

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.12.010

· 综述 ·

## YAP/TAZ 在肾细胞癌发生发展中作用及其机制的研究进展

### Research progress in role and mechanism of YAP/TAZ in the development of renal cell carcinoma

杨懿人<sup>1</sup>综述; 王林辉<sup>1,2</sup>, 甘欣欣<sup>1,2</sup>审阅(1. 海军军医大学第一附属医院 泌尿外科, 上海 200433; 2. 上海理工大学材料科学与工程学院, 上海 200003)

**[摘要]** 肾癌是泌尿系统最常见的肿瘤之一, 早期临床表现不典型, 经手术治疗后仍有部分发生复发和转移, 病死率高。因此, 肾癌的早期诊断和晚期治疗成为亟待解决的两大问题。以 YAP/TAZ 为核心的 Hippo 通路在肾癌的发生发展中发挥着重要作用, YAP/TAZ 通过直接调控肾癌细胞的转录活性、内源性竞争 RNA (ceRNA) 机制、促进血管形成、增强肾细胞铁死亡敏感性以及作为肾癌细胞中其他信号通路的转导枢纽等多种机制, 促进肾癌细胞的侵袭、转移和耐药; 除此之外, YAP/TAZ 在多种罕见的肾癌组织学亚型中起到指导分型和预测预后的作用。对于 YAP/TAZ 在肾癌中的作用及其机制的认识可为临床肾癌的早期诊断和晚期治疗提供理论参考依据。

**[关键词]** 肾细胞癌; YAP/TAZ; Hippo 通路; 机制研究; 临床应用

**[中图分类号]** R737.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)12-1105-05

肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 是泌尿系统最常见的肿瘤之一, 其中透明细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 占 80%<sup>[1]</sup>。RCC 起病隐匿, 临床表现不典型, 且缺乏特征性分子标志物<sup>[2]</sup>, 即使经过手术治疗, 晚期也有近 20%~30% 的患者发生复发或转移<sup>[3-5]</sup>。因此, 深入研究 RCC 发生、发展机制和探索其特征性分子标志物十分重要。YAP/TAZ 是高度相关的转录调节因子, 被视作一种癌基因, 在多种肿瘤中过表达, 能够促进肿瘤的生长和浸润<sup>[6-7]</sup>。YAP/TAZ 在 Hippo 通路中发挥枢纽的作用, 能够调节发育、细胞增殖、干细胞功能、组织再生、稳态和器官大小<sup>[8-9]</sup>。细胞外的生长刺激信号作用于细胞上的受体或细胞密度较低时, 核心激酶 (由 LATS1/2<sup>[10]</sup>、SAV1<sup>[11]</sup>、MOB1<sup>[12]</sup>、MST1/2<sup>[13-14]</sup> 组成) 被抑制, YAP/TAZ 去磷酸化, 得以进入细胞核内, 与下游转录因子 TEAD 家族的分子结合<sup>[15]</sup>, 从而促进细胞生长增殖; 细胞之间发生接触抑制时, YAP/TAZ 被泛素化或磷酸化, 二者降解, 不能进入细胞核内参与功能蛋白的转录, 促进细胞凋亡, 最终限制了组织和器官的大小。YAP/TAZ 在 RCC 中的作用不容忽视, 不同 RCC 患者中 YAP/TAZ 的表达水平具有异质性, 虽然 YAP/TAZ 在肾癌发生发展以及转移过程中的具体作用机制研究较多, 但是 YAP/TAZ 在 RCC 中的详细作用机制仍未有人总结报道, 本文全面详细地综述了 YAP/TAZ 在 RCC 中的作用及其机制, 可为临床肾癌的早期诊断和晚期治疗提供理论参考依据。

