

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.10.011

· 综述 ·

Hippo-YAP/TAZ 信号通路调控铁死亡对肿瘤影响的研究进展

Research progress on the effect of Hippo-YAP/TAZ signal pathway regulating ferroptosis on tumor

咎晓晖 综述; 刘靖芳 审阅(兰州大学第一临床医学院暨兰州大学第一医院 内分泌科, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] 铁死亡是一种新型的铁依赖的程序性细胞死亡,常伴随脂质过氧化物的异常累积。Hippo 通路是一种高度进化保守的蛋白激酶信号通路,通过调节下游效应蛋白 YAP/TAZ 的亚细胞定位和蛋白稳定性,参与调节细胞的多种生命活动,包括组织生长、干细胞分化、肿瘤的发生发展等。近年来的研究发现,Hippo-YAP/TAZ 信号通路通过细胞密度、细胞接触、细胞代谢、机械信号等多种细胞外途径影响肿瘤细胞对铁死亡的敏感性,在不同类型的肿瘤组织中通过特定的刺激条件、铁死亡靶向蛋白及其分子机制,影响泌尿、生殖、消化、呼吸和内分泌系统等肿瘤的发生和发展。Hippo-YAP/TAZ 信号通路作为铁死亡新的调节机制,其激活为转移性及耐药性肿瘤的治疗提供了新的思路和方向。

[关键词] 肿瘤;铁死亡;敏感性;Hippo-YAP/TAZ 信号通路;治疗靶点

[中图分类号] R730.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)10-0919-06

铁死亡是近年来发现的一种新型铁依赖性非凋亡形式的细胞死亡,其特征主要是铁依赖性脂质过氧化氢积累和谷胱甘肽过氧化物 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 活性丧失,本质是细胞氧化机制与抗氧化机制的失衡^[1]。Hippo-YAP/TAZ 信号通路是一种高度进化保守的蛋白激酶信号通路,通过调控下游转录辅助激活子 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)与 PDZ 结合基序转录共激活因子(transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ)的磷酸化状态和核定位,调控细胞的增殖、凋亡和器官形态大小等^[2]。Hippo-YAP/TAZ 信号通路作为铁死亡和肿瘤微环境的联系枢纽,在各种非遗传因素的调节下,影响着肿瘤细胞的生物学行为和铁死亡易感性。Hippo-YAP/TAZ 信号通路的组分缺失或功能障碍赋予组织细胞抗凋亡功能,并增加其侵袭和耐药能力^[3],效应因子 YAP/TAZ 靶向基因是参与编码铁死亡的关键蛋白,影响铁代谢、脂质代谢,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)异常堆积,促进铁死亡^[4]。本文就 Hippo-YAP/TAZ 信号通路在不同肿瘤细胞内诱导铁死亡的机制进行了总结和归纳,旨在为临床耐药肿瘤的治疗提供新的思路。

1 铁死亡

人体肠道每天从饮食中摄取约 1~2 mg 铁。食物中的铁通过小肠细胞刷状缘上的细胞色素 b 还原为具有催化活性的亚铁,然后在二价金属转运体 1 的调节下进入肠上皮细胞^[5]。细胞内的亚铁要么储存在铁蛋白中,要么由铁转运蛋白输出到血浆中。输出

的亚铁离子在铁调素的帮助下氧化为铁离子与转铁蛋白(transferrin, Tf)结合,进一步结合靶细胞膜表面的转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, Tfr1)促进细胞内铁释放,启动铁循环^[6]。当组织中铁浓度异常升高,甚至超过 Tf 的结合能力时,会形成非 Tf 结合铁(non-transferrin binding iron, NTBI)^[7]。NTBI 和某些不稳定的亚铁离子容易通过芬顿(Fenton)反应和 Haber-Weiss 反应促进脂质过氧化和 H₂O₂ 裂解,加速细胞内 ROS 形成,诱导铁死亡^[8]。此外,铁蛋白及其自噬也可调节细胞内铁含量。研究^[7]表明,Hippo-YAP/TAZ 信号通路通过上调 Tfr1、下调铁蛋白重链 1(ferritin heavy chain 1, FTH1)可增加不稳定铁含量,导致细胞铁死亡。

