

# Hippo信号通路核心组分*lats1*: 一种新的肿瘤分子标记和潜在治疗靶点

陈柯宏<sup>1</sup> 王德林<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>重庆市红十字会医院(江北区人民医院)泌尿外科, 重庆 400020; <sup>2</sup>重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆 400016)

**摘要** 大肿瘤抑制基因1(large tumor suppressor gene 1, *lats1*)是hippo信号通路中的关键组分之一, 通过下调靶基因*yap*抑制肿瘤的发生和发展。研究发现, *lats1*在多种肿瘤组织中表达下调或缺失, 被认为是一个抑癌基因。因此, *lats1*很可能成为一个新的恶性肿瘤分子标记和治疗靶点, 该文就*lats1*在该领域的研究进展作一综述。

**关键词** hippo信号; *lats1*; *yap*; 肿瘤

## *Lats1* is the Key Component of Hippo Signaling Pathway: A New Tumor Molecular Biomarker and A Potential Therapeutic Target

Chen Kehong<sup>1</sup>, Wang Delin<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Urology, Chongqing Red Cross Hospital, People's Hospital of Jiangbei District, Chongqing 400020, China;

<sup>2</sup>Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract** *lats1* is one of the key components in hippo signaling pathway and suppresses occurrence and development of tumors by down-regulating the target gene *yap*. Decrease or loss of the expression of *lats1* is found in a wide variety of tumor tissues, and it is regarded as a tumor suppressor gene. Therefore, *lats1* might be a new malignant tumor molecular biomarker and a potential therapeutic target. In this paper, we reviewed the research advances of *lats1* in this filed.

**Keywords** Hippo signaling pathway; *lats1*; *yap*; tumor

### 1 *lats1*基因

大肿瘤抑制基因1(large tumor suppressor gene 1, *lats1*), 最早在黑腹果蝇中被发现, 编码保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是*dbf2*相关核蛋白(nuclear *dbf2*-related, *ndr*)激酶家族成员<sup>[1]</sup>。*lats1*位于染色体6q24-25, 开放阅读框架约3 393 bp, 编码1 130个氨基酸, 分子量约126.87 kDa, 与*lats2*在结构和功能上高度相似, 是hippo信号通路中关键组分之一<sup>[2]</sup>。*lats1*除了*ndr*结构外, 在C末端有丝氨酸/苏氨酸激酶区、

蛋白结合区、2个*lats*保守区, 并含有2个与WW域结合蛋白(38~40个氨基酸残基结构域, 包含2个色氨酸残基; W: 色氨酸)相关的PPxY模体(P: 脯氨酸; x: 任意氨基酸; Y: 酪氨酸)以及在N末端的1个泛素结合区域UBA(ubiquitin-associated domain)<sup>[3]</sup>, 通过细胞与细胞接触而被激活, 负调控细胞增殖和器官大小。另外, *lats1*在调控细胞周期和凋亡中起着重要作用, *lats1*能调节cyclin a和cyclin b的水平使细胞周期停滞在G<sub>2</sub>/M期, 从而抑制细胞的增殖和生长。最近, *lats1*被发现在有丝分裂中定位于细胞中心体并参与纺锤体的形成, 这些重要的细胞进程失调会导致基因组不稳定、细胞分裂不规则和染色体异常<sup>[4]</sup>。*lats1*在细胞稳态控制中起着至关重要的作用, 在星型细胞瘤<sup>[5]</sup>、乳腺癌<sup>[6]</sup>、头颈部鳞状细胞癌<sup>[7]</sup>、结直肠癌<sup>[8]</sup>、宫颈癌<sup>[9]</sup>、胃癌<sup>[10-11]</sup>、皮肤癌<sup>[12]</sup>和转移性前

收稿日期: 2014-07-09 接受日期: 2014-10-16

国家自然科学基金(批准号: 30972999)资助的课题

\*通讯作者: Tel: 023-89012525, E-mail: dlwangws@sina.com

Received: July 9, 2014 Accepted: October 16, 2014

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.30972999)

\*Corresponding author: Tel: +86-23-89012525, E-mail: dlwangws@sina.com

网络出版时间: 2015-01-30 16:29

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150130.1629.007.html>

列腺癌<sup>[13]</sup>等多种肿瘤中表达降低; *lats1*缺失会导致小鼠软组织肉瘤<sup>[14]</sup>和其他肿瘤的形成<sup>[4]</sup>。因此, *lats1*被认为是一个抑癌基因<sup>[15]</sup>, 但*lats1*在肿瘤中的作用机制仍未阐述清楚。目前的研究提示, *lats1*在肿瘤中可能发生突变、杂合性丢失(loss of heterozygosity, loh)以及受到甲基化、泛素化和其他因子的调控。因此, 深入研究*lats1*与肿瘤的关系有望为诊断、治疗和预防相关肿瘤提供新的靶点。