#### 1 YAP/TAZ 在肾细胞癌中的机制研究

##### 1.1 YAP/TAZ 促进肾癌细胞的生长和增殖

1995 年, XU 等<sup>[16]</sup>和 HEINZEN 等<sup>[17]</sup>发现, Hippo 通路突变会导致肿瘤的发生, 因此很多研究集中在 RCC 的发生机制上。MATSUURA 等<sup>[18]</sup>和 KAI 等<sup>[19]</sup>发现, SAV1 在高级别 ccRCC 中显著下调, 使 YAP/TAZ 避免被磷酸化的命运, 从而导致肾小管上皮细胞异常增殖, 进而导致 ccRCC 的发生。CAO 等<sup>[20]</sup>和 SCHUTTE 等<sup>[21]</sup>研究发现, ccRCC 组织中存在 YAP 的过表达, 敲低 YAP 会抑制细胞增殖、细胞周期停滞和诱导细胞凋亡。XIAO 等<sup>[22]</sup>观察到 YAP 与 ARRDC1/3 在肾癌细胞中存在相互作用, 且 ARRDC1/3 能够促进 E3 泛素连接酶 Itch 介导的泛素化降解 YAP, 证明了 ARRDC1/3 是 YAP/TAZ 调控 RCC 细胞生长增殖的关键调节蛋白之一。Claudin-2 高表达于肾近端小管上皮, KUMAR 等<sup>[23]</sup>发现, Claudin-2 能够与 YAP/TAZ 蛋白结合并调节其磷酸化水平和核转位, 证明了 Claudin-2 通过抑制 YAP/TAZ 介导的 RCC 生长增殖过程, 从而达到抑癌作用。

实际上, 除了上述编码基因会影响 YAP/TAZ 外, 非编码 RNA 也在 YAP/TAZ 的促生长增殖作用中扮演了举足轻重的角色。lncRNA TUG1 与 YAP/TAZ 在肾癌组织中的表达呈正相关, 虽然 lncRNA TUG1 的上调增强了 YAP/TAZ 的表达, 但并未促进 YAP/TAZ 进入细胞核发挥作用; LIU 等<sup>[24]</sup>通过内源性竞争 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 机制揭示了这一过程, 即 lncRNA TUG1 可以结合并降解 miRNA-9,

**[作者简介]** 杨懿人(1998—), 男, 硕士生, 主要从事肾癌的治疗与转移机制的研究。E-mail: yyryr1998@163.com

**[通信作者]** 甘欣欣, E-mail: ganxxhee@163.com

而后者能降解 YAP/TAZ, 因此 lncRNA TUG1 直接保护了细胞核内的 YAP/TAZ, 进一步促进了 RCC 细胞的增殖。miRNA-335 是一种抑癌 RNA, 在 RCC 中低表达, ZHANG 等<sup>[25]</sup>揭示了 miRNA-335 的下游基因 KDM3A, 并且发现 YAP/TAZ 的表达与 KDM3A 的表达呈正相关, 最终确定 miRNA-335/KDM3A/YAP 的生长调节轴: miRNA-335 通过降解 KDM3A 下调 YAP 的表达水平, 进而达到抑制 RCC 增殖能力的效果。

### 1.2 YAP/TAZ 促进 RCC 的复发和转移

RCC 复发和转移影响 RCC 患者的生存率, 研究 YAP/TAZ 调控 RCC 复发转移机制的重要性毋庸置疑。XU 等<sup>[26]</sup>发现, RCC 细胞中的 YAP 被敲除后, RCC 的血管生成能力随之减弱, 同时 RCC 中 Gli2 介导的血管生成因子 A 转录减少, 可见 YAP 对 RCC 的血行转移起到非常重要的作用。胞外流体剪切力能调节肿瘤细胞的转移能力, 而 YAP/TAZ 被证明与细胞外机械特性也有关系。CHEN 等<sup>[27]</sup>发现, 流体剪切力较低时, YAP 可以作为一种传感器, 将胞外的机械刺激转化为胞内信号, 从而促进 RCC 转移。XU 等<sup>[28]</sup>研究发现, ApoM 在 ccRCC 组织中低表达, 但过表达该分子后能够调节 YAP 的稳定性, 从而促进 YAP 的致癌作用, 进一步影响 ccRCC 的侵袭和转移能力。

