

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.07.016

· 综述 ·

转录因子 TEAD4 在肿瘤发生发展及治疗中的作用

Role of transcription factor TEAD4 in carcinogenesis, development and therapy of tumors

宋经略 综述; 崔龙 审阅(上海交通大学医学院附属新华医院 肛肠外科, 上海 200092)

[摘要] TEA 转录因子 4 (TEAD4) 是 Hippo 信号通路中转录共激活子 YAP/TAZ 下游最重要的转录因子 TEAD 家族的成员之一。近年来, TEAD4 的促癌作用被逐渐发现, 其可与 YAP 形成转录复合体或不依赖于 YAP 独立调控下游相关靶基因的表达, 在胃肠道肿瘤、肝癌、肺癌、乳腺癌等多种人类实体肿瘤中发挥促癌作用, 导致肿瘤的发生和进展, 并且是多种肿瘤不良预后的标志。此外, 靶向 TEAD4 及以阻断 YAP-TEAD4 结合为靶点的药物在多种肿瘤的体外实验及动物模型中取得显著的治疗效果, 提示 TEAD4 可能是肿瘤治疗的一个理想靶点。本文就目前 TEAD4 在肿瘤发生、发展及治疗中的研究现状作一总结及展望, 以期作为 TEAD4 的后续研究及以其为靶点的肿瘤治疗提供新思路。

[关键词] TEA 转录因子 4 (TEAD4); YAP 转录因子; 肿瘤; Hippo 信号通路

[中图分类号] R392.11; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)07-0817-06

Hippo 信号通路是近 20 年来发现的在调控器官大小及组织稳态中起关键作用的信号通路, 也是肿瘤相关细胞信号转导通路的研究热点^[1-2]。转录共激活子 YAP/TAZ 是 Hippo 通路中的核心部分, 通过与 TEAD 等转录因子结合调控下游相关靶基因的表达。研究^[1,3]表明, YAP/TAZ 在人类多种肿瘤中被激活, 与大多数实体肿瘤的发生、发展及临床预后密切相关。近几年来, TEAD 家族中的 TEA 转录因子 4 (TEA domain transcription factor 4, TEAD4) 在肿瘤发生、发展中的作用被逐渐发现, TEAD4 可通过依赖于 YAP 的方式或作为一个独立发挥转录调控功能的癌基因在胃肠道肿瘤、肝癌、肺癌、乳腺癌等多种人类实体肿瘤中发挥促癌作用。本文将依次阐述各种肿瘤中 TEAD4 的作用机制, 总结针对 TEAD4 促癌作用的肿瘤治疗研究成果, 以期为后续深入机制探究及以 TEAD4 和 Hippo 通路为靶点的肿瘤治疗提供理论支持及新思路。

1 TEAD4 与 Hippo 信号通路

Hippo 信号通路是由一系列激酶组成的级联信号网络, 通过抑制下游转录共激活因子 YAP/TAZ, 调控靶基因的转录, 进而调控细胞的增殖、凋亡、迁移及分化潜能等多种生物学行为。当 Hippo 信号通路异常失活时, YAP/TAZ 蛋白水平上调并在细胞核中聚集, 通过与 TEAD、RUNX1/2、ErbB4、p63/p73、Smad 等多种转录因子结合^[1-2], 调控下游相关靶基因的表达, 引起组织及器官异常生长, 最终可导致肿瘤

的发生、转移及对化疗药物抵抗。大量研究^[1,3]表明, YAP 和 TAZ 在人类多种肿瘤中广泛被激活, 与大多数实体肿瘤的发生、发展及临床预后密切相关。因此, Hippo 信号通路调控肿瘤发生发展的机制及以其为靶点的治疗方法对肿瘤的预防、治疗及防止复发而言具有极其重大的研究价值。