铁依赖性脂质 ROS 的积累参与铁死亡的所有途径。酰基辅酶 a 合成酶长链家族成员 4(acyl-CoA synthase long-chain family members 4, ACSL4)将游离的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)与酰基辅酶 A(acyl-CoA, CoA)连接生成 PUFA-CoA,溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 重新酯化并将 PUFA-CoA 合并到磷脂(phospholipid, PL)中,形成 PUFA-PL^[8]。NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)氧化 NADPH,产生 NADP⁺和 H₂O₂^[9]。H₂O₂与细胞质中的游离铁发生芬顿反应,产生 ROS,ROS 反

[基金项目] 国家自然科学基金(No.81960155);甘肃省自然科学基金(No.20JR10RA690);兰州大学第一医院医院基金(No. ldyyn2020-01)

[作者简介] 咎晓晖(1999—),女,硕士生,主要从事铁代谢紊乱对糖尿病及糖尿病并发症的影响和分子机制研究,E-mail: jayz1943@163.com

[通信作者] 刘靖芳,E-mail: ljf824168@126.com

过来过氧化细胞膜上的 PUFA-PL, 导致细胞膜破裂和铁死亡^[10]。此外, 细胞内铁还可增加脂氧合酶 (lipoxygenase, LOX) 的活性, 促进细胞膜表面的氢过氧化物形成参与铁死亡^[8]。

胱氨酸/谷氨酸反向转运体 (system X_c⁻) 由溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 和 SLC3A2 两个亚基组成^[11]。System X_c⁻ 控制胱氨酸 (cystine, Cys) 和谷氨酸 (glutamic, Glu) 以 1:1 的比例进出细胞^[5]。Cys 在细胞中被还原为半胱氨酸, 影响谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的合成。GSH 激活 GPX4, 影响细胞内氧化还原稳态。System X_c⁻ 的活性被抑制后, Cys 吸收减少影响 GSH 的合成, 导致 GPX4 活性降低致细胞抗氧化能力下降、ROS 积累, 发生铁死亡^[10]。脂质过氧化过程中的 ACSL4、NOX、LOX 等关键酶也是 Hippo-YAP/TAZ 信号通路调节铁死亡的重要作用位点。

2 Hippo-YAP/TAZ 信号通路

Hippo-YAP/TAZ 信号通路是调控细胞增殖、凋亡、组织再生和器官大小, 并具有高度保守性的信号通路。当 Hippo 信号通路被激活时, 哺乳动物 STE20 样蛋白激酶 1/2 发生磷酸化, 与萨尔瓦多蛋白同源物 1 (Salvador homolog 1) 结合, 共同激活大肿瘤抑制激酶 1/2 (large tumor suppressor 1/2, LATS1/2) 和 MOB 激酶激活剂 1 (MOB kinase activator, MOB1), 导致下游效应物 YAP 和 TAZ 磷酸化, 与 14-3-3 蛋白结合后滞留在细胞质中, 由泛素依赖的蛋白酶体降解^[2-3]。YAP/TAZ 不包含固有的 DNA 结合域, 通过与 DNA 结合转录因子 TEA 结构域家族成员 (tea domain family member, TEAD) 1~4 (图 1) 结合, 形成蛋白质复合物, 以调节基因转录^[12]。当 Hippo-YAP/TAZ 信号通路被抑制时, YAP 迁移至细胞核内, 与转录因子 TEAD 结合^[13]。

