

Hippo信号转导通路中SAV1蛋白在肝细胞癌发生发展中的作用

马艳¹, 汪茂荣² (1.南京中医药大学附属八一医院 全军肝病中心, 南京 210002; 2.东部战区总医院秦淮医疗区 全军肝病中心, 南京 210002)

摘要: Hippo信号转导通路最早在果蝇体内被发现, 具有调控细胞增殖和凋亡的作用。近年来研究表明, 该通路与肿瘤的发生发展关系密切。SAV1 (Salvador homolog1) 是Hippo信号转导通路的支架蛋白和核心组件, 可负向调控肿瘤细胞的增殖、分化, 已成为研究热点。本文就SAV1的结构和功能及其在肝细胞癌发生发展中的作用及机制进行综述。

关键词: Hippo信号转导通路; SAV1; 肝细胞癌; 免疫治疗

Role of protein SAV1 of Hippo signaling transduction pathway on the development of hepatocellular carcinoma

Ma Yan¹, Wang Maorong² (1.Liver Diseases Center of PLA, The Affiliated 81st Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210002, China; 2.Liver Diseases Center of PLA, Eastern Theater General Hospital, QinHuai District Medical Area, Nanjing 210002, China)

Abstract: Hippo signaling transduction pathway, initially discovered in fruit flies, plays an important role in regulating cell proliferation and apoptosis. Recent studies have revealed that tumor initiation and progression could be tightly linked to altered Hippo signaling. SAV1 is believed to act as core components of the Hippo pathway. SAV1 worked as a cancer suppressor in restrict cell number and promoting apoptosis in differentiating. In recent years, studies have been intensively focused on effects of SAV1 in human tumorigenesis. This article reviewed the structure and function of SAV1 and its role on the development of liver cancer.

Key Words: Hippo signaling transduction pathway; SAV1; Hepatocellular carcinoma; Immunotherapy

原发性肝癌是四大恶性肿瘤之一, 居我国肿瘤致死病因的第3位, 严重威胁人们的生命健康^[1,2]。肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 在原发性肝癌中最常见, 占80%~90%。乙型肝炎病毒感染、丙型肝炎病毒感染、大量酒精及黄曲霉素的摄入是HCC的主要致病因素, 因慢性肝炎肝硬化导致的HCC约占90%^[3]。肝脏具有自我修复能力, 分化的肝细胞能够形成新的细胞组织, 重新参与细胞循环。肝窦作为肝脏中特殊的毛细血管, 是肝脏强大的血供平台, 血液流经肝窦时, 血流减缓, 可更好地进行细胞与血液间的物质交换并形成肝脏免疫中枢。Hippo信号转导通路在细胞增殖的调节、组织器官的生长及细胞生长环境的稳定等方面发挥重要作用, 被认为是维持肝脏稳态、抑制肿瘤形成的重要调节器。SAV1作为Hippo信号转导通路上的支架蛋白, 具有促进细胞凋亡、抑制细胞增殖及调节

细胞周期的作用, 在抑制肿瘤进展方面具有重要潜能。SAV1在肝细胞癌发生发展过程中的作用和分子机制尚未明确, 是目前研究的热点和难点。本文就SAV1近期相关研究进展进行综述。

1 Hippo 信号转导通路概述

1.1 Hippo信号转导通路的发现及组成 Hippo信号转导通路最早在果蝇体内被发现, 研究人员在果蝇体内先后发现了Warts (Wts)、Salvador (Sav)、Hippo (hpo)、Mob as tumor suppressor (Mats) 及Yorkie (yki) 5种基因, 其功能失调均可导致组织器官过度生长^[4], 从遗传学和生理学角度, Hippo信号转导通路因hpo基因突变可导致器官组织增大类似河马状, 且该通路基因突变导致的器官表型不同于其他已知通路而得名^[5]。早前国内学者Xu等^[6]对果蝇细胞突变体的筛查发现, 增殖过度突变可导致晚期幼虫和蛹的死亡, 从而为寻找抑制细胞增殖的调节因子及肿瘤抑制基因的研究明确了方向。Hippo信号转导通路的各核心组分在哺乳动物中至少存在一个同源基因, 且具有高