在与 YAP/TAZ 结合的众多转录因子中, TEAD 转录因子家族占最核心的地位^[1-2]。TEAD 家族包括 TEAD1-4 四个同源转录因子, 介导了 YAP 绝大多数的转录调控过程。多项研究表明, 与 TEAD 结合缺陷的突变型 YAP 无法正常调控下游靶基因的表达^[2]; 回补此突变型 YAP 无法补救 YAP 敲除小鼠皮肤及心肌生长发育缺陷的表型^[4-5]; YAP 需要通过与 TEAD 结合才能促进乳腺癌及黑色素瘤的进展及转移^[6], 且通过药物切断 YAP 与 TEAD 的结合可以抑制肝癌的肿瘤发生过程^[7]。上述证据除表明 TEAD 在 Hippo 通路中的重要地位外, 也提示 TEAD 本身在肿瘤中的研究意义。TEAD 家族成员中, TEAD4 近几年来被更多的报道作为一个癌基因, 可通过与 YAP/TAZ 或其他共调控子结合, 在多种肿瘤中发挥作用; 更重要的

[基金项目] 上海市卫生计生委青年科研项目 (No. 20154Y0203)。Project supported by the Health and Family Planning Commission for Young Program of Shanghai Municipal (No. 20154Y0203)

[作者简介] 宋经略 (1993-), 男, 博士生, 住院医师, 主要从事结直肠癌发生及转移的研究, E-mail: j_l_song@outlook.com

[通信作者] 崔龙 (CUI Long, corresponding author), 博士, 教授、主任医师, 博士生导师, 主要从事结直肠癌的临床及基础研究, E-mail: cuilong@xinhua.com.cn

是, TEAD4 也被证明可以不依赖 YAP/TAZ 而独立发挥转录调控功能, 促进胃癌、结直肠癌等多种肿瘤的进展。

2 TEAD4 在肿瘤发生发展中的作用

2.1 TEAD4 与胃癌

2.1.1 TEAD4 促进胃癌细胞增殖及迁移 LIM 等^[8]发现, 在胃癌中 TEAD4 启动子区域明显去甲基化, 导致 TEAD4 的表达水平显著提高, 而去甲基化程度与胃癌的不良预后、肿瘤大小及恶性程度具有明显的相关性。胃癌细胞中敲减 TEAD4 后, 使体外实验中的肿瘤细胞增殖及侵袭能力受到抑制, 裸鼠成瘤实验肿瘤大小显著降低, 且与肿瘤细胞增殖及迁移相关的部分靶基因显著下调^[8-9]。研究^[10]表明, RAC-TRIO 信号通路可以通过抑制 LATS1/2 对 YAP 的磷酸化作用, 使 YAP-RUNX3 复合体分离, 向 YAP-TEAD4 结合转变, 从而减弱 RUNX3 引起的细胞凋亡及周期阻滞, 而由 YAP-TEAD4 作用促进细胞增殖。

2.1.2 TEAD4 在胃癌中的作用受多种微小 RNA (miRNA) 调控 ZHOU 等^[9]发现, 在胃癌中 TEAD4 受 miR-1343-3p 及 miR-4269 负调控, 且 miR-4269 下调与胃癌的不良预后相关。KANG 等^[11]发现, miR-375 可以通过抑制 YAP-TEAD4-结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 轴发挥抑癌作用, 而在胃癌中 miR-375 因启动子甲基化及组蛋白去甲基化而表达下调, 使其对 YAP-TEAD4-CTGF 的抑制作用解除, 从而导致胃癌发生。同样, 在 LIM 等^[12]的研究中指出, miR-1271 的表达在胃癌中因 DNA 甲基化而受到抑制, 而外源过表达 miR-1271 导致 TEAD4 表达下调, 胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭能力也因此受到抑制。

2.2 TEAD4 与结直肠癌

2.2.1 TEAD4 不依赖 YAP 促进结直肠癌的 EMT 及远处转移 研究^[13-14]发现, 在结直肠癌中 TEAD4 的表达水平较正常肠上皮显著上调, 且高表达 TEAD4 与不良预后密切相关。晚期结直肠癌患者 (III、IV 期) 较早期 TEAD4 表达水平显著提高, TEAD4 可以通过转录调控增加波形蛋白 (vimentin) mRNA 的表达, 增强结直肠癌细胞的迁移及侵袭能力, 从而促进结直肠癌 EMT 及肺转移, 且通过与 YAP 结合缺陷的突变体 TEAD4^{Y429}回补实验证明, TEAD4 的这一作用是不依赖于 YAP 的。此外, 结直肠癌细胞系中敲减 TEAD4 后, 赖氨酸氧化酶 (lysyl oxidase, LOX) 的表达水平明显降低, 而 LOX 与结直肠癌的不良预后及术后肝、肺转移的发生密切相关^[15]。这些研究结果表明, TEAD4 是结直肠癌的独立不良预后标志物, 且与