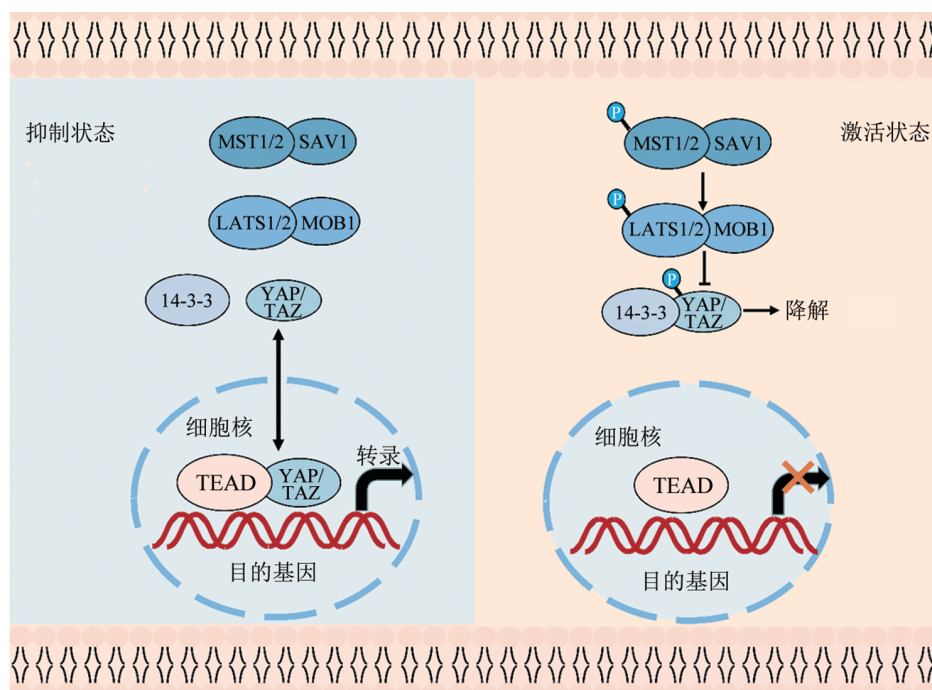


图1 Hippo 信号激酶级联反应

3 Hippo-YAP/TAZ 信号通路与铁死亡

2019年 WU 等^[14]研究发现, E-钙黏蛋白介导的细胞密度和细胞接触以非细胞自主的方式通过 Hippo-YAP/TAZ 信号通路调控肿瘤细胞铁死亡。YAP/TAZ 作为细胞微环境的信号传感器, 通过整合细胞代谢、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 张力和硬度、渗透压等各种细胞外信号, 靶向铁死亡中铁代谢与脂质代谢的关键蛋白基因 (如 Tfr1、ACSL4、NOX、LOX 等) 的表达, 控制铁死亡的发生。因此, 明确不同肿瘤细胞外因素影响 Hippo-YAP/TAZ 通路活性的

具体分子机制和铁死亡发生位点, 有助于预测肿瘤细胞对铁死亡的反应程度。

4 Hippo-YAP/TAZ 信号通路调节肿瘤细胞铁死亡敏感性的途径

4.1 通过细胞密度和细胞接触调节肿瘤细胞铁死亡的敏感性

细胞密度和细胞接触利用细胞间信号转换和转导调节铁死亡易感性。高细胞密度激活 Hippo-YAP-TAZ 信号通路, E-钙黏蛋白在细胞-细胞接触部位富集, 募集神经纤维蛋白 2 (neurofibromin 2, NF2), 激活

LAST1/2 并促进 YAP/TAZ 磷酸化。当细胞低密度生长时, E-钙黏蛋白-NF2-LAST1/2 信号通路被抑制, 去磷酸化的 YAP/TAZ 转位至细胞核, 促进铁死亡相关基因 ACSL4、TfR 和 NOX1/NOX2/NOX4 等的转录, 影响游离脂肪酸含量和去饱和过程, 不稳定铁和 ROS 积累增加, 诱导铁死亡的发生^[14-16]。

细胞间的连接, 通过一些活性物质如 E-钙黏蛋白、NF2 和血管紧张素等作用, 影响细胞极性, 促进细胞骨架变形, 以 Hippo-YAP/TAZ 信号通路为介导将机械信号转化成化学信号, 从而控制细胞的生命活动。穿膜蛋白是调节上皮细胞顶部极性的因子, 其形成的碎屑复合体和血管紧张素、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 14 型、人肾脑蛋白(human kidney and brain protein)相互作用, 导致 YAP/TAZ 磷酸化^[2]。上皮极性支架蛋白所形成的复合物, 作为调节上皮细胞基底部极性的复合物之一, 其表达上调可促进 YAP 的核转移, 间接影响细胞铁死亡的易感性^[17]。

