

# 蛋白激酶 Mst1/2 与人类肿瘤

林晓燕, 崔嵘嵘, 蔡丰丰

同济大学附属杨浦医院乳腺外科, 上海 200000

关键词: 蛋白激酶 1/2; 凋亡; 信号通路; 肿瘤

中图分类号: R393 R730 文献标识码: A 文章编号: 1674-4152(2016)12-2104-04

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.12.041

蛋白激酶(mammalian sterile20-like kinase, Mst)是体内普遍表达的一种丝/苏氨酸蛋白激酶,属于人丝/苏氨酸激酶的哺乳动物 STE20 样激酶。首先在酵母中被鉴定,随后发现其参与大量不同的细胞功能的调节。在果蝇模型中,经证实 Hippo-Lats-Yorkie 信号通路参与细胞过度生长以及肿瘤的发生。在哺乳动物中与 Hippo 类似的是 Mst1。通过 Hippo 信号通路, Mst1 的缺失导致细胞过度增殖和肿瘤形成。本文主要就 Mst1/2 的生理功能、参与凋亡信号通路及其在人类肿瘤预后预测的临床研究等方面进行综述。

## 1 Mst1/2 的结构及生理功能

1992 年 STE-20 蛋白激酶(STE20)首次在酵母中被鉴定为涉及信息素信号的关键分子,随后发现其参与大量不同的细胞功能的调节,1995 年 creasy 等鉴定出与酵母激酶 SPS1 和 STE20 在其整个激酶域上具有相当大同源性的哺乳动物 STE20 样激酶 Mst1。Mst1 作为原型,另外还有 3 个旁系同源物(Mst2、Mst3、Mst4)。其中 Mst1 和 Mst2 均属于 GCK II 亚家族,是涉及细胞生长和凋亡的 2 个上游激酶。GCK II 家族主要在应激诱导的细胞凋亡信号通路中发挥重要作用。Mst1 和 Mst2 具有 N-末端催化结构域和 C-端调控区,同时还包含了核输出和核定位信号以及抑制和二聚体

化功能,其催化结构域有 94% 的氨基酸序列相似,整体上分享 78% 氨基酸共同序列。Mst1 在体内普遍表达,而 Mst2 在成人肾脏、骨骼肌肉和胎盘组织表达水平较高,在成人心、肺、肝和脑组织中表达水平非常低。通过磷酸化进行翻译后修饰在调节 Mst1 功能方面可能发挥重要的作用。在 Mst1 结构中已经鉴定多个磷酸化位点(推测在苏氨酸残基),被证明对 Mst1 活性起负反馈或正调节作用<sup>[1]</sup>。

Hippo 信号途径最早是在果蝇中被发现,通过促进细胞凋亡和细胞周期停滞来限制组织的大小,携带 Hippo 突变的果蝇,其成熟结构会发生严重的过度生长。Mst1/2 作为 Hippo 类似物,果蝇中 Hippo 信号通路同样适用于人类 Mst 的功能。在果蝇中的一些有价值的研究定义了 Hippo/Warts/Yorkie 信号途径(对应于人类 Mst/Lats/Yap 信号途径),Hippo-Lats-Yorkie 功能异常将导致细胞过度增殖诱发肿瘤<sup>[2]</sup>,同时也证明 Hippo 信号途径的一些组分是肿瘤抑制蛋白。比如, Hippo、Warts 或 Mats 的表达缺失(分别对应于人类 Mst1/2、Lats1/2 和 MOB1)会导致在果蝇中组织过度生长不受控制<sup>[3]</sup>。更重要的是,上述 Hippo、Warts 或 Mats 的表达缺失能分别被人类 Mst2、Lats1 和 MOB1 代偿其功能。转基因小鼠的研究也证实 Mst1/2 或 Lats1 的缺失将导致癌症的发生<sup>[4-7]</sup>。

## 2 Mst1/2 与细胞凋亡

Mst1 由非生理的压力如高温热休克和高浓度的亚砷酸钠或星形孢菌素(来自链霉菌的蛋白激酶 C 抑

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研项目(2013-4298);教育部留学回国人员科研启动基金资助项目(2015311)

通信作者:蔡丰丰, E-mail: caifengfeng2013@163.com

[16] Balaji S, Watson CL, Ranjan R, et al. Chemokine Involvement in Fetal and Adult Wound Healing[J]. *Adv Wound Care*, 2015, 4(11): 660-672.