结直肠癌的远处转移密切相关。

2.2.2 TEAD4 参与促进结直肠癌细胞增殖及肿瘤形成 BYUN 等^[16]发现, SRC 促癌基因编码的酪氨酸蛋白激酶 Src (cSRC) 可通过增加 TAZ 的表达水平促进结直肠癌细胞增殖及动物模型中肿瘤的发生, 而这一过程导致的 TAZ 下游靶基因的变化需要 TEAD4 的参与。有学者^[17]发现, TEAD4 通过与转录因子 TCF4 结合形成复合体, 调控下游 Wnt 通路相关基因表达, 促进结直肠癌细胞增殖及肿瘤形成。而 YAP 的拮抗剂 VGLL4 除抑制 YAP-TEAD4 结合外, 亦可对 TEAD4-TCF4 复合体进行负调控, 进而抑制 Wnt 通路, 且 VGLL4 对 Wnt 通路的调控是必需经 TEAD4 介导的。结果表明, Hippo 与 Wnt 通路在结直肠癌的发生中具有交叉协同作用, 而 TEAD4 是联系两通路的重要纽带。

2.3 TEAD4 与肝癌

TEAD4 在肝癌中主要与 YAP 结合发挥促进肝癌细胞增殖的功能。研究^[18]发现, YAP 通过结合 TEAD4 上调 Jag-1 的表达, 从而激活 Notch 信号通路。WANG 等^[19]发现, YAP/TEAD4 直接结合 ErbB2 的启动子区域促进其转录, 进而激活 ErbB2 通路, 两者最终结果都促进肝癌细胞增殖。此外, SOFIA 等^[20]发现, YAP/TEAD4 通过诱导并结合 FOXM1, 促进与染色体不稳定相关的两组基因的特征性表达, 最终可引起肝的异常增生和肿瘤形成。而 YAP/TEAD4 在肝癌中发挥作用的同时, 其本身还受其他因素的调控。已有研究^[21]表明, 去乙酰化酶家族成员 SIRT1 通过使 YAP 去乙酰化, 促进 YAP/TEAD4 的结合及其转录活性, 最终促进肝癌细胞生长; 而肝细胞核因子 4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α) 受 YAP 负调控, 同时其过表达又可抑制 YAP/TEAD4 诱导的肝癌细胞增殖和干细胞扩增^[22]。研究^[23]表明, miR-375 可通过与 YAP 的 3' UTR 结合而调控 YAP 的表达活性。通过抑制 miR-375 可显著减弱肝癌细胞系 HepG2 细胞的增殖及侵袭能力。

2.4 TEAD4 与其他肿瘤

除在上述 3 种癌症中相对较多的研究外, TEAD4 在其他多种肿瘤中的作用逐渐也被发掘, 包括乳腺癌、肺癌、卵巢癌、口腔癌、神经系统肿瘤、生殖细胞肿瘤、黑色素瘤、食管癌、恶性间皮瘤等。在乳腺癌中, TEAD4 被报道可抑制乳腺癌细胞系中细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 的抑制蛋白 p27 的表达, 从而促进乳腺癌细胞的体外增殖及体内成瘤^[24]; TEAD4 还可在三阴性乳腺癌中调控 G2/S 期应答相关蛋白 1 (G2 and S phase expressed 1, GTSE1) 的转录, 促进癌细胞的侵袭和转移^[25]。与在

胃癌中的作用相似, TEAD4 在肺癌中可以促进肿瘤细胞增殖及转移, 而其表达同样受到具有抑癌作用的 miRNA 的负调控, 包括 miR-512 和 miR6839-3p; 而这两种 miRNA 均经 TEAD4 mRNA 的 3' UTR 中的靶点直接抑制 TEAD4 的表达^[26-27]。作用机制类似地, TEAD4 可通过与 YAP 结合, 调控下游细胞增殖或细胞周期相关蛋白的转录, 在卵巢癌及口腔癌中促进肿瘤细胞的增殖^[28-29]; 还可与 TGF- β 信号通路相联系, 通过形成 YAP-TEAD4-Smad3-p300 调控复合体, 与 CTGF 的启动子结合并调控其转录, 促进恶性间皮瘤的生长^[30-31]。此外, TEAD4 也被报道在卵巢癌、成神经细胞瘤中是一个不良预后的标志^[28,32]; 在睾丸生殖细胞瘤、食管鳞状细胞瘤的基因表达谱检测分析中 TEAD4 的表达明显升高^[33-34], 但目前在这些肿瘤中 TEAD4 的作用及机制研究相对较少。