### 1.3 YAP/TAZ 参与 RCC 中其他通路的信号转导

NF2 作为一种抑癌基因, 已被发现在 7% 的 RCC 中发生功能丧失突变, 且广泛参与到多种细胞内信号通路的转导过程, 其中就包括 Hippo/YAP 通路<sup>[29]</sup>。WHITE 等<sup>[30]</sup>探究了 NF2 缺陷型 RCC 中的 YAP/TAZ 详细机制, 发现 Hippo/YAP 在细胞内作为信号转导枢纽的重要作用。YAP/TAZ 参与了 NF2 缺陷型 RCC 中的 PI3K-AKT 通路, 促进了糖酵解, 提升了细胞的增殖能力; 同时, YAP/TAZ 会抑制线粒体呼吸, 产生大量活性氧(ROS), 在营养应激的条件下造成细胞死亡; 然而 YAP/TAZ 失活时, 溶酶体介导的 MAPK 信号代偿性激活, RCC 细胞的生长增殖不受影响。因此联合抑制 YAP/TAZ 和 MAPK 途径可能会有效抑制 NF2 缺陷型肾癌。

RNA 结合蛋白 QKI 在 RCC 细胞稀疏时表达水平较低, 而细胞密集时表达水平升高, ZHU 等<sup>[31]</sup>发现, QKI 可以作为 YAP 的负调控因子, 通过 Wnt 和 GPCR 信号通路调控细胞接触抑制, 从而抑制 RCC 的侵袭能力。众所周知, 细胞密度会调控肾癌细胞的铁死亡, 因此 YAP/TAZ 与肾癌细胞铁死亡也有着千丝万缕的关系。YANG 等<sup>[32]</sup>研究发现, TAZ 在肾癌早期传代细胞中被激活, 调节肾癌细胞对铁死亡的敏感性, 并通过影响 EMP1-NOX4 轴调节肾癌细胞的铁死亡。

综上所述, YAP/TAZ 通过编码基因或非编码基因等多种机制, 促进 RCC 细胞的生长增殖; 通过影响 RCC 血管形成以及细胞外机械特性等机制促进 RCC 的复发转移; 参与 RCC 细胞中其他信号通路, 在 RCC 的发生和发展中发挥着信号转导枢纽的作用。

## 2 YAP/TAZ 在 RCC 临床应用中的探索

### 2.1 YAP/TAZ 可作为 RCC 的生物标志物

一直以来, RCC 缺乏特征性分子标志物, 导致 RCC 的早期诊断十分困难。WU 等<sup>[33]</sup>通过生物信息学分析, 发现 YAP/TAZ 下游差异表达基因可以通过转化生长因子 $\beta$ 和内吞作用, 控制 ccRCC 的发生发展过程。其中, FMR1 与 YAP/TAZ 共表达, 与患者临床特征和预后一致并且它与免疫细胞浸润呈正相关, 因此 FMR1-YAP/TAZ 可作为 ccRCC 的新型标志物。MENG 等<sup>[34]</sup>分析了 TCGA 和 CPTAC 数据库中 ccRCC 的基因组学和蛋白质组学数据, 分析结果表明, EFHD1 能够与线粒体膜受体 MCU 结合, 这一过程会抑制线粒体摄取钙离子, 使 Hippo/YAP 信号通路失活, 从而降低肾癌细胞的迁移、侵袭和转移能力。

随着靶向药物和免疫检查点抑制剂的普及应用, 转移性肾细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)患者的生存期得到了极大的延长, 然而靶向药物和免疫药物的耐药问题成为了治疗 mRCC 的焦点。PENG 等<sup>[35]</sup>在研究 Wnt 的信号转导分子 FZD1 过程中发现, 该分子在舒尼替尼耐药的肾癌细胞中高表达, 能够预测患者的复发转移、病理分期和预后, 并且通过 KEGG 富集分析推测 FZD1 可能与 Hippo/YAP 有极大的相关性, 因此, 预测 FZD1/YAP 可能成为舒尼替尼耐药的标志物。