## 2 *lats1*在hippo信号通路中的核心作用及其分子机制

Hippo信号通路最初在黑腹果蝇中被发现, 也被称为salvador-warts-hippo通路<sup>[16]</sup>。Hippo信号通路在果蝇中的核心组分包括hippo、sav、wts、yki和mats, 与哺乳动物中的mst1/2、ww45、lats1/2、yap和mob1为同源蛋白, 各个因子之间相互作用、相互影响。Hippo信号通路主要通过蛋白-蛋白相互作用而被调控和激活<sup>[17]</sup>。在哺乳动物中, 当hippo信号通路被激活时, 核心激酶发生一系列生化级联反应(图1)<sup>[18]</sup>。mst1/2激酶与磷酸化适配器蛋白ww45相互作用并磷酸化共激活因子mob1形成一个复合体而激活lats1/2, 然后共同磷酸化yap; 另一方面, 直接磷酸化的lats1/2可以增强mob1与lats1/2间的相互作用而磷酸化yap, yap一旦被磷酸化就被抑制或者降解在细胞质中<sup>[19]</sup>, 使细胞周期相关因子cyclin d1、cyclin e等无法表达<sup>[20]</sup>。上述核心元件中的任意一个发生异常均将导致组织和器官的无限制生长, 最终导致肿瘤的发生。

yap是yki在哺乳动物中的对应基因, 最早在1994年被发现与Src家族的酪氨酸蛋白激酶yes结合, 命名为yes-associated protein 65(yap65/yap1), 是分子量为65 kDa、富含脯氨酸的磷蛋白。yap蛋白由1~2个WW结构域、14-3-3蛋白结合位点、SH3结合域、羧基末端保守的PDZ结合模体、氨基末端富含脯氨酸结构域以及位于转录调节结构上的cc(coiled-coil)结构域组成<sup>[21]</sup>, 是一种多功能的细胞内连接蛋白和转录共激活因子, 在介导细胞生长控制中起着重要的作用。最近的研究显示, yap被发现在肺癌<sup>[22]</sup>、结直肠癌<sup>[23]</sup>和乳腺癌<sup>[24]</sup>等多种肿瘤中高表达, 因此, yap基因被认为是一种癌基因。yap的调控方式呈现磷酸化依赖和磷酸化非依赖两种。在磷酸化依赖方式中, lats1通过PPxY模体与yap的WW域相互作用, 使yap的HxRxxS模体(H: 组氨酸; x: 任意氨基酸; R:

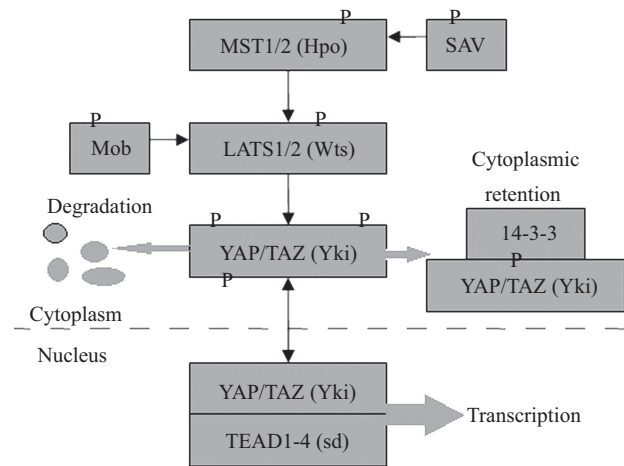


图1 Hippo信号通路核心激酶相互作用关系  
(根据参考文献[18]改编)

Fig.1 Interaction of the core kinase cascades in hippo signaling pathway (modified from reference [18])

精氨酸; S: 丝氨酸)磷酸化, 从而在S127位点直接磷酸化yap。磷酸化的yap通过与14-3-3蛋白和泛素化依赖的相互作用导致其被抑制在细胞质中, 从而使yap进入细胞核受阻, 导致其转录功能受到抑制<sup>[25]</sup>。此外, lats1也能在S381位点磷酸化yap, 引起沉默的酪蛋白激酶1(casein kinase 1, ck1)连续磷酸化, 聚集泛素因子E3, 继而降解yap, 从而达到抑制肿瘤的作用<sup>[16]</sup>。