4.2 通过细胞代谢调节肿瘤细胞铁死亡的敏感性

肿瘤的发生需要代谢和细胞增殖信号通路的共同作用, 因此肿瘤微环境中的葡萄糖剥夺、能量应激、缺氧条件、渗透应激都会影响 Hippo-YAP/TAZ 信号通路的活性。AMP 依赖的蛋白激酶在能量代谢中起到关键调节作用, 可作为能量传感器以独立或依赖 LATS 激酶的方式调节 YAP 的活性和表达。肿瘤细胞优先选择有氧糖酵解补充能量, 糖酵解的关键酶磷酸果糖激酶-1 与 TEAD 结合增强 YAP/TAZ-TEAD 的相互作用, 促进相关基因表达^[18]。并且有氧糖酵解的增加可促进 YAP 在 Thr241 位点处或 Ser109 位点发生 O-氨基葡萄糖酰化(O-GlcNAcylation, O-GlcNAc), 维持其功能活性^[19]。同时, YAP 增加组织细胞对葡萄糖的摄取, 进一步促进 YAP O-GlcNAc 化的过程, 形成的正反馈机制在糖尿病相关性肝病和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的形成中具有重要作用^[20], 也为肺腺癌细胞铁死亡的发生创造了有利条件^[21]。

因缺氧而高表达的缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)以 LATS1/2 依赖的方式负向调节 Hippo-YAP/TAZ 信号通路。HIF-2 α 通过诱导 YAP 的表达促进肿瘤细胞增殖。研究^[22]发现, 细胞内外渗透压的不同可通过影响 YAP/TAZ 与 TEAD 的核定位控制基因转录。

4.3 通过机械信号调节肿瘤细胞铁死亡的敏感性

ECM 硬度、细胞的几何结构、周围环境剪切力等机械信号, 利用肌动蛋白细胞骨架将机械信号传递至细胞核中^[3]。肌动蛋白的聚合作用可直接将 YAP/TAZ 定位于细胞核中; 而应力纤维通过影响细胞骨

架的形变将机械信号传递至细胞核, 促进 YAP/TAZ 向细胞核转移^[23]。整合素是由 α -亚基和 β -亚基以不同的组合方式构成的异二聚体, 是 ECM 构成的核心成分, 因对化学信号和机械信号敏感, 成为理想的信号传感器^[23-24]。ECM 的组成和翻译后修饰, 以及其他大分子物质对 ECM 的调节都可以影响 ECM 的弹性, 从而介导 YAP/TAZ 的表达^[25]。ECM 硬度直接影响 YAP/TAZ 的核定位, 使 Hippo-YAP/TAZ 信号通路失活^[2]。

5 Hippo-YAP/TAZ 信号通路对不同类型肿瘤细胞铁死亡的影响及其机制

Hippo 通路被癌症基因组图谱定义为与肿瘤相关的八大信号通路之一^[26], 下游关键效应因子 YAP/TAZ 对肿瘤的影响与细胞环境特异性有关。YAP/TAZ 与促肿瘤生长的转录因子结合, 促进细胞高度增殖, 诱导肿瘤形成^[26]。YAP 的过表达上调许多组织中程序性死亡配体-1(PD-L1)的表达^[3], 赋予肿瘤细胞干细胞特征, 诱导肿瘤细胞免疫逃逸和免疫抵抗^[18]。肿瘤细胞上皮间质转化(EMT)也与 YAP/TAZ 活性相关。EMT 诱导细胞间黏附作用丧失, 破坏细胞极性, 导致肿瘤细胞转移和耐药, 同时以不同信号途径提高肿瘤细胞铁死亡风险^[16]。阐明 Hippo-YAP/TAZ 通路介导铁死亡的具体分子机制, 对于两者联合治疗耐药肿瘤具有一定的指导意义。

5.1 对泌尿生殖系统肿瘤细胞铁死亡的影响及其机制

卵巢癌和肾癌细胞以低密度生长时, 对爱拉斯汀(erastin)和胱氨酸剥夺诱导的铁死亡敏感; 而细胞高密度汇合时, 同样实验条件下对铁死亡产生抵抗性^[27]。研究^[26]发现, 肾癌细胞低密度生长抑制 Hippo-YAP/TAZ 信号通路, 诱导 TAZ 核定位, 增加上皮膜蛋白 1(epithelial membrane protein 1, EMP1)转录, 激活 NOX4, 导致细胞铁死亡。在卵巢癌中, TAZ 依赖血管生成素样蛋白 4(angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4)-NOX2 信号轴介导铁死亡^[28]。在头颈部鳞状细胞癌中, TAZ 利用 EMP1-NOX1 信号轴可增强铁死亡诱导剂 RSL3 诱导的铁死亡^[29]。