[17] Schmidt BA, Horsley V. Intra dermal adipocytes mediate fibroblast recruitment during skin wound healing [J]. *Development*, 2013, 140(7): 1517-1527.

[18] Rempel P, Greco V. Stem cell dynamics in the hair follicle niche [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2013, 25-26(1): 34-42.

[19] Mascré G, Dekoninck S, Drogat B, et al. Distinct contribution of stem and progenitor cells to epidermal maintenance [J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 257-262.

[20] Page ME, Lombard P, Ng F, et al. The epidermis comprises autonomous compartments maintained by distinct stem cell populations[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 13(4): 471-82.

[21] Myung PS, Takeo M, Ito M, et al. Epithelial Wnt ligand secretion is required for adult hair follicle growth and regeneration [J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(1): 31-41.

[22] Lim X, Nusse R. Wnt signaling in skin development, homeostasis, and disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(2): DOI: 10.1101/cshperspect.a008029.

[23] Lin HT, Otsu M, Nakauchi H. Stem cell therapy: an exercise in patience and prudence [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2013, 368(1609): DOI: 10.1098/rstb.2011.0334.

[24] Ghadially R. 25 years of epidermal stem cell research [J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(3 Pt 2): 797-810.

[25] Doupe DP, Jones PH. Interfollicular Epidermal Homeostasis: A Response to Ghadially, '25 Years of Epidermal Stem Cell Research' [J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(8): 2096-2097.

(本文编辑:谢飞凤)

收稿日期:2016-04-28

制剂)、冈田酸<sup>[8]</sup>等所激活。激活的 Mst1 从 C 末端自抑制片段释放一大小约 36 kDa(或 34 kDa)的片段,实际上是一种氨基末端,由含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteinyI aspartate specific proteinase, caspase)介导的裂解产物即 Mst1,该裂解产物 10 倍于原激酶活性,然后引发核易位,Mst1 从细胞质到细胞核之间穿梭,在细胞凋亡过程的染色质凝聚中发挥关键作用,促进由相关底物如组蛋白 2B(histone 2B, H2B)磷酸化诱导的凋亡。

但是蛋白酶裂解不是 Mst 激活的唯一机制,还可以由其他的凋亡或应激刺激物激活,包括紫外线辐射、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、视黄酸、55 $^{\circ}$ 下热休克、过氧化氢、活性氧以及各种抗癌药物等。当由这些刺激物激活时,Mst 在多个位点发生自身磷酸化,包括在关键的苏氨酸残基的活化环,它有可能发挥激活该酶的关键作用。

Mst1 和 Mst2 在体内和体外是 caspase-3 的直接底物,在细胞凋亡中是在 caspase 活化的上游和下游都起作用。Mst1 的活化在某些类型的细胞凋亡事件中诱导激活 JNK 和 p38。Mst1 过度表达在各种细胞中也可以启动由 P53 和 JNK 活化诱导的凋亡<sup>[9]</sup>。在凋亡过程中通过直接磷酸化组蛋白 H2B 触发染色质凝聚和 DNA 断裂,从而引发整个细胞死亡程序。

Mst1 在 K-ras 基因转化细胞以及与果蝇同源性 Hippo 信号途径磷酸化肿瘤抑制蛋白 Salvador 引起凋亡过程中是一个重要的介导者,并参与 cyclin E 和细胞凋亡抑制剂 DIAP1 表达的调控。同样,人类同源 Salvador(hSav)可以绑定并被 Mst1 和 2 磷酸化。此外,Mst2 通过络合 hSav、RASSF1A、Nore1 和 Lats1 参与 Lats 肿瘤抑制途径,导致 Lats1 磷酸化以及凋亡基因的转录<sup>[10]</sup>。

Mst1 可以磷酸化 FoxO 转录因子的保守区域,干扰 FoxO3 和 14-3-3 蛋白的相互作用,FoxO3 从而可以自由转位到细胞核,并在那里激活一系列促凋亡基因从而诱导凋亡<sup>[11-12]</sup>。

在 PI3K 组成型的 p110- $\alpha$  亚基活跃的转基因小鼠中,Mst1 表达升高并可被 PI3K 特异性抑制剂 LY294002 所阻断。PI3K/Akt 抑制 Mst1 介导的促凋亡信号途径可能是通过苏氨酸 120 磷酸化。Mst1 和 Mst2 可能是 PI3K/Akt 的一个重要分支通路,Mst1 及其活性裂解形式都与 Akt 发生相互作用,并且是 Akt 的直接抑制剂。通过苏氨酸 120 磷酸化,PI3K/Akt 抑制 Mst1 介导的促凋亡信号途径<sup>[13]</sup>。