## 3 *lats1*与肿瘤的相关性

St John等<sup>[14]</sup>在实验中敲除小鼠*lats1*基因后发现, *lats1*缺失的小鼠全部自发形成非转移性卵巢基质细胞瘤, 部分(14%)形成转移性软组织肉瘤。Yabuta等<sup>[4]</sup>通过干扰*lats1*保守区域1(lats conserved domains 1, lcd1)的方法对小鼠进行*lats1*功能敲除。他们发现, *lats1*功能敲除的小鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryonic fibroblast, MEF)表现出有丝分裂缺陷、中心体过度重叠、染色体错位、多级纺锤体形成、染色体桥接、细胞分裂失败以及细胞呈锚地非依赖性生长。将敲除*lats1*的MEF细胞接种到正常裸鼠身上能诱发肿瘤, 提示*lats1*的N-端区域对于染色体稳定性和抑制肿瘤的发生是必不可少的。Hao等<sup>[26]</sup>在人正常乳腺上皮细胞系MCF10A中过表达*lats1*可降低yap诱导的上皮细胞间质化(epithelial-mesenchymal transition, emt)、软琼脂糖克隆形成、细胞迁移和锚地性生长等, 证实*lats1*能抑制肿瘤发生。Ji等<sup>[2]</sup>检测了17对胶质瘤组织和瘤旁正常组织中*lats1*的mRNA水平, 发现13例胶质瘤组织发生低

表达, *lats1*在胶质瘤组织中表达水平与肿瘤分级和KPS(Kaplan-Meier plots of overall survival)成显著负相关。低表达*lats1*的患者生存时间明显短于高表达*lats1*的患者, *lats1*表达水平可以作为一个独立的预后指标。Visser等<sup>[9]</sup>发现, *lats1*在宫颈癌HeLa细胞中表达降低, 用siRNA干扰*lats1*能够加强细胞增殖、抵抗药物诱导的细胞凋亡以及加强细胞迁移与肿瘤进展; 用人类全基因组寡核苷酸探针检测出与*lats1*相互作用的细胞增殖、凋亡、黏附、转移的相关基因, 揭示*lats1*可能参与多种信号通路途径, 如p53、ras、wnt等抑制肿瘤进展。Zhou等<sup>[10]</sup>用定量PCR和免疫组织化学方法在60例胃癌组织和癌旁组织及正常组织中发现, *lats1*在mRNA和蛋白水平从胃癌组织到正常组织呈逐渐增加的趋势, 小于50岁的患者其*lats1*水平高于50岁以上的患者, *lats1*水平在III和IV期远低于I和II期, 并且与*yap*呈负相关, 表明*lats1*与胃癌的发生、进展和转移有关, 可以成为胃癌潜在的治疗靶点。Xu等<sup>[11]</sup>发现, *lats1*在胃癌中表达较正常胃上皮和胃腺瘤低, 此差异在有淋巴结转移胃癌中更显著。我们用免疫组化和RT-PCR的方法发现, *lats1*在30例肾癌标本中有14例表达(阳性率为46.7%), 显著低于配对正常的肾脏组织(阳性率为76.7%), 并与临床病理分期和分级有关, 提示*lats1*在肾癌的发生和发展中起重要作用<sup>[27]</sup>。最近, Nishio等<sup>[12]</sup>发现, 在小鼠中敲除*mob1*后能降低*lats1*水平, 导致肿瘤的发生, 利用kDKO(keratinocyte-specific homozygous-null mutations of *mob1*)角质细胞进一步研究发现, *mob1*缺失能改变*lats1*磷酸化活性, 提示*lats1*可能与毛根鞘癌(一种皮肤癌)的发生有关。上述研究表明, *lats1*在肿瘤中缺失或表达降低。然而另有研究报道, *lats1*在肿瘤组织(宫颈癌和基底细胞样乳腺癌)中表达升高<sup>[28-29]</sup>。Siam等<sup>[30]</sup>随后解释, *lats1*抑癌基因表达升高并不一定阻碍细胞的增殖和肿瘤生长。用全基因组位点分析多种细胞系发现, *lats1*是*cux1*(cut homeobox 1)的转录靶点; 用chip扫描分析进一步确认, *cux1*能够结合到*lats1*起始启动子区; 双荧光素酶活性基因报告发现, *lats1*在*cux1*转基因小鼠乳腺肿瘤、宫颈肿瘤和脾脏肿瘤中表达升高。由此, Siam提出, 癌症与*lats1*功能缺失有关, 或与*lats1*过表达有关。

