NF- κ B 通路[11][12], 又能通过与 TAK1/IKKs 复合物的结合使 NF- κ B 活性降低[19]。这一现象在一定程度上体现了多信号通路交互调控后在细胞内发挥的不同功能, 也解释了在肿瘤的治疗中, 为什么抑制单个分子靶点往往不能达到预期的治疗效果。因此, 充分了解 Hippo 信号通路与其他肿瘤相关通路交互调控的机制及各通路组分在肿瘤发生过程中的功能至关重要。本文主要综述了 Hippo 通路的组成及其核心组分 YAP 在信号通路网络中的调控作用, 这将有助于加强研究者对 Hippo 通路作为信号通路调控网络中心的理解, 以及为肿瘤的个性化治疗、新靶点的开发提供有益资料。综上所述, 对 Hippo 信号通路持续进行分子探索很可能是一个令人兴奋而有意义的话题。

致 谢

我们感谢为这篇文章做出贡献的每一个人。

作者贡献声明

王莹: 采集并分析数据, 撰写文章; 任欣欣: 审阅; 赵铁军: 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项目(LY21C010001)的支持。

参考文献

- [1] 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>
- [2] 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>
- [3] Hansen, C.G., Moroishi, T. and Guan, K.L. (2015) YAP and TAZ: A Nexus for Hippo Signaling and Beyond. *Trends in Cell Biology*, **25**, 499-513. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.05.002>
- [4] Misra, J.R. and Irvine, K.D. (2018) The Hippo Signaling Network and Its Biological Functions. *Annual Review of Genetics*, **52**, 65-87. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120417-031621>
- [5] Zhang, K., et al. (2015) YAP and TAZ Take Center Stage in Cancer. *Biochemistry*, **54**, 6555-6566. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b01014>
- [6] Totaro, A., Panciera, T. and Piccolo, S. (2018) YAP/TAZ Upstream Signals and Downstream Responses. *Nature Cell*