度保守性^[3]。Hippo信号转导通路的核心组成主要包括:①上游调节因子,包括*Hpo*的同源物STE-20样丝氨酸/苏氨酸激酶1和2(mammalian STE20-like serine/threonine kinases1/2, MST1/2);*Sav*的同源物支架蛋白Salvador同源物1(Salvador homolog 1, SAV1或WW45);②核心激酶,包括*Wts*的同源物大肿瘤抑制剂1和2(large tumour suppressor 1/2, LATS1/2);*Mats*的同源物Mps结合激酶激活物1A和1B(Mps once binder kinase activator-like 1A/B, MOB1A/B);③下游转录共激活因子,包括转录共激活剂Yorkie的同源物Yes-相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)和具有PDZ结合基序的转录共激活子(transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ),又被称为含WW结构域的转录调节蛋白1(WW domain-containing transcription regulator protein 1, WWTR1)。

1.2 Hippo信号转导通路的功能 Hippo信号转导通路在哺乳动物中能够调控细胞增殖、分化和凋亡,与果蝇体内的高度保守性保持一致。Hippo信号转导通路对肿瘤的抑制作用主要受磷酸化依赖蛋白激酶级联调控^[7]。Hippo信号转导通路被激活后,MST1/2和LATS1/2激酶以磷酸化的形式被活化,支架蛋白SAV1和MOB1能促进YAP和TAZ蛋白的磷酸化,14-3-3蛋白与磷酸化的TAZ和YAP结合,在细胞质中被降解。当Hippo信号转导通路失活时,YAP和TAZ转位至细胞核介导相关基因的表达^[8]。Hippo信号转导通路中的关键效应子是Yki和YAP/TAZ,其能够调节基因转录,促进Hippo信号转导通路发挥生物学功能,且在进化上具有保守性。作为转录共激活因子,Yki可与果蝇体内的一种高度同源的转录因子Scalloped(Sd)结合,介导Hippo信号转导通路的功能输出,诱导相关细胞增殖基因的表达,如细胞周期蛋白E(cyclin E, CycE)和bantam microRNA,同时能够促进细胞凋亡基因的表达,如细胞凋亡抑制蛋白(drosophil inhibitor-of-apoptosis protein, DIAP1)^[9,10]。研究表明,过表达Yki或敲除*Hpo*、*Sav*、*Wts*、*Mats*将导致果蝇的眼、翅、肠和其他组织过度生长,提示Hippo信号转导通路具有调控细胞增殖和凋亡的功能^[11]。

1.3 Hippo信号转导通路与肝脏肿瘤的关系 Hippo信号转导通路主要参与细胞的凋亡、增殖、分化和迁移过程,该通路某些组分功能的失调将导致细胞转化,最终诱导肿瘤的发生。Hippo信号转导通路最突出的功能是促进细胞生长和增殖,在器官组织修复和肿瘤的发生过程中发挥关键作用。YAP

和TAZ的激活是Hippo信号转导通路发挥作用的重要表现。高表达的YAP过度激活后,肝细胞大量增殖,肝脏肿大^[12];失活的YAP对肝细胞和胆管上皮细胞具有损伤作用,可导致肝组织受损^[13]。敲除小鼠*Mst1/2*基因4~5周后,小鼠肝脏肿大,最终可发展为HCC^[14];特异性敲除*Sav1*的小鼠早期肝脏可出现1.5倍肿大,12个月后可诱发肝癌^[15]。由此可见,Hippo信号转导通路中各基因的缺失将影响组织器官的发育,对肿瘤的发生具有潜在风险。

2 SAV1 概述

2.1 SAV1的生物学特性 SAV1是Hippo信号转导通路典型的上游信号分子,主要位于染色体14q22.1,由WW结构域和C末端蠕曲螺旋结构组成,在C末端含2个WW结构域和1个SARAH结构域。两个WW结构域与LATS相结合,促进其磷酸化。SARAH结构域由Salvador-RassF-Hippo组成,主要介导该组合物或Salvador-RassF同源二聚化的形成,每个结构域作用于不同激酶的活性对Hippo途径的影响各不相同。SAV1通过SARAH域与MST1/2相互作用,MST1/2在具有SARAH域的蛋白中磷酸化速度明显加快。Cairns等^[16]研究表明,Salvador结构能够促进MST2激酶自身磷酸化,但SARAH结构域则对MST2激酶自身磷酸化产生抑制作用,由此可见,SAV1可能与Hippo信号转导通路中的多个位点结合后,促进Hippo激酶活性的增强,从而促进下游蛋白的磷酸化,更好地发挥蛋白激酶级联调控作用。Tapon等^[17]在果蝇突变体筛查中首次发现*Sav*是一种调节细胞周期退出和凋亡的基因,能够对细胞增殖和凋亡进行双重调节,可抑制果蝇体内细胞数量的增长。SAV1的突变可促进细胞周期蛋白E和细胞凋亡抑制蛋白水平的升高,延缓细胞周期退出,使凋亡过程受损。Callus等^[18]在小鼠体内特异性敲除*Sav1*后,上皮细胞出现增生,各器官在末期分化出现缺陷,最终导致胚胎死亡。