TAZ 的同源蛋白 YAP, 在肾癌和卵巢癌中通过调节 E3 泛素连接酶 S 期激酶相关蛋白 2(S-phase kinase-associated protein 2, SKP2)的表达来调控铁死亡^[30]。SKP2 是调节细胞周期、更新和肿瘤形成的调控因子^[31], 作为 YAP 调控铁死亡的靶基因, 其过表达可增强苏氨酸酪氨酸激酶(threonine tyrosine kinase, TTK)和 TfR 基因的转录, 诱导细胞铁依赖性脂质过氧化的发生^[32]。

乳腺癌细胞中, 盘状结构域受体 2(discoidin

domain receptor 2, DDR2)是维持肿瘤细胞EMT的重要因素,由I型胶原纤维激活^[33]。乳腺癌细胞EMT通过上调DDR2的表达,促进肿瘤细胞增殖、转移,调控Src激酶活性,以YAP/TAZ依赖的方式增强细胞铁死亡的易感性^[34]。三阴性乳腺癌中大部分癌细胞高表达热稳定抗原CD24,研究发现此类癌细胞利用NF2-YAP信号轴抑制铁死亡抑制蛋白1与CD24的表达,增强铁死亡敏感性和巨噬细胞吞噬作用,共同抑制肿瘤细胞生长^[35]。

5.2 对消化系统肿瘤细胞铁死亡的影响及其机制

原发性肝癌的临床病例中90%都是HCC^[15]。一项针对HCC的研究结果^[36]表明,细胞密度通过上调YAP-TEAD4靶基因LOX家族中Alox3的表达增强靶点酪氨酸激酶抑制剂(如索拉菲尼)诱导的铁死亡。LOX家族直接促进细胞膜上的PUFA与含PUFA的脂类的氧化作用诱导细胞过氧化铁损伤^[10]。索拉菲尼是晚期HCC重要的靶向治疗药物,与erastin作用机制类似,因此激活YAP可提高索拉菲尼的抗肿瘤作用^[36]。这一发现提示,安全、稳定的体内system X_c抑制剂咪唑酮erastin有望用于诱导耐药肿瘤细胞铁死亡的治疗中^[36-37]。从能量代谢方面考虑,肝癌进展过程中对能量的过度需求,引起组织O-GLCN酰化,可增强YAP的转录活性,增加TfR的表达,进一步提高HCC对铁死亡的敏感性^[20]。

然而,YAP/TAZ并不总是诱导铁死亡发生,在HCC、HT1080纤维肉瘤和MDA-MB-23乳腺癌细胞中发现,激活的YAP/TAZ与激活转录因子4形成复合物增加SLC7A11的表达,抑制细胞铁死亡^[15]。

5.3 对呼吸系统肿瘤细胞铁死亡的影响及其机制

ZHANG等^[21]报道了依赖内源性谷氨酸通过腺苷酸环化酶(adenylcyclase, ADCY)/蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)/己糖胺生物合成途径(hexosamine biosynthesis pathway, HBP)/YAP轴介导的肺腺癌细胞铁死亡。HBP以葡萄糖为底物,谷氨酰胺-果糖-6-磷酸转氨酶(glutamine-fructose-6-phosphate transaminase, GFPT1)为关键酶合成尿苷二磷酸N-乙酰氨基葡萄糖胺(UDP-GlcNAc)^[19]。FTH1是铁蛋白的重要组成部分,一方面参与储存游离铁,一方面与核受体辅助活化因子4结合以铁蛋白自噬的途径释放大量的铁离子^[38]。System X_c被抑制后,内源性谷氨酸大量积累,通过ADCY10促进PKA磷酸化和GFPT1的抑制,使YAP磷酸化,下调FTH1的转录,导致铁蛋白合成减少,增加细胞质中游离铁的含量,从而形成了有利于铁死亡发生的环境。肺腺癌细胞对铁依赖性的脂质过氧化损伤的敏感性取决于ADCY10/PKA/GFPT1信号轴对YAP的抑制程