- Biology*, **20**, 888-899. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0142-z>
- [7] Santoro, R., *et al.* (2020) Modulating TAK1 Expression Inhibits YAP and TAZ Oncogenic Functions in Pancreatic Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, **19**, 247-257. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-19-0270>
- [8] Dolcet, X., *et al.* (2005) NF- κ B in Development and Progression of Human Cancer. *Virchows Archiv*, **446**, 475-482. <https://doi.org/10.1007/s00428-005-1264-9>
- [9] Zhao, L., *et al.* (2018) YAP1 Is Essential for Osteoclastogenesis through a TEADs-Dependent Mechanism. *Bone*, **110**, 177-186. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.01.035>
- [10] Caire, R., *et al.* (2021) YAP/TAZ: Key Players for Rheumatoid Arthritis Severity by Driving Fibroblast like Synoviocytes Phenotype and Fibro-Inflammatory Response. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 791907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.791907>
- [11] Ye, S., *et al.* (2018) YAP1-Mediated Suppression of USP31 Enhances NF κ B Activity to Promote Sarcomagenesis. *Cancer Research*, **78**, 2705-2720. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-4052>
- [12] Rivera-Reyes, A., *et al.* (2018) YAP1 Enhances NF- κ B-Dependent and Independent Effects on Clock-Mediated Unfolded Protein Responses and Autophagy in Sarcoma. *Cell Death & Disease*, **9**, 1108. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1142-4>
- [13] Wang, J., *et al.* (2019) YAP Promotes the Malignancy of Endometrial Cancer Cells via Regulation of IL-6 and IL-11. *Molecular Medicine*, **25**, 32. <https://doi.org/10.1186/s10020-019-0103-4>
- [14] Zhao, T. and Wang, Z. (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. <https://doi.org/10.1073/pnas.2115316119>
- [15] Wang, Q., *et al.* (2018) REG γ Controls Hippo Signaling and Reciprocal NF- κ B-YAP Regulation to Promote Colon Cancer. *Clinical Cancer Research*, **24**, 2015-2025. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2986>
- [16] Gao, Y., *et al.* (2017) TNF α -YAP/p65-HK2 Axis Mediates Breast Cancer Cell Migration. *Oncogenesis*, **6**, e383. <https://doi.org/10.1038/oncsis.2017.83>
- [17] Rohban, M.H. and Singh, S. (2017) Systematic Morphological Profiling of Human Gene and Allele Function via Cell Painting. *eLife*, **6**, e24060. <https://doi.org/10.7554/eLife.24060>
- [18] Yang, B., *et al.* (2020) YAP1 Inhibits the Induction of TNF- α -Stimulated Bone-Resorbing Mediators by Suppressing the NF- κ B Signaling Pathway in MC3T3-E1 Cells. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 4698-4708. <https://doi.org/10.1002/jcp.29348>
- [19] Lv, Y., *et al.* (2018) YAP Controls Endothelial Activation and Vascular Inflammation through TRAF6. *Circulation Research*, **123**, 43-56. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313143>
- [20] LaCanna, R., *et al.* (2019) Yap/Taz Regulate Alveolar Regeneration and Resolution of Lung Inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 2107-2122. <https://doi.org/10.1172/JCI125014>
- [21] Zhang, Q., *et al.* (2018) Yes-Associated Protein (YAP) and Transcriptional Coactivator with PDZ-Binding Motif (TAZ) Mediate Cell Density-Dependent Proinflammatory Responses. *Journal of Biological Chemistry*, **293**, 18071-18085. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004251>
- [22] Tang, K.M., *et al.* (2021) Role of the Hippo-YAP/NF- κ B Signaling Pathway Crosstalk in Regulating Biological Behaviors of Macrophages under Titanium Ion Exposure. *Journal of Applied Toxicology*, **41**, 561-571. <https://doi.org/10.1002/jat.4065>
- [23] Luo, X., *et al.* (2021) Hippo Pathway Counter-Regulates Innate Immunity in Hepatitis B Virus Infection. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 684424. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.684424>
- [24] Wang, S., *et al.* (2020) The Crosstalk between Hippo-YAP Pathway and Innate Immunity. *Frontiers in Immunology*, **11**, 323. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00323>
- [25] Caire, R., *et al.* (2022) YAP Transcriptional Activity Dictates Cell Response to TNF *in Vitro*. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 856247. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.856247>
- [26] Yu, F., *et al.* (2021) Wnt/ β -Catenin Signaling in Cancers and Targeted Therapies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, 307. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00701-5>
- [27] Eisenmann, D.M. (2005) Wnt Signaling. *WormBook*. 1-17. <https://doi.org/10.1895/wormbook.1.7.1>
- [28] Li, N., Lu, N. and Xie, C. (2019) The Hippo and Wnt Signalling Pathways: Crosstalk during Neoplastic Progression in Gastrointestinal Tissue. *FEBS Journal*, **286**, 3745-3756. <https://doi.org/10.1111/febs.15017>
- [29] Quinn, H.M., Vogel, R. and Popp, O. (2021) YAP and β -Catenin Cooperate to Drive Oncogenesis in Basal Breast Cancer. *Cancer Research*, **81**, 2116-2127. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-2801>
- [30] Wang, Y., *et al.* (2017) β -Catenin-Mediated YAP Signaling Promotes Human Glioma Growth. *Journal of Experimen-*