2.2 SAV1在蛋白激酶级联调控中的作用 SAV1可介导MST信号转导通路,能够促进MST-LATS激酶级联的激活,与MST1/2和LATS共同参与该途径的磷酸化。SAV1在多聚体复合物中起支架作用,因此不论在果蝇还是在人体内,SAV1均能将LATS募集到MST,促进LATS磷酸化,通过这一调控,SAV1能够为MST提供正确的细胞定位,有助于MST的功能发挥^[19]。SAV1将MST靶向定位在质膜上,通过一种多亚基蛋白磷酸酶2A复合物(multi-subunit protein phosphatase 2A, PP2A),即纹蛋白互作磷酸与激酶(striatin interacting phosphatases and

kinases, STRIPAK), 与衔接蛋白SLMAP相互作用形成PP2A复合物STRIPAKSLMAP, SAV1通过拮抗STRIPAKSLMAP磷酸酶活性, 促进MST1/2的活化^[20]。SAV1的多聚化或二聚化可使MST或LATS与各自下游底物的蛋白相互作用, 从而使SAV1与不同靶蛋白结合以发挥调控作用。蛋白质组学研究表明, MST能够使SAV1的多个残基发生磷酸化, 但MST磷酸化位点对SAV1功能的确切影响鲜见报道。Park等^[21]对与MST2共表达的SAV1蛋白进行质谱分析发现, Thr-26、Ser-27、Ser-36和Ser-269处发生磷酸化, SAV1-4A可抑制MCF7细胞MST2和K-RasG12V诱导的细胞凋亡, MST介导SAV1 4个残基的磷酸化可能对MST诱导的细胞凋亡产生一定影响。Park等^[22]研究MST信号转导途径激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 时发现了一种新的脂肪生成调控机制: SAV1激活PPAR γ , 与MST2相互作用, 促进PPAR γ 诱导的脂肪细胞分化, 并使3T3-L1细胞产生分化。敲低*Sav1*后, 3T3-L1细胞分化受到抑制, 表明SAV1通过蛋白激酶级联反应在细胞分化过程中发挥调控作用。

2.3 SAV1促进蛋白酶体降解 SAV1在蛋白激酶级联反应中可调控各分子的磷酸化, 在哺乳动物体内可负向调控细胞增殖、细胞凋亡及控制组织再生, 最终抑制肿瘤生长。蛋白酶体降解逐渐成为肿瘤治疗中靶点选择的方向, 降低SAV1与体内肿瘤发生水平的关键在于寻找能够发挥稳定调节机制的相关蛋白。SAV1磷酸化可直接抑制泛素连接酶, 促进蛋白酶体的降解, MST2磷酸化则对SAV1的稳定性调节具有重要意义, 能够抑制细胞凋亡。Wu等^[23]研究表明, Ser-17是维持SAV1稳定性的关键位点, 当Ser-17突变为丙氨酸时, 可促进SAV1蛋白酶体降解, 调节SAV1的稳定性, 但泛素化是否介导蛋白酶体的降解及对肿瘤是否有抑制作用目前尚未明确, 探讨相关蛋白酶体的降解可能会为解释SAV1稳定性提供新的见解。近年来, Hippo信号转导通路在人类肿瘤中的作用机制已成为新的研究热点。SAV1的调节及作用机制复杂, 除参与Hippo信号转导通路磷酸化调节外, 还与其他多种调节机制有关。SAV1可能是机体多种信号转导通路网络中的一员, 目前对SAV1的研究主要集中在肿瘤领域, 其在肝脏炎症中是否发挥作用尚未明确, 需进一步研究。