度^[21]。此外,研究发现肿瘤蛋白53、表皮生长因子受体及丝氨酸-苏氨酸酪氨酸激酶1等调节基因不同程度地参与调节脂质过氧化过程,可与Hippo-YAP/TAZ信号通路共同诱导铁死亡,有望为非小细胞肺癌的治疗提供新的研究方向^[1]。

5.4 对内分泌系统肿瘤细胞铁死亡的影响及其机制

近几年,甲状腺癌发病率逐渐上升,不论是常见的甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC),还是高侵袭性的未分化甲状腺癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)和滤泡性甲状腺癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)中都发现了Hippo-YAP/TAZ信号通路的上游调节因子或下游效应因子的表达异常。PTC中O-连接N-乙酰氨基葡萄糖转移酶的表达上调和YAP的O-GlcNAc去磷酸化促进PTC恶性表型的表达^[39]。E3泛素连接酶TRIM11在ATC中增强YAP的稳定性促进肿瘤细胞增殖和迁移^[40]。FTC利用 α -2,6-唾液酸转移酶2负性调节Hippo通路,上调YAP/TAZ的表达增强肿瘤侵袭能力^[41]。这些研究提示,甲状腺癌中可能存在以Hippo-YAP/TAZ信号轴为介导的铁死亡调节途径。

6 结 语

铁死亡是一种新型的铁依赖性的程序性细胞死亡,具有侵袭性和耐药性的肿瘤细胞更易发生铁死亡,这为肿瘤治疗提供了新的方向和策略。Hippo-YAP/TAZ信号通路是高度保守的抑制性信号通路,通过调节细胞增殖和凋亡控制器官的大小,其功能失调与肿瘤形成、转移和治疗耐药性相关。Hippo-YAP/TAZ信号通路通过多种非遗传性因素影响肿瘤细胞对铁死亡的敏感性,在肿瘤的发生发展中具有重要作用。以Hippo-YAP/TAZ激活介导的铁死亡与不同类型肿瘤细胞的生物学特点显著相关,其复杂的化学机制和调控关系仍需要进一步的研究和阐明;同时,抑制铁死亡对肿瘤造成的风险收益比是否适合用于肿瘤的治疗仍有待评估。Hippo-YAP/TAZ信号通路诱导的肿瘤细胞铁死亡在耐药性肿瘤的治疗中可能具有重要的价值,期待这条途径在未来体内实验中找到新的突破,尽早用于转移或耐药肿瘤的治疗中。

【参 考 文 献】

- [1] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. Cell, 2022, 185(14): 2401-2421. DOI: 10.1016/j.cell.2022.06.003.
- [2] MOHAJAN S, JAISWAL P K, VATANMAKARIAN M, et al. Hippo pathway: regulation, deregulation and potential therapeutic targets in cancer[J]. Cancer Lett, 2021, 507: 112-123. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.03.006.