### 2.2 YAP/TAZ 在 RCC 组织学分型中的价值

2022 年, WHO 出版了肾脏肿瘤病理分类指南, 包括 ccRCC、乳头状癌、嫌色细胞癌、集合管癌、未分类癌和以分子定义的肾肿瘤<sup>[36]</sup>, 因而本综述对 YAP/TAZ 在肾癌组织学分型中的作用进行了描述。肾黏液小管和梭形细胞癌(renal mucinous tubular and spindle cell carcinoma, MTSCC)是一种多形性肿瘤, 以细长的小管为特征<sup>[37]</sup>。YAP/TAZ 与这种特殊病理类型的 RCC 似乎有很大的联系。MTSCC 与一型乳头状肾细胞癌(papillary renal cell carcinoma, pRCC)在组织学和免疫表型特征方面存在相似性, REN 等<sup>[38]</sup>通过高分辨率单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)阵列平台对 MTSCC 和 pRCC 组织学特征相似的病例进行全基因组拷贝数和等位基因失衡分析, 发现了 Hippo/YAP 途径的异常。MEHRA 等<sup>[39]</sup>对一个 MTSCC 队列( $n=22$ )进行了完整

的外显子和转录组测序,结果表明,90%的病例存在 YAP 核蛋白的表达增加,这提示 Hippo 通路失调很有可能是 MTSCC 的重要发病机制,为这种罕见的 RCC 亚型的诊断和治疗提供了理论依据。

在侵袭性非 ccRCC 中,绝大多数是组织学未分类的肾细胞癌(unclassified RCC, uRCC),但 uRCC 仍然没有标准的治疗方法。CHEN 等<sup>[40]</sup>通过基因测序、RNA 测序和 SNP 阵列分析了 62 例高级别原发 uRCC,结果显示,26%的 uRCC 以 Hippo/YAP 通路失调为特征,并将其作为 uRCC 的一个亚型,拓展了 uRCC 的诊断方案和治疗策略。MALOUF 等<sup>[41]</sup>描述了肉瘤样肾透明细胞癌(sarcomatoid ccRCC, sRCC)的基因组组成,发现 Hippo 通路是 sRCC 中最常见的突变通路之一,且这种突变与 YAP/TAZ 在细胞核内的积累有关,这使得 YAP/TAZ 成为了 sRCC 的潜在治疗靶点。

### 3 结 语

YAP/TAZ 可以通过 Hippo 通路、PI3K/AKT 通路、Wnt 信号通路、铁死亡、促进血管生成、ceRNA 和流体剪切力等多种机制促进 RCC 的发生发展和转移过程,有望成为 RCC 早期诊断和耐药的分子标志物,且能够对 RCC 的组织学亚型分类做出贡献。YAP/TAZ 的作用主要集中在控制器官大小,因而大量研究结果均表明 YAP/TAZ 能够影响 RCC 的生长增殖。JIN 等<sup>[42]</sup>和 NIE 等<sup>[43]</sup>已研究证明,YAP/TAZ 能够促进非小细胞肺癌的耐药和转移,然而目前 YAP/TAZ 调控 RCC 转移和耐药的机制研究仍然较少,这对研究者是一个启发,YAP/TAZ 在 RCC 转移和耐药方面的研究需要更新的视角。实际上,YAP/TAZ 在肿瘤中的作用机制十分复杂,甚至其在肝癌中和肝癌周围的作用机制可能相反,这种现象是否在 RCC 中存在及其意义是后续研究可以聚焦的一个十分新颖且有意义的关键点。靶向 Hippo 通路或 YAP/TAZ 的药物也可有所期待,目前针对 YAP/TAZ 的生物治疗方法主要有药理学抑制和遗传学抑制两种方法<sup>[44-45]</sup>。新型 YAP 抑制剂 CA3 靶向 YAP/TAZ 已在细胞和动物实验水平验证其可以提高索拉菲尼敏感性<sup>[46]</sup>。维替泊芬也已被证明可以与 YAP 结合并破坏 YAP 与 TEAD 的相互作用,并且在肝细胞癌中已被验证能够可以改善肿瘤间质中的药物递送<sup>[47]</sup>。YAP/TAZ 抑制剂或许能够用于治疗无药可用的前列腺癌患者<sup>[48]</sup>。因此靶向 YAP/TAZ 或 Hippo 通路的药物在肾癌未来的生物治疗中或许能够扮演重要角色,与其他药物联合应用克服耐药问题,或作为多种药物抵抗患者的治疗新希望。目前,多个针对 Hippo 通路不同机制的靶向