3 TEAD4 与肿瘤治疗

随着 Hippo 信号通路的研究深入及 YAP 在各种肿瘤中的促癌作用被揭示, 靶向 Hippo 信号通路的治疗方法也成为当下的一个研究热点。已有大量研究反复证实下游与 TEAD 家族形成 YAP-TEAD 复合体调控靶基因表达是 YAP 发挥促癌作用最重要的途径, 而目前针对 TEAD4 的肿瘤治疗的研究也已广泛并深入地开展, 多项研究成果已经显示出了明显的抑癌效果。根据 TEAD4 的结构和功能, 目前以 TEAD4 为靶点的治疗策略方向可被分为两大类: 一是通过小分子药物直接靶向 TEAD4 以抑制其活性; 二是通过阻断 YAP-TEAD4 的结合, 从而抑制其下游信号通路转导。

3.1 直接靶向 TEAD4

研究表明, TEAD 家族蛋白结构中 DNA 结合区域(DNA binding domain, DBD)的突变会导致肿瘤生长速度减慢^[35], 这是靶向 DBD 区域这一构想存在的最初证据; 然而受限于 DBD 区域高度保守的序列、DNA 与蛋白紧密的构象及电荷联系, 目前尚无可以应用的靶向结合 DBD 区域的小分子药物被研发^[36]。而靶向 TEAD 蛋白结构中 YAP 结合区域(YAP binding domain, YBD)的研究取得了一些有应用意义的成果。TEAD 经翻译后的棕榈酰化(palmitoylation)修饰会在 YBD 区域形成一个疏水口袋结构, 这一结构是可被小分子抑制剂靶向结合的^[37]。经筛选, 非甾体类消炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)氟灭酸(flufenamic acid)及其类似物被证明可以结合 YBD 的疏水口袋区域并抑制 YAP-TEAD 靶基因的转录以及细胞的增殖和迁移能力^[37]。

3.2 阻断 YAP-TEAD4 的结合

阻断 TEAD 与 YAP 的结合是目前研究成果最多也最有希望付诸于应用的治疗策略。随着生化及结构的研究深入, TEAD 与 YAP 结合的 3 个结合面被发现, 随之而来的小分子药物筛选及药物设计中也涌现出多个有效药物。

3.2.1 VGLL4 模拟肽 同 YAP 类似, VGLL4 也无法与 DNA 直接结合, 其亦需要通过 TDU 结构域与 TEAD 结合进而发挥转录调控活性, 但在多种肿瘤中其被报道作为一个抑癌基因存在。研究^[38]发现, VGLL4 在胃癌中发挥抑癌作用, 其表达水平与正常胃组织相比在胃癌中明显降低, 且低 VGLL4 表达与胃癌不良预后、肿瘤大小及淋巴结转移密切相关。VGLL4 可通过 TDU 结构域直接与 TEAD4 的 YAP 结合域相互作用, 竞争性地抑制 YAP 与 TEAD4 复合体的形成, 进而影响 TEAD4 的转录活性和与肿瘤发生发展相关的 YAP-TEAD4 下游靶基因如 CTGF、CYR61 的表达, 最终抑制肿瘤生长。在上述过程中, VGLL4 的 TDU 结构域是中心环节, 且单纯的 TDU 结构域被证明即可发挥 VGLL4 对 YAP-TEAD4 的抑制作用, 基于此小分子模拟抑制肽“超级 TDU(super-TDU)”被研发用以靶向 YAP-TEAD4, 从而抑制肿瘤。超级 TDU 可以显著抑制多个胃癌细胞系体外培养条件下的细胞增殖及在体内环境中抑制裸鼠移植瘤的生长, 其可明显抑制从胃癌组织分离的原代胃癌细胞的增殖和克隆形成, 并能在幽门螺杆菌诱导的小鼠胃癌发生模型中抑制肿瘤形成。