### 3 Mst1/2 激酶功能的调节

近年来几项独立研究主要针对 Mst1/2 以及 Hippo 通路上下游核心组件的蛋白间相互作用(protein-protein interaction, PPI)展开,取得了令人振奋的结果。其中 2 项研究<sup>[14-15]</sup>采取了蛋白质组学方法分别发现了很多新的独立蛋白成分以及它们之间多达数百个的蛋白

间相互作用,形成蛋白间相互作用的网络(protein-protein interaction network, PPIN),扩展了现有的对 Hippo 通路的认识,Couzens AL 等<sup>[16]</sup>的研究则通过冈田酸抑制或不抑制丝氨酸/苏氨酸磷酸酶的方法发现了 749 个蛋白间相互作用,其中 599 个是以往从未发现的。同时该研究还发现抑制磷酸酶后,与 MOB1A 和 MOB1B 发生相互作用的蛋白发生了暂时性但明显的变化,可促进它们与上游 Hippo 途径蛋白质如 Mst1 和 Mst2 的相互作用。该研究结果表明,通过磷酸化的变化可以调节 Hippo 信号途径中激酶和磷酸酶之间的相互作用,从而提供了调控该途径一个假定的机制。

Mst1/2 包含其他 Mst 家族成员并没有的 1 个 C 末端结构域,此结构域同样可以在调节 Mst1 和 Mst2 活性的 2 个因子 Salvador/WW45 和 RASSF1A 中发现,所以被称为 Salvador-RASSF1A-Hippo/Mst 途径的 SARAH 域,研究认为 Mst1/2 的 SARAH 域对于 Mst1 和 Mst2 自身磷酸化的活性是必需的,在 Mst1/2 蛋白和肿瘤抑制蛋白 RASSF1A 的相互作用中起到关键的作用,并且在 Mst1/2 与 scaffolding 蛋白 Salvador/WW45 的相互作用中也是必需的。Mst1/2 与 RASSF1A 之间通过其 SARAH 域产生相互作用以调节 Lats/NDR 激酶的活性。RASSF1A 可能通过 SARAH 结构域增强 Msts 的活性,从而促进凋亡。Mst1/2 与 Salvador/WW45 通过 SARAH 域的相互作用在上皮细胞的终末分化中是必不可少的。RASSF1A 和 Salvador 也可以形成复合物,该复合物在功能上独立于它们与 Mst1/2 的相互作用。

然而另一方面,RASSF1A 和 Salvador 也可以独立于 Mst1/2 即不需要 SARAH 域依赖的信号参与,也就是说,在某些方面 Mst1/2 激酶可以完全不依赖 SARAH 域而发挥其功能。

### 4 Mst1/2 在肿瘤的发生、发展中的作用

蛋白激酶 Mst1 介导的是一条高度保守并且在体内发挥重要作用的抑制细胞过度增殖的通路,而细胞的增殖失控在肿瘤的发生、发展中发挥着重要的作用。因此,Mst1 在肿瘤的发生过程中可能发挥重要的作用。

许多转化细胞系中 Mst1 或 Mst2 过表达诱导细胞凋亡,与各种凋亡刺激条件下自身活化有关。通过 Hippo 途径,Mst1 的缺失导致细胞过度增殖和肿瘤形成。

约 50% 的人类肝细胞癌中显示 Yap(yes-associated protein, Yap)异常高表达和核定位,其中的很小一部分是由于 Yap 基因扩增。人类胆管癌衍生的细胞株表现出广泛的细胞凋亡,随之而来的是 shRNA 诱导 Yap 的缺失,在小鼠和人类的肝肿瘤中混合型肝癌/胆管癌形态中表现为细胞核中大幅增加的 Yap。因此

Yap 在所有的肝癌亚型中很可能是一个重要的原癌基因。

Mst1 和 Mst2 的缺失将导致 Yap1 Ser127 抑制剂缺失,诱发细胞过度生长导致肝细胞癌的发生,若重新表达 Mst1/2,将促进 Yap1 Ser127 位点磷酸化,抑制它们的促癌功能,这是抑制人类肝细胞癌发生的重要调控机制<sup>[17]</sup>。