## 4 *lats1*参与肿瘤发生的可能机制

### 4.1 *lats1*诱导细胞周期阻滞

细胞周期调控是一个精细的生物学过程, 涉及

了多个基因和蛋白, 进而形成复杂的分子信号网络系统, 其中任何一个分子或信号出现异常均会导致细胞周期调控紊乱, 引起细胞失控性增殖而引发肿瘤<sup>[31]</sup>。研究发现, *lats1*在有丝分裂中与细胞周期蛋白依赖性激酶(cell division cycle 2, *cdc2*)相互作用并参与细胞周期调控<sup>[32]</sup>。Yang等<sup>[33]</sup>发现, *lats1*高表达能够抑制*cdc2*的激酶活性, 诱导G<sub>2</sub>/M停滞, 抑制宫颈癌、结直肠癌、乳腺癌、胶质瘤细胞生长。Xia等<sup>[34]</sup>将*lats1*基因嵌合到腺病毒后转染乳腺癌细胞系MCF7, 发现过表达*lats1*基因能够下调cyclin a和cyclin b蛋白的表达水平, 显著降低*cdc2*蛋白的激酶活性, 导致MCF7细胞系阻滞在G<sub>2</sub>/M期。Ji等<sup>[2]</sup>发现, 在胶质瘤细胞系U251中过表达*cdc2*, 通过下调细胞周期蛋白a1(cyclin a1, *ccna1*)使细胞周期停滞于G<sub>2</sub>期, 抑制其增殖、侵袭和转移。我们用5-氮杂-2脱氧胞苷(5-Aza-2'-deoxycytidine, 5-Aza)处理肾癌细胞系786-0, 发现5-Aza能上调*lats1*, 下调*yap*, 诱导细胞停滞在G<sub>1</sub>期<sup>[35]</sup>。Li等<sup>[36]</sup>发现, 3,3'-diindolylmethane(dim)能剂量依赖性地抑制胃癌细胞系SNU-1和SNU-484增殖, 细胞周期停滞于G<sub>1</sub>期, 其机制可能是dim通过刺激*rassf1*结合*mst1/2-lats1-mob1*复合体, 激活hippo信号通路, 上调*lats1*水平, 降低*yap*表达, 下调*cdk2*、*cdk4*、*cdk6*和cyclin d1周期蛋白水平来实现。

### 4.2 *lats1*促进细胞凋亡

细胞增殖与凋亡之间的动态平衡维持着组织器官正常大小和机体内环境的稳态, 而肿瘤的发生、发展往往与细胞凋亡受到抑制有关<sup>[37]</sup>。我们的研究发现, 5-Aza处理肾癌细胞系786-0后, *lats1*表达升高, 能明显诱导细胞凋亡, 而对正常表达*lats1*基因的HEK-293没有明显影响<sup>[35]</sup>。Xia等<sup>[39]</sup>研究发现, 过表达*lats1*基因能促进MCF7及肺癌H460细胞凋亡, 其机制可能是通过上调*bax*蛋白水平实现的。Matallanas等<sup>[38]</sup>提出, *lats1*诱导细胞凋亡的机制可能是*lats1*结合并隔绝泛素化连接酶*mdm2*, 导致p53稳定表达, 调节*mst2-rassf1a*信号通路促进凋亡。Vigneron等<sup>[39]</sup>采用过表达p53促凋亡蛋白1(apoptosis-stimulating protein of p53 1, *aspp1*)的方式发现, 细胞质中*aspp1*抑制*lats1*与*yap*的相互作用, 促进*yap*向细胞核内聚集, 下调与*bcl-2*相互作用的细胞死亡调解子(*bcl-2* interacting mediator of cell death, *bim*)蛋白, 导致凋亡减少, 促进细胞迁移, 提示*lats1*可能诱导细胞凋亡。



在蛋白酶体中泛素化而降解,从而增加yap在细胞核的聚集进而激活yap的转录功能,提出通过抑制nedd4 E3连接酶来激活 *lats1*可作为治疗肿瘤的新途径。与此观点相似的是, Yeung等<sup>[51]</sup>用过表达和 siRNA 干扰方法扫描众多 nedd4 家族 E3 连接酶,在体内和体外实验中鉴别出 wwp1 E3(WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 1)连接酶是一个新的 *lats1* 负调控因子,证实 wwp1 调节 *lats1* 降解,能够影响乳腺癌细胞的增殖,其机制是 wwp1 通过泛素化和 26S 蛋白酶体通路促进 *lats1* 降解并影响 *lats1* 稳定性。同样, Ho 等<sup>[52]</sup>通过 shRNA 方法干扰内源性 atrophin-1 相互作用蛋白 4(itchy E3 ubiquitin protein ligase/arophin 1 interacting protein 4, itch/aip4)能够提高内源性 *lats1* 蛋白的稳定性及增加 *lats1* 介导的细胞凋亡,过表达 itch 可呈剂量依赖性地抑制 *lats1* 诱导的细胞死亡。E3 泛素连接酶 itch 作为 *lats1* 的一个独特结合因子,与 *lats1* 相互作用并导致 *lats1* 降解, yap 共激活靶基因转录增强,从而增强细胞增殖、促进肿瘤发生以及上皮-间质转化。其机制可能是 *lats1* 的 PPxY 模体和 itch 的 WW 域在体内和体外发生相互作用,通过泛素化和 26S 蛋白酶体通路促进 *lats1* 降解,提示进一步研究 *lats1* 和 itch 的相互作用及功能特点将会对肿瘤的诊断、治疗以及预后有很大帮助。*lats1* 通过自身的 PPxY 模体与 WW 域蛋白相互作用抑制肿瘤细胞生长<sup>[2]</sup>,提示其他 WW 域蛋白也可能结合到 *lats1*。因此,在磷酸化条件下,表达 itch、nedd4 和 wwp1 也可能与 yap 竞争性地结合到 *lats1* 来控制 *lats1* 的抑癌作用,那么针对这些 E3 连接酶,在癌症细胞中干扰它们与 *lats1* 的相互作用来激活 *lats1* 很可能是一种治疗癌症的新方法。