同样在结直肠癌中, VGLL4 的表达也显著下调, 并与患者的生存率呈正相关^[17]。超级 TDU 可明显抑制结肠癌细胞系 HCT116 及 SW480 在体内外条件下的增殖及 APC 小鼠的肠道肿瘤发生。此外, 利用 APC 小鼠模型对超级 TDU 及 5-FU 处理结果进行对比, 在对肿瘤同等的抑制效果下, 超级 TDU 处理组小鼠较 5-FU 具有更低的死亡率及药物毒性。这些结果提示, 超级 TDU 具有良好的应用前景, 其不仅能显著地预防胃肠道肿瘤发生及抑制肿瘤生长的作用, 且与常规化疗药物 5-FU 相比在基础实验中具有更低的药物毒性。故在其他肿瘤中 VGLL4 模拟肽类小分子药物是否也可抑制 YAP-TEAD4 结合进而发挥抑癌作用, 以及进一步的临床前实验、适于临床应用的药物研发和临床试验值得期待。

3.2.2 氨来占诺(amlexanox)和维替泊芬(verteporfin) 氨来占诺及维替泊芬起初并非是治疗肿瘤的药物, 前者是 TBK1 抑制剂, 具有抗炎、抑制过敏反应等免疫调控作用, 后者主要用来治疗眼部新生血管形成及眼组织胞浆菌病等眼疾患。氨来占诺通过抑制激酶 TBK1 进而抑制其下游 IRF3 的活性, 而研究^[39]

发现 IRF3 可以通过同时与 YAP、TEAD4 结合并促进其形成复合物入核发挥转录调控功能, 敲除 IRF3 可以显著抑制 YAP-TEAD4 引起的胃癌发展, 氨来占诺通过抑制 IRF3 的活性显著抑制胃癌细胞的生长并也在裸鼠成瘤及幽门螺杆菌诱导胃癌发生模型中发挥与 5-FU 类似的抗肿瘤效果。

维替泊芬为第二代卟啉类光敏剂, 被光照射激活后在有氧环境下可形成细胞毒性产物。以此为原理的光能疗法已经在多种肿瘤的治疗中被研究尝试, 包括胰腺癌^[40]及转移性乳腺癌^[41]等。在不需光照的条件下, 维替泊芬亦可以通过抑制 YAP-TEAD4 的结合并发挥抗癌作用^[20,42], 如在葡萄膜黑色素瘤中下调 YAP-TEAD4 下游靶基因表达并促进肿瘤细胞的凋亡, 抑制其增殖、侵袭及迁移能力; 在肝癌中通过减少 YAP-TEAD4 引起的染色体不稳定而抑制肝癌的发生。

3.2.3 YAP 样肽 (YAP-like peptides) 中国学者^[43-44]根据 TEADs-YAP 结合的第三结合面设计并研发出了与 YAP 结合区域类似的多肽小分子药物, 并证实体外可以显著抑制 TEAD 与 YAP 的结合, 但其是否可通过抑制 YAP-TEAD4 而发挥抑癌作用有待后续更多实验证明。

4 展望

TEAD4 是 Hippo 信号通路中重要的转录因子, 在多种癌组织中表达增高, 并且是多种肿瘤的不良预后标志。其可与共激活因子 YAP 形成转录调控复合体, 调控下游靶基因的表达, 导致肿瘤发生, 并促进肿瘤细胞增殖、侵袭及迁移能力。而越来越多的研究表明, 作为一个有致癌促癌作用的转录因子, TEAD4 不局限于受上游 YAP 的驱动, 其下游调控大量独立于 YAP 的靶基因, 并可通过不依赖于 YAP 的方式促进肿瘤的 EMT 及远处转移, 还可作为中间媒介参与 Hippo 通路, 与其他信号通路的联系。此外, 目前关于 TEAD4 对肿瘤生物学功能的影响主要包括影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭及迁移能力, 而对 TEAD4 是否影响肿瘤相关血管、淋巴管形成这一重要领域的研究目前尚未开展, 尤其在多项临床数据中可见 TEAD4 在结直肠癌中、TEAD4-YAP 复合体的抑制剂 VGLL4 在胃癌中与淋巴结转移率密切相关。因此, 除了直接影响肿瘤细胞的侵袭、迁移能力之外, TEAD4 是否可通过促进淋巴管及血管形成增加淋巴结转移、远处脏器转移率值得深入研究, 且其在其他尚未报道的肿瘤中行使怎样的功能及脱离 YAP 之外的促癌机制和转录调控作用有待进一步探究。以靶向 TEAD4 及阻断 YAP-TEAD4 复合体形成