- [3] WANG M N, DAI M L, WANG D, *et al.* The regulatory networks of the Hippo signaling pathway in cancer development[J/OL]. *J Cancer*, 2021, 12(20): 6216-6230[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8425214/>. DOI: 10.7150/jca.62402.
- [4] YANG W H, CHI J T. Hippo pathway effectors YAP/TAZ as novel determinants of ferroptosis[J/OL]. *Mol Cell Oncol*, 2020, 7(1): 1699375 [2023-07-04]. <https://doi.org/10.1080/23723556.2019.1699375>. DOI: 10.1080/23723556.2019.1699375.
- [5] CHEN H S, WANG C Y, LIU Z M, *et al.* Ferroptosis and its multifaceted role in cancer: mechanisms and therapeutic approach[J/OL]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(8): 1504[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9405274/>. DOI: 10.3390/antiox11081504.
- [6] XU L, LIU Y E, CHEN X, *et al.* Ferroptosis in life: to be or not to be[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114241[2023-07-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36634587/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114241.
- [7] CHEN X, LI J B, KANG R, *et al.* Ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2054-2081. DOI: 10.1080/15548627.2020.1810918.
- [8] LIANG D G, MINIKES A M, JIANG X J. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2215-2227. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.03.022.
- [9] MAGESH S, CAI D F. Roles of YAP/TAZ in ferroptosis[J]. *Trends Cell Biol*, 2022, 32(9): 729-732. DOI: 10.1016/j.tcb.2022.05.005.
- [10] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8.
- [11] TANG D L, KROEMER G. Ferroptosis[J]. *Curr Biol*, 2020, 30(21): R1292-R1297. DOI: 10.1016/j.cub.2020.09.068.
- [12] LEE U, CHO E Y, JHO E H. Regulation of Hippo signaling by metabolic pathways in cancer[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(4): 119201[2023-07-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35026349/>. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2021.119201.
- [13] ORTEGA Á, VERA I, DIAZ M P, *et al.* The YAP/TAZ signaling pathway in the tumor microenvironment and carcinogenesis: current knowledge and therapeutic promises[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 430. DOI: 10.3390/ijms23010430.
- [14] WU J, MINIKES A M, GAO M H, *et al.* Intercellular interaction dictates cancer cell ferroptosis via NF2-YAP signalling[J/OL]. *Nature*, 2019, 572(7769): 402-406[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6697195/>. DOI: 10.1038/s41586-019-1426-6.
- [15] GAO R Z, KALATHUR R K R, COTO-LLERENA M, *et al.* YAP/TAZ and ATF4 drive resistance to Sorafenib in hepatocellular carcinoma by preventing ferroptosis[J/OL]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(12): e14351[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8649869/>. DOI: 10.15252/emmm.202114351.
- [16] VUCETIC M, DAHER B, CASSIM S, *et al.* Together we stand, apart we fall: how cell-to-cell contact/interplay provides resistance to ferroptosis[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 789[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7511929/>. DOI: 10.1038/s41419-020-02994-w.
- [17] SHEN H Y, HUANG C Z, WU J Y, *et al.* *SCRIB* promotes proliferation and metastasis by targeting hippo/YAP signalling in colorectal cancer[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 656359[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8084105/>. DOI: 10.3389/fcell.2021.656359.
- [18] WANG R C, ZHU G Q. A narrative review for the Hippo-YAP pathway in cancer survival and immunity: the Yin-Yang dynamics[J]. *Transl Cancer Res TCR*, 2022, 11(1): 262-275. DOI: 10.21037/tcr-21-1843.
- [19] ZHANG X, QIAO Y X, WU Q, *et al.* The essential role of YAP O-GlcNAcylation in high-glucose-stimulated liver tumorigenesis[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15280[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5424161/>. DOI: 10.1038/ncomms15280.
- [20] ZHU G Q, MURSHED A, LI H J, *et al.* O-GlcNAcylation enhances sensitivity to RSL3-induced ferroptosis via the YAP/TFRC pathway in liver cancer[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 83[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8052337/>. DOI: 10.1038/s41420-021-00468-2.
- [21] ZHANG X, YU K K, MA L F, *et al.* Endogenous glutamate determines ferroptosis sensitivity via ADCY10-dependent YAP suppression in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Theranostics*, 2021, 11(12): 5650-5674[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8058707/>. DOI: 10.7150/thno.55482.
- [22] KIM W, JHO E H. The history and regulatory mechanism of the Hippo pathway[J]. *BMB Rep*, 2018, 51(3): 106-118. DOI: 10.5483/bmbrep.2018.51.3.022.
- [23] KECHAGIA J Z, IVASKA J, ROCA-CUSACHS P. Integrins as biomechanical sensors of the microenvironment[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(8): 457-473. DOI: 10.1038/s41580-019-0134-2.
- [24] HAMIDI H, IVASKA J. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(9): 533-548[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6629548/>. DOI: 10.1038/s41568-018-0038-z.
- [25] DUPONT S. Regulation of YAP/TAZ activity by mechanical cues: an experimental overview[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1893: 183-202. DOI: 10.1007/978-1-4939-8910-2_15.
- [26] ZHENG Y G, PAN D J. The hippo signaling pathway in development and disease[J]. *Dev Cell*, 2019, 50(3): 264-282. DOI: 10.1016/j.devcel.2019.06.003.
- [27] SUN T, CHI J T. Regulation of ferroptosis in cancer cells by YAP/TAZ and Hippo pathways: the therapeutic implications[J]. *Genes Dis*, 2021, 8(3): 241-249. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.05.004.
- [28] YANG W H, HUANG Z Q, WU J L, *et al.* A TAZ-ANGPTL4-NOX2 axis regulates ferroptotic cell death and chemoresistance in epithelial ovarian cancer[J/OL]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(1): 79-90[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6942206/>. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0691.
- [29] WANG Y, ZHANG L, YAO C Y, *et al.* Epithelial membrane protein 1 promotes sensitivity to RSL3-induced ferroptosis and intensifies gefitinib resistance in head and neck cancer[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4750671[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9007691/>. DOI: 10.1155/2022/4750671.
- [30] REN X X, WANG X, YAN Y L, *et al.* Integrative bioinformatics and experimental analysis revealed TEAD as novel prognostic target for hepatocellular carcinoma and its roles in ferroptosis regulation[J/OL]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(2): 961-974[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8833120/>.