#### 4.6 *lats1* 受其他因子调控

近年来,对 *lats1* 的研究已经超出了 hippo 信号通路范畴, *lats1* 除了受到 hippo 信号通路经典的激酶从调控外<sup>[18]</sup>,还受到其他因子的调控。最近, Serrano 等<sup>[53]</sup>发现,整合素连接激酶(integrin linked kinase, ilk)通过直接磷酸化作用抑制肌球蛋白磷酸酶靶亚单位 1(myosin phosphatase targeting subunit 1, mypt1),阻止 mer 去磷酸化和激活,抑制 *lats1*,促进 yap 在细胞核内聚集。在乳腺癌、前列腺癌和结肠癌细胞中抑制 ilk 能够激活 *lats1* 及抑制 yap,提示 ilk 是 *lats1* 的上游调节因子,抑制 ilk 能够增强 *lats1* 的磷酸化活性,从而抑制肿瘤的发生。Huntoon 等<sup>[54]</sup>发现,热休克蛋白 90(heat shock protein 90, Hsp90)抑制剂 17-烯丙氨基

格尔德霉素(17-allylamino-17-demethoxygeldanamyacin, 17-aag)能够抑制 *lats1*,进一步在体外实验及卵巢癌细胞中发现, *lats1* 及所在 hippo 信号通路能被 17-aag 干扰,通过降低 *lats1* 水平和 yap 磷酸化,导致 yap 和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF,一种分泌蛋白,与肿瘤的增殖、转移和血管生成有关)水平升高,提示 *lats1* 和 hippo 信号通路作为 Hsp90 新的靶点能被 Hsp90 抑制剂所干扰。Zhao 等<sup>[13]</sup>认为, *lats1* 是通过细胞骨架重排和细胞黏附而被激活,导致 yap 磷酸化而被抑制,同时发现, *lats1* 在转移性前列腺癌中被下调,提示通过 hippo 信号通路来研究细胞黏附对癌症的治疗有重要意义。Actin 蛋白动力学对许多细胞内的功能至关重要,包括细胞结构、分化、黏附和细胞运动性。核心动力学是聚合作用,这种作用能被多种 actin 结合蛋白调控,当调控异常时,细胞骨架的动力变化会引起肿瘤的转移。Visser 等<sup>[55]</sup>运用质朴分析法发现, *lats1* 是一种 actin 结合蛋白,通过与 F-actin 结合来调控聚合作用。过表达 *lats1* 能够抑制细胞黏附、迁移,提示 *lats1* 可能是通过直接调节细胞骨架蛋白抑制肿瘤的。

## 5 总结与展望

Hippo 信号通路由一组高度保守的核心蛋白激酶组成,关键因子 *lats1* 受到上游调节因子或其他因子的调控,通过磷酸化 yap,抑制 yap 从细胞质向细胞核转运从而抑制其转录功能。*lats1* 表达异常会导致肿瘤发生,其机制可能是 *lats1* 发生突变、loh、启动子区高度甲基化、泛素化以及受其他因子调控等。但是, *lats1* 在 hippo 信号通路中起核心因子作用仍未得到合理的解释:(1) *lats1* 在某些特定细胞系中对 yap 的调控不是必需的,但机制尚不清楚<sup>[56]</sup>;(2) *lats1* 可以不通过经典的磷酸化 yap 方式,而可能与其他信号通路,如 p53、ras、wnt 等信号通路的靶基因产生作用来调控机体的大小以及肿瘤的发生、进展和转移<sup>[9,56]</sup>;(3) *lats1* 及 hippo 信号通路在肿瘤中是如何受到其他因子调控的<sup>[18]</sup>?(4) *lats1* 在肿瘤中是如何被调控的<sup>[51,57]</sup>?(5)为什么 *lats1* 在某些肿瘤组织,如基底细胞样乳腺癌中表达升高?因此,深入研究 *lats1* 在肿瘤中的调控机制,将为肿瘤的诊疗提供新的思路和靶点。