药物正处于临床前研究或临床试验阶段<sup>[49-50]</sup>,已经在头颈部鳞状细胞癌<sup>[51]</sup>和子宫肌瘤<sup>[52]</sup>治疗中取得了显著的效果,但仍然没有达到推广使用的效果。除此之外,Hippo/YAP 在 RCC 分型过程中意义重大,在 MTSCC、uRCC 和 sRCC 中均有望作为早期诊断或治疗的靶点,提示 Hippo/YAP 有可能在罕见组织学类型的 RCC 中起到不可忽视的作用。未来针对 YAP/TAZ 的机制研究和针对 Hippo 通路的药物开发仍需进一步加深,以期能够为 RCC 的早期诊断和晚期治疗提供新的理论依据和思路。

### [参 考 文 献]

- [1] CAMPI R, BARZAGHI P, PECORARO A, *et al.* Contemporary techniques and outcomes of surgery for locally advanced renal cell carcinoma with focus on inferior vena cava thrombectomy: the value of a multidisciplinary team[J]. *Asian J Urol*, 2022, 9(3): 272-281. DOI: 10.1016/j.ajur.2022.05.002.
- [2] GULATI S, VOGELZANG N J. Biomarkers in renal cell carcinoma: are we there yet? [J]. *Asian J Urol*, 2021, 8(4): 362-375. DOI: 10.1016/j.ajur.2021.05.013.
- [3] BAKOUNY Z, EL ZARIF T, DUDANI S, *et al.* Upfront cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors or targeted therapy: an observational study from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium.[J]. *European Urology*, 2023,83(2): 145-151.DOI:10.1016/j.eururo.2022.10.004.
- [4] RATHMELL W K, RUMBLE R B, VAN VELDHUIZEN P J, *et al.* Management of metastatic clear cell renal cell carcinoma: asco guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(25): 2957-2995. DOI:10.1200/JCO.22.00868.
- [5] POSADAS E M, LIMVORASAK S, FIGLIN R A. Targeted therapies for renal cell carcinoma[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(8): 496-511. DOI: 10.1038/nrneph.2017.82.
- [6] PICCOLO S, PANCIERA T, CONTESSOTTO P, *et al.* YAP/TAZ as master regulators in cancer: modulation, function and therapeutic approaches[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(1): 9-26. DOI: 10.1038/s43018-022-00473-z.
- [7] TOTARO A, PANCIERA T, PICCOLO S. YAP/TAZ upstream signals and downstream responses[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(8): 888-899. DOI: 10.1038/s41556-018-0142-z.
- [8] MOYA I M, HALDER G. Hippo-YAP/TAZ signalling in organ regeneration and regenerative medicine[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(4): 211-226. DOI: 10.1038/s41580-018-0086-y.
- [9] PICCOLO S, DUPONT S, CORDENONSI M. The biology of YAP/TAZ: hippo signaling and beyond[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(4): 1287-1312. DOI: 10.1152/physrev.00005.2014.
- [10] UDAN R S, KANGO-SINGH M, NOLO R, *et al.* Hippo promotes proliferation arrest and apoptosis in the Salvador/Warts pathway[J]. *Nat Cell Biol*, 2003, 5(10): 914-920. DOI: 10.1038/ncb1050.
- [11] TAPON N, HARVEY K F, BELL D W, *et al.* Salvador Promotes both cell cycle exit and apoptosis in *Drosophila* and is mutated in human cancer cell lines[J]. *Cell*, 2002, 110(4): 467-478. DOI:

- 10.1016/s0092-8674(02)00824-3.
- [12] LAI Z C, WEI X M, SHIMIZU T, *et al.* Control of cell proliferation and apoptosis by mob as tumor suppressor, mats[J]. *Cell*, 2005, 120(5): 675-685. DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.036.
- [13] HARVEY K F, PFLEGER C M, HARIHARAN I K. The *Drosophila* mst ortholog, hippo, restricts growth and cell proliferation and promotes apoptosis[J]. *Cell*, 2003, 114(4): 457-467. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00557-9.
- [14] JIA J H, ZHANG W S, WANG B, *et al.* The *Drosophila* Ste20 family kinase dMST functions as a tumor suppressor by restricting cell proliferation and promoting apoptosis[J]. *Genes Dev*, 2003, 17(20): 2514-2519. DOI: 10.1101/gad.1134003.
- [15] POBBATI A V, HONG W J. A combat with the YAP/TAZ-TEAD oncoproteins for cancer therapy[J]. *Theranostics*, 2020, 10(8): 3622-3635. DOI: 10.7150/thno.40889.
- [16] XU T, WANG W Y, ZHANG S, *et al.* Identifying tumor suppressors in genetic mosaics: the *Drosophila* lats gene encodes a putative protein kinase[J]. *Development*, 1995, 121(4): 1053-1063. DOI: 10.1242/dev.121.4.1053.
- [17] HEINZEN R A, MO Y Y, ROBERTSON S J, *et al.* Characterization of the succinate dehydrogenase-encoding gene cluster (sdh) from the rickettsia *Coxiella burnetii*[J]. *Gene*, 1995, 155(1): 27-34. DOI: 10.1016/0378-1119(94)00888-y.
- [18] MATSUURA K, NAKADA C, MASHIO M, *et al.* Downregulation of SAV1 plays a role in pathogenesis of high-grade clear cell renal cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(1): 1-10. DOI: 10.1186/1471-2407-11-523.
- [19] KAI T, TSUKAMOTO Y, HIJIIYA N, *et al.* Kidney-specific knockout of Sav1 in the mouse promotes hyperproliferation of renal tubular epithelium through suppression of the Hippo pathway[J]. *J Pathol*, 2016, 239(1): 97-108. DOI: 10.1002/path.4706.
- [20] CAO J J, ZHAO X M, WANG D L, *et al.* YAP is overexpressed in clear cell renal cell carcinoma and its knockdown reduces cell proliferation and induces cell cycle arrest and apoptosis[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(4): 1594-1600. DOI: 10.3892/or.2014.3349.
- [21] SCHÜTTE U, BISHT S, HEUKAMP L C, *et al.* Hippo signaling mediates proliferation, invasiveness, and metastatic potential of clear cell renal cell carcinoma[J]. *Transl Oncol*, 2014, 7(2): 309-321. DOI: 10.1016/j.tranon.2014.02.005.
- [22] XIAO J T, SHI Q, LI W G, *et al.* ARRDC1 and ARRDC3 act as tumor suppressors in renal cell carcinoma by facilitating YAP1 degradation[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(1): 132-143.
- [23] KUMAR B, AHMAD R, GIANNICO G A, *et al.* Claudin-2 inhibits renal clear cell carcinoma progression by inhibiting YAP-activation [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 1-16. DOI: 10.1186/s13046-021-01870-5.
- [24] LIU S, YANG Y T, WANG W W, *et al.* Long noncoding RNA TUG1 promotes cell proliferation and migration of renal cell carcinoma via regulation of YAP[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(12): 9694-9706. DOI: 10.1002/jcb.27284.
- [25] ZHANG W Q, LIU R Y, ZHANG L, *et al.* Downregulation of miR-335 exhibited an oncogenic effect via promoting KDM3A/YAP1 networks in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29(5): 573-584. DOI: 10.1038/s41417-021-00335-3.
- [26] XU S, ZHANG H B, CHONG Y, *et al.* YAP promotes VEGFA expression and tumor angiogenesis though Gli2 in human renal cell carcinoma[J]. *Arch Med Res*, 2019, 50(4): 225-233. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.08.010.