3 SAV1在肝细胞癌发生发展中的作用

3.1 SAV1抑制HCC的发生 肝脏作为免疫调节中枢可调节全身的细胞免疫和体液免疫, 维持体内免疫

和免疫耐受的平衡。*Sav1*基因突变在不同类型肿瘤中表现不完全一致。Yoo等^[24]研究表明*Sav1*基因在胃癌、结肠癌、肺癌和肝癌中未发生改变。SAV1在正常组织中普遍表达, 而在肿瘤细胞中表达显著下调。SAV1在肝癌、肾透明细胞癌、胰腺癌、结肠直肠癌及胃癌中均可抑制肿瘤细胞的生长, 缺失*Sav1*基因将促进肿瘤的发生^[25-28]。选择性敲除*Sav1*基因可诱发HCC。Zhang等^[29]敲除小鼠*Sav1*基因后, 肝脏肿瘤的发生显著增加。敲除*Rassfla*单一缺失小鼠*Sav1*等位基因后, 或在*Sav1*杂合缺失的情况下, 小鼠肝脏体积显著增大, 最终形成肿瘤。SAV1敲除后小鼠肝脏可出现脂质堆积及细胞凋亡增加, 最终导致纤维化形成和肝癌的发生^[30]。

3.2 SAV1与下游激酶调控HCC的发生 SAV1是Hippo信号转导通路的重要信号组分, 也是MST1/2的支架蛋白, 敲除*Sav1*后可激活MST1和MST2, 抑制肝细胞的生长和肿瘤的形成。研究表明, 在*Sav1*突变的肝癌模型中, 卵圆细胞池扩大, 这些细胞与成熟肝细胞不同, 可能是HCC的前体细胞^[31]。Song等^[32]对小鼠肝癌模型的研究表明, 敲除*Sav1*小鼠发生的HCC和胆管细胞癌以中间型为主, 主要来源于卵圆细胞; 观察12个月后, 肿瘤的发生率约为74%, 14个月后达到94%。YAP在卵圆形细胞中的表达具有独特性, 常出现过度活化现象, 而在肝细胞中表现并不活跃。敲除*Sav1*后未出现YAP过度增殖的肝细胞。由此推断, SAV1可调节下游效应子YAP在卵圆细胞中的表达, 抑制其活化, 从而抑制肝脏肿瘤的发生^[33]。选择性敲除*Sav1*或*Mst1/2*可增加YAP在卵圆细胞中的表达, 促进肝细胞增殖, 导致肝癌的发生^[34]。SAV1作为上游效应因子的支架蛋白, 对下游效应因子具有调控作用, 发挥抑癌作用。目前, SAV1在肝脏肿瘤中作用的研究尚未深入, 多为动物实验, 其在人类肝癌发生中的作用机制尚未明确。

3.3 SAV1与相关信号转导通路的关系 Hippo信号转导通路在肝脏肿瘤发生过程中可抑制肝脏干细胞的活化, 使肝细胞处于相对静止状态, 调节肝脏生长^[35]。SAV1在Hippo信号转导通路中可抑制肝细胞增殖, 调控肝脏肿瘤体积, 阻止HCC进一步发展^[15]。目前, SAV1在除Hippo信号转导通路外的其他肿瘤相关信号通路的报道中发现其与AKT信号转导通路的关系最为密切。磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K)/蛋白激酶B (Protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号转导通路可抑制干细胞的增殖、存活、代

谢及自噬^[36]。Jeong等^[37]对小鼠肝脏Pten和Sav1进行双敲除后发现,肝脏中Pten和Sav1的缺失使AKT信号过度激活,促进小鼠非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和肝癌的发展。Sohn等^[38]整合Hippo信号失活对HCC预后的基因表达数据,构建了肝脏预测模型,发现YAP1和TAZ沉默后mTORC1磷酸化水平降低,抑制了PTEN-PI3K-AKT信号转导通路的激活,从而发挥抗肿瘤作用。Jiang等^[26]在结肠癌的研究中发现SAV1可促进YAP失活,使AKT和mTOR磷酸化水平下调,发挥SAV1对AKT-mTOR信号转导通路的抑制作用,但在Wnt/ β -catenin信号转导通路中,SAV1对肠道肿瘤的影响并不明显。有研究表明,在肾细胞癌中SAV1能够与AKT-PH域中的脯氨酸酪氨酸基序发生特异性结合,通过MERTK促进AKT1-Y26磷酸化,负向调节AKT信号转导^[39,40]。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)与TGF- β II型受体(T β R II)结合启动细胞内的信号转导,调节肾小管间质纤维化(renal tubulointerstitial fibrosis, TIF); Wnt/ β -catenin信号在肿瘤细胞增殖和上皮细胞间质转换(epithelial-mesenchymal transitions, EMT)方面发挥重要作用^[41]。Seo等^[42]对特异性缺失Sav1的肾小管上皮细胞(Tubular epithelial cell, TEC)的研究表明,SAV1缺失可导致TGF- β 和Wnt/ β -catenin信号的异常激活,TGF- β 和 β -catenin表达量增加,使肾小管间质纤维化(renal tubulointerstitial fibrosis, TIF)加重。但Hippo信号与AKT等信号转导间可能会产生串扰,该现象的产生可能涉及其他蛋白,具体机制目前尚未明确。