## 参考文献 (References)

- Justice RW, Zilian O, Woods DF, Noll M, Bryant PJ. The *Drosophila*

- phila* tumor suppressor gene warts encodes a homolog of human myotonic dystrophy kinase and is required for the control of cell shape and proliferation. *Genes Dev* 1995; 9(5): 534-46.
- 2 Ji T, Liu D, Shao W, Yang W, Wu H, Bian X. Decreased expression of *Lats1* is correlated with the progression and prognosis of glioma. *J Exp Clin Cancer Res* 2012; 31: 67.
- 3 Salah Z, Aqeilan RI. WW domain interactions regulate the Hippo tumor suppressor pathway. *Cell Death Dis* 2011; 2: e172.
- 4 Yabuta N, Mukai S, Okamoto A, Okuzaki D, Suzuki H, Torigata K, et al. N-terminal truncation of *Lats1* causes abnormal cell growth control and chromosomal instability. *J Cell Sci* 2013; 126(Pt 2): 508-20.
- 5 Jiang Z, Li X, Hu J, Zhou W, Jiang Y, Li G, et al. Promoter hypermethylation-mediated down-regulation of *Lats1* and *Lats2* in human astrocytoma. *Neurosci Res* 2006; 56(4): 450-8.
- 6 Takahashi Y, Miyoshi Y, Takahata C, Irahara N, Taguchi T, Tamaki Y, et al. Down-regulation of *Lats1* and *Lats2* mRNA expression by promoter hypermethylation and its association with biologically aggressive phenotype in human breast cancers. *Clin Cancer Res* 2005; 11(4): 1380-5.
- 7 Steinmann K, Sandner A, Schagdarsurengin U, Dammann RH. Frequent promoter hypermethylation of tumor-related genes in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2009; 22(6): 1519-26.
- 8 Wierzbicki PM, Adrych K, Kartanowicz D, Stanislawowski M, Kowalczyk A, Godlewski J, et al. Underexpression of *Lats1* TSG in colorectal cancer is associated with promoter hypermethylation. *World J Gastroenterol* 2013; 19(27): 4363-73.
- 9 Visser S, Yang X. Identification of LATS transcriptional targets in HeLa cells using whole human genome oligonucleotide microarray. *Gene* 2010; 449(1/2): 22-9.
- 10 Zhou GX, Li XY, Zhang Q, Zhao K, Zhang CP, Xue CH, et al. Effects of the hippo signaling pathway in human gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(9): 5199-205.
- 11 Xu ZP, Zhu JS, Zhang Q, Wang XY. A breakdown of the Hippo pathway in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2011; 58(110/111): 1611-7.
- 12 Nishio M, Hamada K, Kawahara K, Sasaki M, Noguchi F, Chiba S, et al. Cancer susceptibility and embryonic lethality in *Mob1a/1b* double-mutant mice. *J Clin Invest* 2012; 122(12): 4505-18.
- 13 Zhao B, Li L, Wang L, Wang CY, Yu J, Guan KL. Cell detachment activates the Hippo pathway via cytoskeleton reorganization to induce anoikis. *Genes Dev* 2012; 26(1): 54-68.
- 14 St John MA, Tao W, Fei X, Fukumoto R, Carcangiu ML, Brownstein DG, et al. Mice deficient of *Lats1* develop soft-tissue sarcomas, ovarian tumours and pituitary dysfunction. *Nat Genet* 1999; 21(2): 182-6.
- 15 Zhao B, Lei QY, Guan KL. The Hippo-Yap pathway: New connections between regulation of organ size and cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2008; 20(6): 638-46.
- 16 Grusche FA, Richardson HE, Harvey KF. Upstream regulation of the hippo size control pathway. *Curr Biol* 2010; 20(13): R574-82.
- 17 Hergovich A. Mammalian Hippo signalling: A kinase network regulated by protein-protein interactions. *Biochem Soc Trans* 2012; 40(1): 124-8.