的小分子药物研究虽然已经展现出显著的抗肿瘤效果和较小的副作用, 但仍处于基础研究阶段, 更加合理有效的新药开发、更为严谨的机制探究、可靠的动物模型佐证和大样本临床试验有待未来进行。

[参考文献]

- [1] YU F X, ZHAO B, GUAN K L. Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer[J/OL]. *Cell*, 2015, 163(4): 811-828[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4638384/>. DOI:10.1016/j.cell.2015.10.044.
- [2] ZHAO B, YE X, YU J D, et al. TEAD mediates YAP-dependent gene induction and growth control[J/OL]. *Genes Dev*, 2008, 22(14): 1962-1971[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2492741/>. DOI:10.1101/gad.1664408.
- [3] ZANCONATO F, CORDENONSI M, PICCOLO S. YAP/TAZ at the roots of cancer[J/OL]. *Cancer Cell*, 2016, 29(6): 783-803[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6186419/>. DOI:10.1016/j.ccell.2016.05.005.
- [4] SCHLEGELMILCH K, MOHSENI M, KIRAK O, et al. Yap1 acts downstream of α -catenin to control epidermal proliferation[J/OL]. *Cell*, 2011, 144(5): 782-795[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3237196/>. DOI:10.1016/j.cell.2011.02.031.
- [5] VON GISE A, LIN Z Q, SCHLEGELMILCH K, et al. YAP1, the nuclear target of Hippo signaling, stimulates heart growth through cardiomyocyte proliferation but not hypertrophy[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(7): 2394-2399[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289361/>. DOI: 10.1073/pnas.1116136109.
- [6] LAMAR J M, STERN P, LIU H, et al. The Hippo pathway target, YAP, promotes metastasis through its TEAD-interaction domain[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(37): E2441-E2450[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3443162/>. DOI:10.1073/pnas.1212021109.
- [7] LIU-CHITTENDEN Y, HUANG B, SHIM J S, et al. Genetic and pharmacological disruption of the TEAD-YAP complex suppresses the oncogenic activity of YAP[J/OL]. *Genes Dev*, 2012, 26(12): 1300-1305[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3387657/>. DOI:10.1101/gad.192856.112.
- [8] LIM B, PARK J L, KIM H J, et al. Integrative genomics analysis reveals the multilevel dysregulation and oncogenic characteristics of TEAD4 in gastric cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(5): 1020-1027. DOI:10.1093/carcin/bgt409.
- [9] ZHOU Y, HUANG T, ZHANG J, et al. TEAD1/4 exerts oncogenic role and is negatively regulated by miR-4269 in gastric tumorigenesis[J/OL]. *Oncogene*, 2017, 36(47): 6518-6530[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5702719/>. DOI: 10.1038/onc.2017.257.
- [10] JANG J W, KIM M K, LEE Y S, et al. RAC-LATS1/2 signaling regulates YAP activity by switching between the YAP-binding partners TEAD4 and RUNX3[J]. *Oncogene*, 2017, 36(7): 999-1011. DOI: 10.1038/onc.2016.266.
- [11] KANG W, HUANG T T, ZHOU Y H, et al. MiR-375 is involved in Hippo pathway by targeting YAP1/TEAD4-CTGF axis in gastric