综上,Hippo信号转导通路能够调控果蝇和哺乳动物的免疫系统,SAV1作为Hippo信号转导通路的支架蛋白,可抑制多种肿瘤细胞的增殖,可能成为重要的抑癌因子。针对SAV1调控的miRNA、LncRNA或某些小分子药物的研究可能为肿瘤的治疗提供新思路。

参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAAD P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] RINGELHAN M, PFISTER D, O'CONNOR T, et al. The immunology of hepatocellular carcinoma[J]. Nat Immunol, 2018, 19(3): 222-232.
- [4] YU F X, ZHAO B, GUAN K L. Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer[J]. Cell, 2015, 163(4): 811-828.
- [5] 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.
- [6] XU T, WANG W, 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.
- [7] MOON S, YEON PARK S, WOO PARK H. Regulation of the Hippo pathway in cancer biology[J]. Cell Mo Life Sci, 2018, 75(13): 2303-2319.
- [8] YANG W, HAN W, QIN A, et al. The emerging role of Hippo signaling pathway in regulating osteoclast formation[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(6): 4606-4617.
- [9] HUANG J, WU S, BARRERA J, et al. The Hippo signaling pathway coordinately regulates cell proliferation and apoptosis by inactivating Yorkie, the Drosophila homolog of YAP[J]. Cell, 2005, 122(3): 421-434.
- [10] THOMPSON B J, COHEN S M. The Hippo pathway regulates the bantam microRNA to control cell proliferation and apoptosis in Drosophila[J]. Cell, 2006, 126(4): 767-774.
- [11] HONG A W, MENG Z, GUAN K L. The Hippo pathway in intestinal regeneration and disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(6): 324-337.
- [12] JOHNSON R, HALDER G. The two faces of Hippo: targeting the Hippo pathway for regenerative medicine and cancer treatment[J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(1): 63-79.
- [13] CAMARGO FD, GOKHALE S, JOHNNIDIS J B. YAP1 increases organ size and expands undifferentiated progenitor cells[J]. Curr Biol, 2007, 17(23): 2054-2060.
- [14] ZHOU D, CONRAD C, XIA F, et al. Mst1 and Mst2 maintain hepatocyte quiescence and suppress hepatocellular carcinoma development through inactivation of the Yap1 oncogene[J]. Cancer Cell, 2009, 16(5): 425-438.
- [15] LEE K P, LEE J H, KIM T S, et al. The Hippo-Salvador pathway restrains hepatic oval cell proliferation, liver size, and liver tumorigenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(18): 8248-8253.
- [16] CAIRNS L, TRAN T, FOWL B H, et al. Salvador has an extended SARAH domain that mediates binding to Hippo kinase[J]. J Biol Chem, 2018, 293(15): 5532-5543.
- [17] 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.
- [18] CALLUS B A, VERHAGEN A M, VAUX D L. Association of mammalian sterile twenty kinases, Mst1 and Mst2, with hSalvador via C-terminal coiled-coil domains, leads to its stabilization and phosphorylation[J]. FEBS J, 2006, 273(18): 4264-4276.
- [19] LEE J H, KIM T S, YANG T H, et al. A crucial role of WW45 in developing epithelial tissues in the mouse[J]. EMBO J, 2008, 27(8): 1231-1242.
- [20] BAE S J, NI L, OSINSKI A, et al. SAV1 promotes Hippo kinase activation through antagonizing the PP2A phosphatase STRIPAK[J]. ELife, 2017, 6: pii: e30278.
- [21] PARK B H, LEE Y H. Phosphorylation of SAV1 by mammalian ste20-like kinase promotes cell death[J]. BMB Rep, 2011, 44(9): 584-589.
- [22] PARK B H, KIM D S, WON G W, et al. Mammalian ste20-like kinase and SAV1 promote 3T3-L1 adipocyte differentiation by activation of PPAR γ [J]. PLoS One, 2012, 7(1): e30983.
- [23] WU D, WU S. A conserved serine residue regulates the stability of Drosophila Salvador and human WW domain-containing adaptor 45 through proteasomal degradation[J]. Bioc Biophys Res Commun, 2013, 433(4): 538-541.