- 18 Fa-Xing Yu, Kun-Liang Guan. The Hippo pathway: Regulators and regulations. *Genes Dev* 2013; 27(4): 355-71.
- 19 Zhao B, Li L, Lei Q, Guan KL. The Hippo-Yap pathway in organ size control and tumorigenesis: An updated version. *Genes Dev* 2010; 24(9): 862-74.
- 20 Schlegelmilch K, Mohseni M, Kirak O, Pruszk J, Rodriguez JR, Zhou D, et al. *Yap1* acts downstream of  $\alpha$ -catenin to control epidermal proliferation. *Cell* 2011; 144(5): 782-95.
- 21 Chen L, Chan SW, Zhang XQ, Walsh M, Lim CJ, Hong W, et al. Structural basis of *Yap* recognition by TEAD4 in the Hippo pathway. *Genes Dev* 2010; 24(3): 290-300.
- 22 Wang Y, Dong Q, Zhang Q, Li Z, Wang E, Qiu X. Over-expression of yes-associated protein contributes to progression and poor prognosis of non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci* 2010; 101(5): 1279-85.
- 23 Avruch J, Zhou D, Bardeesy N. *Yap* oncogene over-expression supercharges colon cancer proliferation. *Cell Cycle* 2012; 11(6): 1090-6.
- 24 Wang X, Su L, Ou Q. Yes-associated protein promotes tumor development in luminal epithelial derived breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48(8): 1227-34.
- 25 Zhao B, Wei X, Li W, Udan RS, Yang Q, Kim J, et al. Inactivation of *Yap* oncoprotein by the Hippo pathway is involved in cell contact inhibition and tissue growth control. *Genes Dev* 2007; 21(21): 2747-61.
- 26 Hao Y, Chun A, Cheung K, Rashidi B, Yang X. Tumor suppressor *Lats1* is a negative regulator of oncogene *Yap*. *J Biol Chem* 2008; 283(9): 5496-509.
- 27 赵修民, 王德林, 马强. Yes-相关蛋白和大肿瘤抑制基因1在肾透明细胞癌中的表达及意义. *中华泌尿外科杂志* (Zhao Xiumin, Wang Delin, Ma Qiang. Expression and significance of Yes-associated protein and large tumor suppressor gene 1 in renal clear cell carcinoma. *Chinese Journal of Urology*) 2012; 3: 175-9.
- 28 Richardson AL, Wang ZC, de Nicolo A, Lu X, Brown M, Miron A, et al. X chromosomal abnormalities in basal like human breast cancer. *Cancer Cell* 2006; 9(2): 121-32.
- 29 Pyeon D, Newton MA, Lambert PF, Den Boon JA, Sengupta S, Marsit CJ, et al. Fundamental differences in cell cycle deregulation in human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative head/neck and cervical cancers. *Cancer Res* 2007; 67(10): 4605-19.
- 30 Siam R, Harada R, Cadieux C, Battat R, Vadnais C, Nepveu A. Transcriptional activation of the *Lats1* tumor suppressor gene in tumors of CUX1 transgenic mice. *Mol Cancer* 2009; 8: 60.
- 31 詹启敏, 陈杰. 细胞周期与肿瘤转化医学. *中国肿瘤临床* (Zhan Qimin, Chen Jie. Cell cycle and tumor translational medicine. *Chinese Journal of Clinical Oncology*) 2014; (1): 1-7.
- 32 Tao W, Zhang S, Turenchalk GS, Stewart RA, St John MA, Chen W, et al. Human homologue of the *Drosophila melanogaster* *lats* tumour suppressor modulates CDC2 activity. *Nat Genet* 1999; 21(2): 177-81.
- 33 Yang X, Li DM, Chen W, Xu T. Human homologue of *Drosophila* *lats*, *Lats1*, negatively regulate growth by inducing G<sub>2</sub>/M arrest or apoptosis. *Oncogene* 2001; 20(45): 6516-23.
- 34 Xia H, Qi H, Li Y, Pei J, Barton J, Blackstad M, et al. *Lats1* tumor suppressor regulates G<sub>2</sub>/M transition and apoptosis. *Oncogene* 2002; (21): 1233-41.
- 35 陈柯宏, 李兴森, 何江, 黄飏, 曹建佳, 王德林, 等. *Lats1*基因去甲基化对人肾癌细胞生物学功能及其Hippo-Yap信号通路的影响. *第三军医大学学报* (Chen Kehong, Li Xingsen, He