Mst1 激酶的活性可以通过核易位上调,在大肠癌中的研究表明,胞质 Mst1 缺失与肿瘤分期较高的 T 和 N 分期及脉管浸润、较差的预后有关。细胞质 Mst1 缺失是独立的预后因素<sup>[18]</sup>。

研究发现,在乳腺癌 MCF-7 细胞株中上调表达 Mst1,不仅可以抑制细胞增殖,还可以促进细胞凋亡。有关乳腺癌临床长期随访和生存资料的研究也发现 Mst1 与乳腺癌患者总生存和预后相关<sup>[19]</sup>。

在淋巴瘤和白血病患者中的研究表明 Mst1 表达减少,这也意味着 Mst1 的丢失在血液系统肿瘤形成过程中起作用<sup>[20]</sup>。

多个肿瘤相关信号网络如 WNT、转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor $\beta$ , TGF $\beta$ )、Hedgehog (HH) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 途径都与 Hippo 信号通路发生相互作用,这些途径在不同的人类癌症中经常发生突变<sup>[21-23]</sup>。在人类癌症中 Mst1/2、Lats1/2 和 Sav1 的突变非常少见,然而某些类型的癌症表现有高甲基化引起的启动子沉默,表明这些基因可能被非突变机制所灭活。所以研究者认为 Mst1/2 激酶本身的表达水平并不一定直接与预后相关,在癌症等疾病中其激酶的活性和位置可能比其表达水平在调节细胞行为方面更为关键。

## 5 针对 Mst1/2 及其信号通路的抗肿瘤治疗

针对 Mst1/2 及 Hippo 信号通路可作为抗癌治疗策略中的一条途径,但也提出了很大的挑战,包括针对该通路药理作用成分的鉴定,因为只有癌症在功能上依赖于所针对的该通路上的靶点,才能保证治疗策略的成功。

小分子治疗最佳的靶点通常是激酶类。然而,与目前大多数把致癌激酶作为靶点[如以药物抑制活性的等位基因表皮生长因子受体 (EGFR)、细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (CDK4) 或 BRAF] 不同, Hippo 通路上绝大多数的激酶是肿瘤抑制基因。这意味着,传统的设计小分子激酶抑制剂的方法不可行。恢复肿瘤抑制蛋白激酶的功能,实际是恢复其丧失的功能,是一项更具挑战性的任务。在肝癌、胰腺癌方面已有一些针对 Hippo-YAP 途径的靶向小分子药物的研究取得进展<sup>[17]</sup>。

YAP 和 TAZ 是 Hippo 信号通路上重要的癌基因蛋白和最终的共同通路,可能是最有吸引力的治疗靶点<sup>[24-25]</sup>。针对 YAP 抑制剂在小鼠中的遗传研究表明, YAP 半合子能够显著抑制肿瘤形成, Mst1、Mst2 缺失

的肠癌可以被 YAP 基因半合子所抑制。这些研究表明, YAP 基因可能不需要完全抑制就可取得治疗有效性。

整合素连接激酶 (integrin-linked kinase, ILK) 通过磷酸化抑制 MYPT1-PP1 在抑制 Hippo 通路中起重要的作用,在乳腺癌、前列腺癌和大肠癌细胞体外研究结果表明,抑制 ILK 导致在 Hippo 通路核心组件 MST1 和 Lats1 激活同时伴随 YAP/TAZ 转录共激活因子和 TEAD 介导转录的失活。在乳腺肿瘤中 ILK 基因的缺失抑制了 ErbB2 驱动的 Yap/TAZ 激活,该药理机制表现在抑制 YAP 活化和抑制体内肿瘤的生长,从而可作为肿瘤治疗靶点<sup>[26]</sup>。

## 6 展望

凋亡调控失常在恶性肿瘤的发生发展、增殖转移过程中是十分重要的,近年来的研究发现,凋亡相关基因如 P53、Bcl-2、c-myc、caspase 等是一类具有应用前景的潜在肿瘤预后标记物,随着 Mst1/2 及其上下游因子在细胞凋亡和肿瘤抑制方面研究的深入,将有助于相关肿瘤预后预测以及寻找潜在治疗靶点的研究和临床应用。