- [24] YOO NJ, SOUNG Y H, LEE J W, et al. Mutational analysis of Salvador gene in human carcinomas[J]. *APMIS*,2003,111(6):595-598.
- [25] 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*,2011,11:523.
- [26] JIANG J, CHANG W, FU Y, et al. SAV1 represses the development of human colorectal cancer by regulating the Akt - mTOR pathway in a YAP - dependent manner[J]. *Cell Prolif*,2017,50(4):e12351.
- [27] WANG L, WANG M, HU C, et al. Protein salvador homolog 1 acts as a tumor suppressor and is modulated by hypermethylation in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Oncotarget*,2017,8(38):62953-62961.
- [28] XU Z P, ZHU J S, ZHANG Q, et al. A breakdown of the Hippo pathway in gastric cancer[J]. *Hepatogastroenterology*,2011,58(110-111):1611-1617.
- [29] ZHANG X, GUO C, WU X, et al. Analysis of liver tumor-prone mouse models of the Hippo kinase scaffold proteins RASSF1A and SAV1[J]. *Cancer Res*,2016,76(9):2824-2835.
- [30] KODAMA T, YI J, NEWBERG JY, et al. Molecular profiling of nonalcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma using SB transposon mutagenesis[J]. *PNAS*,2018,115(44):E10417-E10426.
- [31] FONT-BURGADA J, SHALAPOUR S, RAMASWAMY S, et al. Hybrid periportal hepatocytes regenerate the injured liver without giving rise to cancer[J]. *Cell*,2015,162(4):766-779.
- [32] SONG J Y, LEE J H, JOE C O, et al. Retrotransposon-specific DNA hypomethylation and two-step loss-of-imprinting during WW45 haploinsufficiency-induced hepatocarcinogenesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2011,404(2):728-734.
- [33] HONG L, CAI Y, JIANG M, et al. The Hippo signaling pathway in liver regeneration and tumorigenesis[J]. *Acta Biochimica Sin (shanghai)*,2015,47(1):46-52.
- [34] KIMBERLY C L, WOO PARK, H, GUAN K L. Dereglulation and therapeutic potential of the Hippo pathway in cancer[J]. *Annu Rev Cancer Biol*,2018,2:59-79.
- [35] LU L, LI Y, KIM S M, et al. Hippo signaling is a potent in vivo growth and tumor suppressor pathway in the mammalian liver[J]. *PNAS*,2010,107(4):1437-1442.
- [36] MARTELLI A M, EVANGELIST C, CHIARINI F, et al. The emerging role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin signaling network in cancer stem cell biology[J]. *Cancers (Basel)*,2010,2(3):1576-1596.
- [37] JEONG S H, KIM H B, KIM M C. Hippo-mediated suppression of IRS₂/AKT signaling prevents hepatic steatosis and liver cancer[J]. *J Clin Invest*,2018,128(3):1010-1025.
- [38] SOHN B H, SHIM J J, KIM S B, et al. Inactivation of Hippo pathway is significantly associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*,2016,22(5):1256-1264.
- [39] JIANG Y, ZHANG Y Q, LEUNG J Y, et al. MERTK mediated novel site Akt phosphorylation alleviates SAV1 suppression[J]. *Nat Commun*,2019,10(1):1515.
- [40] ZHANG Y Q, H. EARP H S, LIU P D. Beyond growth signaling: apoptotic sensor MERTK activates AKT by a novel mechanism[J]. *Mol Cell Oncol*,2019,6(4):1611161.
- [41] VILCHEZ V, TURCIOS L, MARTI F, et al. Targeting Wnt/ β -catenin pathway in hepatocellular carcinoma treatment[J]. *World J Gastroenterol*, 2016,14,22(2):823-832.
- [42] SEO E, KIM W Y, HUR J, et al. The Hippo-Salvador signaling pathway regulates renal tubulointerstitial fibrosis [J]. *Sci Rep*,2016, 6:31931.

收稿日期: 2019-05-15

马艳, 汪茂荣. Hippo信号转导通路中SAV1蛋白在肝细胞癌发生发展中的作用[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020,12(2):47-51.