- tal & Clinical Cancer Research*, **36**, 136. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0606-1>
- [31] Tang, X., *et al.* (2019) Knockdown of YAP Inhibits Growth in Hep-2 Laryngeal Cancer Cells via Epithelial-Mesenchymal Transition and the Wnt/ β -Catenin Pathway. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 654. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5832-9>
- [32] Zeng, M., *et al.* (2021) CBX2 Depletion Inhibits the Proliferation, Invasion and Migration of Gastric Cancer Cells by Inactivating the YAP/ β -Catenin Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **23**, 137. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11776>
- [33] Deng, F., *et al.* (2018) YAP Triggers the Wnt/ β -Catenin Signalling Pathway and Promotes Enterocyte Self-Renewal, Regeneration and Tumorigenesis after DSS-Induced Injury. *Cell Death & Disease*, **9**, 153. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0244-8>
- [34] Wang, S., *et al.* (2019) LKB1 and YAP Phosphorylation Play Important Roles in Celestrol-Induced β -Catenin Degradation in Colorectal Cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **11**, 1-19. <https://doi.org/10.1177/1758835919843736>
- [35] Liu, T., *et al.* (2019) The β -Catenin/YAP Signaling Axis Is a Key Regulator of Melanoma-Associated Fibroblasts. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **4**, 63. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0100-7>
- [36] Bisso, A., *et al.* (2020) Cooperation between MYC and β -Catenin in Liver Tumorigenesis Requires Yap/Taz. *Hepatology*, **72**, 1430-1443. <https://doi.org/10.1002/hep.31120>
- [37] Konsavage, W.M., *et al.* (2012) Wnt/ β -Catenin Signaling Regulates Yes-Associated Protein (YAP) Gene Expression in Colorectal Carcinoma Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 11730-11739. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.327767>
- [38] Rosenbluh, J., *et al.* (2012) β -Catenin-Driven Cancers Require a YAP1 Transcriptional Complex for Survival and Tumorigenesis. *Cell*, **151**, 1457-1473. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.11.026>
- [39] Chen, C., *et al.* (2018) YAP-Dependent Ubiquitination and Degradation of β -Catenin Mediates Inhibition of Wnt Signalling Induced by Physalin F in Colorectal Cancer. *Cell Death & Disease*, **9**, 591. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0645-3>
- [40] Azzolin, L., *et al.* (2014) YAP/TAZ Incorporation in the β -Catenin Destruction Complex Orchestrates the Wnt Response. *Cell*, **158**, 157-170. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.013>
- [41] Massagué, J. (2008) TGF β in Cancer. *Cell*, **134**, 215-230. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.07.001>
- [42] Ferrigno, O., *et al.* (2002) Yes-Associated Protein (YAP65) Interacts with Smad7 and Potentiates Its Inhibitory Activity against TGF-Beta/Smad Signaling. *Oncogene*, **21**, 4879-4884. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205623>
- [43] 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>
- [44] Yan, X., He, Y. and Yang, S. (2022) A Positive Feedback Loop: RAD18-YAP-TGF- β between Triple-Negative Breast Cancer and Macrophages Regulates Cancer Stemness and Progression. *Cell Death Discovery*, **8**, Article No. 196. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-00968-9>
- [45] Du, X.X., *et al.* (2021) YAP/STAT3 Promotes the Immune Escape of Larynx Carcinoma by Activating VEGFR1-TGF β Signaling to Facilitate PD-L1 Expression in M2-Like TAMs. *Experimental Cell Research*, **405**, Article ID: 112655. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112655>
- [46] Sun, Q., *et al.* (2021) 25(OH)-Vitamin D Alleviates Neonatal Infectious Pneumonia via Regulating TGF β -Mediated Nuclear Translocation Mechanism of YAP/TAZ. *Bioengineered*, **12**, 8931-8942. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1990000>
- [47] Ye, S., Liu, Y. and Fuller, A.M. (2020) TGF β and Hippo Pathways Cooperate to Enhance Sarcomagenesis and Metastasis through the Hyaluronan-Mediated Motility Receptor (HMMR). *Molecular Cancer Research*, **18**, 560-573. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0877>
- [48] Qi, Y.J., *et al.* (2020) *Porphyromonas gingivalis* Promotes Progression of Esophageal Squamous Cell Cancer via TGF β -Dependent Smad/YAP/TAZ Signaling. *PLOS Biology*, **18**, e3000825. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000825>
- [49] Fujii, M., *et al.* (2012) TGF- β Synergizes with Defects in the Hippo Pathway to Stimulate Human Malignant Mesothelioma Growth. *Journal of Experimental Medicine*, **209**, 479-494. <https://doi.org/10.1084/jem.20111653>
- [50] Zhuang, C., *et al.* (2020) Silencing of lncRNA MIR497HG via CRISPR/Cas13d Induces Bladder Cancer Progression Through Promoting the Crosstalk between Hippo/Yap and TGF- β /Smad Signaling. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **7**, Article ID: 616768. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.616768>
- [51] Löönd, F. and Pirkil, M. (2022) Hierarchy of TGF β /SMAD, Hippo/YAP/TAZ, and Wnt/ β -Catenin Signaling in Mela-