## 参考文献

- [1] Rawat SJ, Chernoff J. Regulation of mammalian Ste20 (Mst) kinases [J]. Trends Biochem Sci, 2015, 40(3):149-156.
- [2] Funiu Qin, Jing Tian, Dawang Zhou, et al. Mst1 and Mst2 kinases: regulations and diseases [J]. Cell Biosci, 2013, 3(1):31-39.
- [3] Joseph Avruch, Dawang Zhou, Julien Fitamant, et al. Protein Kinases of the Hippo Pathway: Regulation and Substrates [J]. Semin Cell Dev Biol, 2012, 23(7):770-784.
- [4] Thompson BJ, Sahai E. MST kinases in development and disease [J]. J Cell Biol, 2015, 210(6):871-882.
- [5] Hoa L, Kulaberoglu Y, Gundogdu R, et al. The characterisation of LATS2 kinase regulation in Hippo-YAP signalling [J]. Cell Signal, 2016, 28(5):488-497.
- [6] Ashraf A, Pervaiz S. Hippo circuitry and the redox modulation of hippo components in cancer cell fate decisions [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2015, 69:20-28.
- [7] Meng Z, Moroishi T, Mottier-Pavie V, et al. MAP4K family kinases act in parallel to MST1/2 to activate LATS1/2 in the Hippo pathway [J]. Nat Commun, 2015, 6:8357-8369.
- [8] Yutaka Hata, Shikshya Timalina, Sainawaer Maimaiti. Okadaic Acid: A Tool to Study the Hippo Pathway [J]. Mar Drugs, 2013, 11(3):896-902.
- [9] Ohsawa S, Sato Y, Enomoto M, et al. Mitochondrial defect drives non-autonomous tumour progression through Hippo signalling in Drosophila [J]. Nature, 2012, 490(7421):547-551.
- [10] Hwang E, Cheong HK, Ul Mushtaq A, et al. Structural basis of the heterodimerization of the MST and RASSF SARAH domains in the Hippo signalling pathway [J]. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2014, 70(Pt 7):1944-1953.
- [11] Liu W, Wu J, Xiao L, et al. Regulation of neuronal cell death by c-Abl-Hippo/MST2 signaling pathway [J]. PloS One, 2012, 7(5):e36562.

科医学临-住研究生进行再次评价。结果发现通过培训,培训前后的教学能力得到显著上升( $P = 0.01$ )。其中教学态度和教学内容的评分在培训前后无明显差异;而带教方法( $P = 0.01$ )和全科理念( $P = 0.02$ )有了明显的进步。

全科医学临-住研究生的培养与其他学科的临-住研究生有一定的区别。临床基地和社区基地的师资培训应该实行按需培养。临床基地的师资应该加强全科理论的培训,积极深入社区了解全科医学的运行模式。社区基地的师资则应该加强在临床技能和教学技巧、教学方法等方面的学习以提高带教水平。

目前,随着全科医师培训的日益开展,师资的培养受到极大的重视。上海市已经开始实施临床基地和社区基地的合作共建,提倡按需培训,全面提高师资力量<sup>[15]</sup>。一方面,要求临床基地的师资深入社区;另一方面,临床基地也要负责和监督社区基地师资的技能和带教能力的培训。但是随着人才培养的更深入,全科医学临-住项目研究生培养模式的逐步建立和完善,如何更好地进行师资按需培训,改善全科临床基地与社区基地师资的自身不足,提高全科医学临-住研究生在临床科研能力方面的培养,已成为全科医师规范化培训中所面临的挑战。

参考文献

[1] 尹朝霞. 浅谈英国全科医学生培养[J]. 继续医学教育, 2015, 29(11):46-47.

[2] 罗杰伟. 全科医师培养现状与对策分析[J]. 基础医学教育, 2014, 16(4):306-308.

[3] 孟笑梅, 潘新艳. 网络环境下数字化学习资源与全科医生培养

[J]. 河北医学, 2013, 19(8):1277-1280.

[4] 刘志华, 钟晓红. 全科转岗培训中“双导师制”模式的探索[J]. 海南医学, 2012, 23(11):114.

[5] 马晓静, 黄菊, 代涛. 全科医师教育培养的国家经验与启示[J]. 中国初级卫生保健, 2015, 29(6):19-21, 24.

[6] 国务院. 国务院关于建立全科医师制度的指导意见[J]. 中华全科医师杂志, 2011, 10(9):609-612.

[7] 曹春花, 邹德荣. 科研型研究生与“临住项目”研究生培养模式的差异浅析[J]. 中国高等医学教育, 2015(12):120-121.

[8] 沈欢瑜, 欧伟麟, 郑婵娟, 等. 全科医学“5+3”规范化培训与专业学位研究生教育并轨的SWOT分析[J]. 中国卫生事业管理, 2015, 32(12):940-941.