- carcinogenesis[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 92[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833783/>. DOI: 10.1038/s41419-017-0134-0.
- [12] LIM B, KIM H J, HEO H, et al. Epigenetic silencing of miR-1271 enhances MEK1 and TEAD4 expression in gastric cancer[J/OL]. *Cancer Med*, 2018: Epub ahead of print [2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6051202/>. DOI: 10.1002/cam4.1605.
- [13] LIU Y, WANG G, YANG Y, et al. Increased TEAD4 expression and nuclear localization in colorectal cancer promote epithelial-mesenchymal transition and metastasis in a YAP-independent manner[J]. *Oncogene*, 2016, 35(21): 2789-2800. DOI:10.1038/ncr.2015.342.
- [14] CHO S Y, GWAK J W, SHIN Y C, et al. Expression of Hippo pathway genes and their clinical significance in colon adenocarcinoma[J/OL]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4926-4936[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835912/>. DOI: 10.3892/ol.2018.7911.
- [15] LIU Y, WANG G H, LIANG Z L, et al. Lysyl oxidase: A colorectal cancer biomarker of lung and hepatic metastasis[J/OL]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(7): 785-793[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6026604/>. DOI:10.1111/1759-7714.12645.
- [16] BYUN M R, HWANG J H, KIM A R, et al. SRC activates TAZ for intestinal tumorigenesis and regeneration[J]. *Cancer Lett*, 2017, 410: 32-40. DOI:10.1016/j.canlet.2017.09.003.
- [17] JIAO S, LI C C, HAO Q, et al. VGLL4 targets a TCF₄-TEAD4 complex to coregulate Wnt and Hippo signalling in colorectal cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14058[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5216127/>. DOI: 10.1038/ncomms14058.
- [18] TSCHAHARGANEH D F, CHEN X, LATZKO P, et al. Yes-associated protein up-regulates Jagged-1 and activates the Notch pathway in human hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1530-1542.e12[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3665638/>. DOI:10.1053/j.gastro.2013.02.009.
- [19] WANG E Y, CHENG J C, THAKUR A, et al. YAP transcriptionally regulates ErbB2 to promote liver cell proliferation[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2018: S1874-S9399(18)30039-7. DOI:10.1016/j.bbagr.2018.07.004.
- [20] WEILER S M E, PINNA F, WOLF T, et al. Induction of chromosome instability by activation of yes-associated protein and forkhead box M1 in liver cancer[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(8): 2037-2051.e22. DOI:10.1053/j.gastro.2017.02.018.
- [21] MAO B, HU F, CHENG J, et al. SIRT1 regulates YAP2-mediated cell proliferation and chemoresistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2014, 33(11): 1468-1474. DOI:10.1038/ncr.2013.88.
- [22] CAI W Y, LIN L Y, HAO H, et al. Yes-associated protein/TEA domain family member and hepatocyte nuclear factor 4-alpha (HNF4 α) repress reciprocally to regulate hepatocarcinogenesis in rats and mice[J]. *Hepatology*, 2017, 65(4): 1206-1221. DOI: 10.1002/hep.28911.
- [23] 张小路, 杜梅红, 陈红跃, 等. miR-375 靶向调控 YAP 表达对肝癌细胞增殖和侵袭能力的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(1): 79-84. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2019.01.013
- [24] WANG C Y, NIE Z, ZHOU Z M, et al. The interplay between TEAD4 and KLF5 promotes breast cancer partially through inhibiting the transcription of p27Kip1[J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(19): 17685-17697[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4627338/>. DOI:10.18632/oncotarget.3779.
- [25] STELITANO D, PECHE L Y, DALLA E, et al. GTSE1: a novel TEAD4-E2F1 target gene involved in cell protrusions formation in triple-negative breast cancer cell models[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 67422-67438[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5620183/>. DOI:10.18632/oncotarget.18691.
- [26] ADI HAREL S, BOSSEL BEN-MOSHE N, AYLON Y, et al. Reactivation of epigenetically silenced miR-512 and miR-373 sensitizes lung cancer cells to cisplatin and restricts tumor growth[J/OL]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(8): 1328-1340[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4495356/>. DOI: 10.1038/cdd.2014.221.
- [27] ZHANG Q, FAN H, ZOU Q, et al. TEAD4 exerts pro-metastatic effects and is negatively regulated by miR6839-3p in lung adenocarcinoma progression[J/OL]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(7): 3560-3571[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6010880/>. DOI: 10.1111/jcmm.13634.
- [28] XIA Y, CHANG T, WANG Y M, et al. YAP promotes ovarian cancer cell tumorigenesis and is indicative of a poor prognosis for ovarian cancer patients[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91770[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3951505/>. DOI:10.1371/journal.pone.0091770.
- [29] TAKEUCHI S, KASAMATSU A, YAMATOJI M, et al. TEAD4-YAP interaction regulates tumoral growth by controlling cell-cycle arrest at the G1 phase[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(2): 385-390. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.03.050.
- [30] FUJII M, TOYODA T, NAKANISHI H, et al. TGF- β synergizes with defects in the Hippo pathway to stimulate human malignant mesothelioma growth[J/OL]. *J Exp Med*, 2012, 209(3): 479-494[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3302232/>. DOI: 10.1084/jem.20111653.
- [31] FUJII M, NAKANISHI H, TOYODA T, et al. Convergent signaling in the regulation of connective tissue growth factor in malignant mesothelioma: TGF β signaling and defects in the Hippo signaling cascade[J/OL]. *Cell Cycle*, 2012, 11(18): 3373-3379[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3466546/>. DOI: 10.4161/cc.21397.
- [32] RAJBHANDARI P, LOPEZ G, CAPDEVILA C, et al. Cross-cohort analysis identifies a TEAD4-MYC positive feedback loop as the core regulatory element of high-risk neuroblastoma[J/OL]. *Cancer Discov*, 2018, 8(5): 582-599[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5967627/>. DOI:10.1158/2159-8290.CD-16-0861.
- [33] WANG X H, LI G, LUO Q S, et al. Identification of crucial genes associated with esophageal squamous cell carcinoma by gene expression profile analysis[J/OL]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 8983-8990[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5958829/>. DOI:10.3892/ol.2018.8464.
- [34] SKOTHEIM R I, AUTIO R, LIND G E, et al. Novel genomic aberrations in testicular germ cell tumors by array-CGH, and associated gene expression changes[J/OL]. *Cell Oncol*, 2006, 28(5/6): 315-326[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4615958/>.