- Jiang, Huang Biao, Cao Jianjia, Wang Delin, *et al.* Effects of LATS1 gene demethylation on biological function and Hippo-YAP signaling pathway in human renal cell carcinoma cell line. *Journal of Third Military Medical University* 2014; (12): 1249-54.
- 36 Li XJ, Park ES, Park MH, Kim SM. 3,3'-Diindolylmethane suppresses the growth of gastric cancer cells via activation of the Hippo signaling pathway. *Oncol Rep* 2013; 30(5): 2419-26.
- 37 Valis K, Prochazka L, Boura E, Chladova J, Obsil T, Rohlena J, *et al.* Hippo/Mst1 stimulates transcription of the proapoptotic mediator NOXA in a FoxO1-dependent manner. *Cancer Res* 2011; 71(3): 946-54.
- 38 Matallanas D, Romano D, Al-Mulla, O'Neill E, Al-Ali W, Crespo P, *et al.* Mutant K-Ras activation of the proapoptotic MST2 pathway is antagonized by wild-type K-Ras. *Mol Cell* 2011; (44): 893-906.
- 39 Vigneron AM, Ludwig RL, Vousden KH. Cytoplasmic ASPP1 inhibits apoptosis through the control of *Yap*. *Genes Dev* 2010; 24(21): 2430-9.
- 40 Yu T, Bachman J, Lai ZC. Evidence for a tumor suppressor role for the large tumor suppressor genes *Lats1* and *Lats2* in human cancer. *Genetics* 2013; 195(3): 1193-6.
- 41 Hisaoka M, Tanaka A, Hashimoto H. Molecular alterations of h-warts/*Lats1* tumor suppressor in human soft tissue sarcoma. *Lab Invest* 2002; 82(10): 1427-35.
- 42 Morinaga N, Shitara Y, Yanagita Y, Koida T, Kimura M, Asao T, *et al.* Molecular analysis of the h-warts/*Lats1* gene in human breast cancer. *Int J Oncol* 2000; 17: 1125-9.
- 43 Rutherford S, Yu Y, Rumpel CA, Frierson HF Jr, Moskaluk CA. Chromosome 6 deletion and candidate tumor suppressor genes in adenoid cystic carcinoma. *Cancer Lett* 2006; 236(2): 309-17.
- 44 Noviello C, Courjal F, Theillet C. Loss of heterozygosity on the long arm of chromosome 6 in breast cancer: Possibly four regions of deletion. *Clin Cancer Res* 1996; 2(9): 1601-6.
- 45 Lee EY, To H, Shew JY, Bookstein R, Scully P, Lee WH. Inactivation of the retinoblastoma susceptibility gene in human breast cancers. *Science* 1988; 241(4862): 218-21.
- 46 Ricketts CJ, Morris MR, Gentle D, Brown M, Wake N, Woodward ER, *et al.* Genome-wide CpG island methylation analysis implicates novel genes in the pathogenesis of renal cell carcinoma. *Epigenetics* 2012; 7(3): 278-90.
- 47 Watt F, Molloy PL. Cytosine methylator prevents binding to DNA of a HeLa cell transcription factor required for optimal expression of the adenovirus major late promoter. *Genes Dev* 1988; 2(9): 1136-43.
- 48 Zhu WG, Srinivasan K, Dai Z, Duan W, Druhan LJ, Ding H, *et al.* Methylator of adjacent CpG sites affects Sp1/Sp3 binding and activity in the p21(Cip1) promoter. *Mol Cell Biol* 2003; 23(12): 4056-65.
- 49 Seidel C, Schagdarsurengin U, Blmke K, Würfl P, Pfeifer GP, Hauptmann S, *et al.* Frequent hypermethylation of MST1 and MST2 in soft tissue sarcoma. *Mol Carcinog* 2007; 46(10): 865-71.
- 50 Salah Z, Cohen S, Itzhaki E, Aqeilan RI. NEDD4 E3 ligase inhibits the activity of the Hippo pathway by targeting *Lats1* for degradation. *Cell Cycle* 2013; 12(24): 3817-23.
- 51 Yeung B, Ho KC, Yang X. WWP1 E3 ligase targets *Lats1* for ubiquitin-mediated degradation in breast cancer cells. *PLoS One* 2013; 8(4): e61027.
- 52 Ho KC, Zhou Z, She YM, Chun A, Cyr TD, Yang X. Itch E3 ubiquitin ligase regulates large tumor suppressor 1 stability. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(12): 4870-5.
- 53 Serrano I, McDonald PC, Lock F, Muller WJ, Dedhar S. Inactivation of the Hippo tumour suppressor pathway by integrin-linked kinase. *Nat Commun* 2013; 4: 2976.
- 54 Huntoon CJ, Nye MD, Geng L, Peterson KL, Flatten KS, Haluska P, *et al.* Heat shock protein 90 inhibition depletes *Lats1* and *Lats2*, two regulators of the mammalian hippo tumor suppressor pathway. *Cancer Res* 2010; 70(21): 8642-50.
- 55 Visser-Grieve S, Zhou Z, She YM, Huang H, Cyr TD, Xu T, *et al.* *Lats1* tumor suppressor is a novel actin-binding protein and negative regulator of actin polymerization. *Cell Res* 2011; 21(10): 1513-6.
- 56 Hergovich A. Regulation and functions of mammalian LATS/NDR kinases: Looking beyond canonical Hippo signalling. *Cell Biosci* 2013; 28: 3(1): 32.
- 57 Harvey KF, Zhang X, Thomas DM. The Hippo pathway and human cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13(4): 246-57.