[9] 江孙芳, 杨华, 寿涓, 等. 上海市全科医师规范化培训临床教学基地师资评估标准的建立[J]. 中华全科医师杂志, 2015, 14(8):587-593.

[10] 李虹, 张海英, 左延莉, 等. 广西医科大学全科医学教学基地师资培养的思考与建议[J]. 中国高等医学教育, 2012(8):5-6.

[11] 杨秉辉, 祝增珠, 潘志刚. 浅议大学附属医院应建全科医学科[J]. 中华全科医师杂志, 2015, 14(4):241-242.

[12] 钟梦, 范珍贤, 刘智昱, 等. 湖南省2012届全科医生转岗培训学员状况及培训效果调查分析[J]. 医学临床研究, 2014, 31(5):840-843.

[13] 刘瑶, 张向杰, 周敬, 等. 上海市全科医生规范化培训社区教学基地师资准入标准自评问卷调查[J]. 中华全科医师, 2015, 14(7):521-526.

[14] 于先清. 基于“360度反馈评价”的安徽省全科医师岗位培训效果评估[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(1):130-132.

[15] 施丹丹, 周蓉, 沈福来, 等. 上海市全科住院医师规范化培训临床与社区基地协同共建探索[J]. 中华医院管理, 2015, 31(12):897-899.

( 本文编辑:季群) 收稿日期:2016-01-20

(上接第2106页)

[12] Sanphui P, Biswas SC. FoxO3a is activated and executes neuron death via Bim in response to beta-amyloid[J]. Cell Death Dis, 2013, 4:e625. doi:10.1038/cddis.2013.148.

[13] Collak FK, Yagiz K, Luthringer DJ, et al. Threonine-120 phosphorylation regulated by phosphoinositide-3-kinase/Akt and mammalian target of rapamycin pathway signaling limits the antitumor activity of mammalian sterile 20-like kinase 1[J]. J Biol Chem, 2012, 287(28):23698-23709.

[14] Wang W, Li X, Huang J, et al. Defining the protein-protein interaction network of the human Hippo pathway[J]. Mol Cell Proteomics, 2013, 12(10):119-131.

[15] Kwon Y, Vinayagam A, Sun X, et al. The Hippo signaling pathway interactome[J]. Science, 2013, 6159(342):737-740.

[16] Couzens AL, Knight JD, Kean MJ, et al. Protein interaction network of the mammalian Hippo pathway reveals mechanisms of kinase-phosphatase interactions[J]. Sci Signal, 2013, 302(6):rs15.

[17] Kong D, Zhao Y, Men T, et al. Hippo signaling pathway in liver and pancreas; the potential drug target for tumor therapy[J]. J Drug Target, 2015, 23(2):125-133.

[18] Liang K, Zhou G, Zhang Q, et al. Expression of hippo pathway in colorectal cancer[J]. Saudi J Gastroenterol, 2014, 20(3):188-194.

[19] Lin XY, Cai FF, Li XY, et al. Prognostic significance of mammalian

sterile 20-like kinase 1 in breast cancer[J]. Tumour Biol, 2013, 34(5):3239-3243.

[20] Kim TS, Lee DH, Kim SK, et al. Mammalian sterile 20-like kinase 1 suppresses lymphoma development by promoting faithful chromosome segregation[J]. Cancer Res, 2012, 72(20):5386-5395.

[21] White BD, Chien AJ, Dawson DW. Dysregulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in gastrointestinal cancers[J]. Gastroenterology, 2012, 142(2):219-232.

[22] Saito A, Nagase T. Hippo and TGF- $\beta$  interplay in the lung field[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 309(8):L756-767.

[23] Cohen DJ. Targeting the hedgehog pathway: role in cancer and clinical implications of its inhibition[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2012, 26(3):565-588.

[24] Xin Zhou, Zhen Wang, Wei Huang, et al. GPCR bridges the gap from extracellular signals to the Hippo-YAP/TAZ pathway[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2015, 47(1):10-15.

[25] Pegoraro S, Ros G, Ciani Y, et al. A novel HMGAI-CCNE2-YAP axis regulates breast cancer aggressiveness[J]. Oncotarget, 2015, 6(22):19087-19101.

[26] Serrano I, McDonald PC, Lock F, et al. Inactivation of the Hippo tumour suppressor pathway by integrin-linked kinase[J]. Nat Commun, 2013, 4:2976-2988. doi:10.1038/ncomms3976.

( 本文编辑:代莹莹) 收稿日期:2016-01-20