- [27] CHEN X P, ZHANG X W, JIANG Y T, *et al.* YAP1 activation promotes epithelial-mesenchymal transition and cell survival of renal cell carcinoma cells under shear stress[J]. *Carcinogenesis*, 2022, 43(4): 301-310. DOI: 10.1093/carcin/bgac014.
- [28] XU T, WEI D, YANG Z, *et al.* ApoM suppresses kidney renal clear cell carcinoma growth and metastasis via the Hippo-YAP signaling pathway[J/OL]. *Arch Biochem Biophys*, 2023, 743: 109642[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37211224/>. DOI: 10.1016/j.abb.2023.109642.
- [29] PAINTAL A, TJOTA M Y, WANG P, *et al.* NF2-mutated renal carcinomas have common morphologic features which overlap with biphasic hyalinizing psammomatous renal cell carcinoma: a comprehensive study of 14 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2022, 46(5): 617-627. DOI:10.1097/PAS.0000000000001846.
- [30] WHITE S M, LAURA AVANTAGGIATI M, NEMAZANY I, *et al.* YAP/TAZ inhibition induces metabolic and signaling rewiring resulting in targetable vulnerabilities in NF2-deficient tumor cells[J]. *Dev Cell*, 2019, 49(3): 425-443.e9. DOI: 10.1016/j.devcel.2019.04.014.
- [31] ZHU Z, WEI D, LI X A, *et al.* RNA-binding protein QKI regulates contact inhibition via Yes-associate protein in ccRCC[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2018, 51(1): 9-19. DOI: 10.1093/abbs/gmy142.
- [32] YANG W H, DING C K C, SUN T A, *et al.* The hippo pathway effector TAZ regulates ferroptosis in renal cell carcinoma[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(10): 2501-2508.e4. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.07.107.
- [33] WU S F, HE H, HUANG J J, *et al.* FMR1 is identified as an immune-related novel prognostic biomarker for renal clear cell carcinoma: a bioinformatics analysis of TAZ/YAP[J]. *Math Biosci Eng*, 2022, 19(9): 9295-9320. DOI: 10.3934/mbe.2022432.
- [34] MENG K, HU Y Y, WANG D K, *et al.* EFHD1, a novel mitochondrial regulator of tumor metastasis in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(5): 2029-2040. DOI: 10.1111/cas.15749.
- [35] PENG Q, WANG L, ZHAO D F, *et al.* Overexpression of FZD1 is associated with a good prognosis and resistance of sunitinib in clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Cancer*, 2019, 10(5): 1237-1251. DOI: 10.7150/jca.28662.
- [36] RIZZO M, CALIÒ A N, BRUNELLI M, *et al.* Clinico-pathological implications of the 2022 WHO renal cell carcinoma classification [J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 116: 102558[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37060647/>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102558.
- [37] FINE S W, ARGANI P, DEMARZO A M, *et al.* Expanding the histologic spectrum of mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney[J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(12): 1554-1560. DOI: 10.1097/01.pas.0000213271.15221.e3.
- [38] REN Q H, WANG L, AL-AHMADIE H A, *et al.* Distinct genomic copy number alterations distinguish mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney from papillary renal cell carcinoma with overlapping histologic features[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(6): 767-777. DOI: 10.1097/pas.0000000000001038.
- [39] MEHRA R, VATS P, CIESLIK M, *et al.* Biallelic alteration and dysregulation of the hippo pathway in mucinous tubular and spindle