- [35] SHI Z, HE F, CHEN M, et al. DNA-binding mechanism of the Hippo pathway transcription factor TEAD4[J]. *Oncogene*, 2017, 36(30): 4362-4369. DOI: 10.1038/onc.2017.24.
- [36] HOLDEN J K, CUNNINGHAM C N. Targeting the hippo pathway and cancer through the TEAD family of transcription factors[J]. *Cancers*, 2018, 10(3). DOI: 10.3390/cancers10030081.
- [37] POBBATI A V, HAN X, HUNG A W, et al. Targeting the central pocket in human transcription factor TEAD as a potential cancer therapeutic strategy[J]. *Structure*, 2015, 23(11): 2076-2086. DOI: 10.1016/j.str.2015.09.009.
- [38] JIAO S, WANG H Z, SHI Z B, et al. A peptide mimicking VGLL4 function acts as a YAP antagonist therapy against gastric cancer[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(2): 166-180. DOI:10.1016/j.ccr.2014.01.010.
- [39] JIAO S, GUAN J M, CHEN M, et al. Targeting IRF3 as a YAP agonist therapy against gastric cancer[J/OL]. *J Exp Med*, 2018, 215(2): 699-718[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5789414/>. DOI:10.1084/jem.20171116.
- [40] HUGGETT M T, JERMYN M, GILLAMS A, et al. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer[J/OL]. *Br J Cancer*, 2014, 110(7): 1698-1704[2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3974098/>. DOI: 10.1038/bjc.2014.95.
- [41] AKENS M K, WISE-MILESTONE L, WON E, et al. In vitro and in vivo effects of photodynamic therapy on metastatic breast cancer cells pre-treated with zoledronic acid[J]. *Photodiagnosis Photody Ther*, 2014, 11(3): 426-433. DOI:10.1016/j.pdpdt.2014.04.002.
- [42] MA Y W, LIU Y Z, PAN J X. Verteporfin induces apoptosis and eliminates cancer stem-like cells in uveal melanoma in the absence of light activation[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(12): 2816-2830 [2019-01-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5199756/>.
- [43] ZHOU Z, HU T, XU Z, et al. Targeting Hippo pathway by specific interruption of YAP-TEAD interaction using cyclic YAP-like peptides[J]. *FASEB J*, 2015, 29(2): 724-732. DOI: 10.1096/fj.14-262980.
- [44] ZHANG Z, LIN Z, ZHOU Z, et al. Structure-based design and synthesis of potent cyclic peptides inhibiting the YAP-TEAD protein-protein interaction[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2014, 5(9): 993-998. DOI: 10.1021/ml500160m.

[收稿日期] 2019-01-19

[修回日期] 2019-06-06

[本文编辑] 党瑞山