- noma Phenotype Switching. *Life Science Alliance*, **5**, e202101010. <https://doi.org/10.26508/lsa.202101010>
- [52] Sun, J.G., *et al.* (2016) Yap1 Promotes the Survival and Self-Renewal of Breast Tumor Initiating Cells via Inhibiting Smad3 Signaling. *Oncotarget*, **7**, 9692-706. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6655>
- [53] Chen, C.L., *et al.* (2013) Reciprocal Regulation by TLR4 and TGF- β in Tumor-Initiating Stem-Like Cells. *Journal of Clinical Investigation*, **123**, 2832-2849. <https://doi.org/10.1172/JCI65859>
- [54] Zhang, T., *et al.* (2014) Ellagic Acid Exerts Anti-Proliferation Effects via Modulation of Tgf- β /Smad3 Signaling in MCF-7 Breast Cancer Cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**, 273-276. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.1.273>
- [55] Kumar, K.J., *et al.* (2015) Antrodin C Inhibits Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Metastasis of Breast Cancer Cells via Suppression of Smad2/3 and β -Catenin Signaling Pathways. *PLOS ONE*, **10**, e0117111. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117111>
- [56] Labibi, B., *et al.* (2020) Modeling the Control of TGF- β /Smad Nuclear Accumulation by the Hippo Pathway Effectors, Taz/Yap. *iScience*, **23**, Article ID: 101416. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101416>
- [57] Fernandez, L.A., *et al.* (2012) Oncogenic YAP Promotes Radioresistance and Genomic Instability in Medulloblastoma through IGF2-Mediated Akt Activation. *Oncogene*, **31**, 1923-1937. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.379>
- [58] Jeong, S.H., *et al.* (2018) Hippo-Mediated Suppression of IRS2/AKT Signaling Prevents Hepatic Steatosis and Liver Cancer. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 1010-1025. <https://doi.org/10.1172/JCI95802>
- [59] Koo, J.H. and Plouffe, S.W. (2020) Induction of AP-1 by YAP/TAZ Contributes to Cell Proliferation and Organ Growth. *Genes & Development*, **34**, 72-86. <https://doi.org/10.1101/gad.331546.119>
- [60] He, L., Pratt, H. and Gao, M. (2021) YAP and TAZ Are Transcriptional Co-Activators of AP-1 Proteins and STAT3 during Breast Cellular Transformation. *eLife*, **10**, e67312. <https://doi.org/10.1101/2021.02.18.431832>
- [61] Slemmons, K.K., *et al.* (2017) A Novel Notch-YAP Circuit Drives Stemness and Tumorigenesis in Embryonal Rhabdomyosarcoma. *Molecular Cancer Research*, **15**, 1777-1791. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-17-0004>
- [62] Chan, L.H., *et al.* (2014) Hedgehog Signaling Induces Osteosarcoma Development through Yap1 and H19 Overexpression. *Oncogene*, **33**, 4857-4866. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.433>
- [63] Tariki, M., *et al.* (2014) The Yes-Associated Protein Controls the Cell Density Regulation of Hedgehog Signaling. *Oncogenesis*, **3**, e112. <https://doi.org/10.1038/oncsis.2014.27>