- cell carcinoma of the kidney[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(11): 1258-1266. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-16-0267.
- [40] CHEN Y B, XU J N, SKANDERUP A J, *et al*. Molecular analysis of aggressive renal cell carcinoma with unclassified histology reveals distinct subsets[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13131[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27713405/>. DOI: 10.1038/ncomms13131.
- [41] MALOUF G G, FLIPPOT R, DONG Y Y, *et al*. Molecular characterization of sarcomatoid clear cell renal cell carcinoma unveils new candidate oncogenic drivers[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10: 701[2023-08-10]. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57534-5>. DOI: 10.1038/s41598-020-57534-5.
- [42] JIN D, GUO J W, WU Y, *et al*. m<sup>6</sup>A mRNA methylation initiated by METTL3 directly promotes YAP translation and increases YAP activity by regulating the MALAT1-miR-1914-3p-YAP axis to induce NSCLC drug resistance and metastasis[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 135[2023-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6902496/>. DOI: 10.1186/s13045-019-0830-6.
- [43] NIE M, CHEN N, PANG H H, *et al*. Targeting acetylcholine signaling modulates persistent drug tolerance in EGFR-mutant lung cancer and impedes tumor relapse[J/OL]. *J Clin Invest*, 2022, 132(20): e160152[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36048538/>. DOI: 10.1172/JCI160152.
- [44] WU F, YANG J, LIU J, *et al*. Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts and targeted therapy for cancer[J]. *Signal Transduc Target Ther*, 2021, 6(1): 218. DOI: 10.1038/s41392-021-00641-0.
- [45] FU M, HU Y, LAN T, *et al*. The Hippo signalling pathway and its implications in human health and diseases[J]. *Signal Transduc Target Ther*, 2022, 7(1): 376. DOI: 10.1038/s41392-022-01191-9.
- [46] HAN S, LIM J Y, CHO K, *et al*. Anti-cancer effects of YAP inhibitor (CA3) in combination with sorafenib against hepatocellular carcinoma (HCC) in patient-derived multicellular tumor spheroid models (MCTS)[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(11): 2733[2023-08-10]. <https://doi.org/10.3390/cancers14112733>. DOI: 10.3390/cancers14112733.
- [47] DU K, HYUN J, PREMONT R T, *et al*. Hedgehog-YAP signaling pathway regulates glutaminolysis to control activation of hepatic stellate cells[J/OL]. *Gastroenterol*, 2018, 154(5): 1465-1479.e13[2023-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5880682/>. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.12.022.
- [48] TANG F Y, XU D, WANG S Q, *et al*. Chromatin profiles classify castration-resistant prostate cancers suggesting therapeutic targets [J/OL]. *Science*, 2022, 376(6596): eabe1505[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35617398/>. DOI: 10.1126/science.abe1505.
- [49] MAILLE E, LEVALLET J, DUBOIS F, *et al*. A defect of amphiregulin release predicted longer survival independently of YAP expression in patients with pleural mesothelioma in the IFCT-0701 MAPS phase 3 trial. [J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(11): 1889-1904. DOI:10.1002/ijc.33997.
- [50] HIGASHI T, HAYASHI H, KITANO Y, *et al*. Statin attenuates cell proliferative ability *via* TAZ (WWTR1) in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Med Oncol*, 2016, 33(11): 123[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27734263/>. DOI: 10.1007/s12032-016-0845-6.
- [51] MUDIANTO T, CAMPBELL K M, WEBB J, *et al*. Yap1 mediates trametinib resistance in head and neck squamous cell carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(8): 2326-2339. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-19-4179.
- [52] ISLAM M S, AFRIN S, SINGH B, *et al*. Extracellular matrix and Hippo signaling as therapeutic targets of antifibrotic compounds for uterine fibroids[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(7): e475[2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34323413/>. DOI: 10.1002/ctm2.475.

[收稿日期] 2023-08-21

[修回日期] 2023-11-11

[本文编辑] 向正华