- DOI: 10.18632/aging.203853.
- [31] CAI Z, MOTEN A, PENG D N, *et al.* The Skp2 pathway: a critical target for cancer therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 67(Pt 2): 16-33. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.01.013.
- [32] YANG W H, LIN C C, WU J L, *et al.* The hippo pathway effector YAP promotes ferroptosis *via* the E3 ligase SKP₂[J/OL]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(6): 1005-1014[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8178191/>. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0534.
- [33] GONZALEZ M E, MARTIN E E, ANWAR T, *et al.* Mesenchymal stem cell-induced DDR2 mediates stromal-breast cancer interactions and metastasis growth[J/OL]. *Cell Rep*, 2017, 18(5): 1215-1228[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5332146/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.12.079.
- [34] LIN C C, YANG W H, LIN Y T, *et al.* DDR2 upregulation confers ferroptosis susceptibility of recurrent breast tumors through the Hippo pathway[J/OL]. *Oncogene*, 2021, 40(11): 2018-2034[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7988308/>. DOI: 10.1038/s41388-021-01676-x.
- [35] HOU L M, PU L L, CHEN Y, *et al.* Targeted intervention of NF2-YAP signaling axis in CD24-overexpressing cells contributes to encouraging therapeutic effects in TNBC[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(4): 5807-5819. DOI: 10.1021/acsnano.1c10921.
- [36] QIN Y F, PEI Z, FENG Z, *et al.* Oncogenic activation of YAP signaling sensitizes ferroptosis of hepatocellular carcinoma *via* ALOXE3-mediated lipid peroxidation accumulation[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 751593[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8717939/>. DOI: 10.3389/fcell.2021.751593.
- [37] ZHANG Y, TAN H, DANIELS J D, *et al.* Imidazole ketone erastin induces ferroptosis and slows tumor growth in a mouse lymphoma model[J/OL]. *Cell Chem Biol*, 2019, 26(5): 623-633. e9[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6525071/>. DOI: 10.1016/j.chembiol.2019.01.008.
- [38] CHEN X, YU C H, KANG R, *et al.* Iron metabolism in ferroptosis[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 590226[2023-07-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33117818/>. DOI: 10.3389/fcell.2020.590226.
- [39] LI X Y, WU Z M, HE J, *et al.* OGT regulated O-GlcNAcylation promotes papillary thyroid cancer malignancy *via* activating YAP[J/OL]. *Oncogene*, 2021, 40(30): 4859-4871[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/8216772/>. DOI: 10.1038/s41388-021-01901-7.
- [40] TANG J N, TIAN Z L, LIAO X, *et al.* SOX13/TRIM11/YAP axis promotes the proliferation, migration and chemoresistance of anaplastic thyroid cancer[J/OL]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(2): 417-429[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7893578/>. DOI: 10.7150/ijbs.54194.
- [41] XU G R, CHEN J Z, WANG G R, *et al.* Resveratrol inhibits the tumorigenesis of follicular thyroid cancer *via* ST6GAL2-regulated activation of the hippo signaling pathway[J/OL]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 16: 124-133[2023-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7005482/>. DOI: 10.1016/j.omto.2019.12.010.

[收稿日期] 2023-07-05

[修回日期] 2023-08-30

[本文编辑] 党瑞山