

Received: 2012.10.02
Accepted: 2014.02.27
Published: 2014.05.08

Rola szlaku Hippo w kontroli proliferacji komórkowej i wielkości narządów oraz jego zaburzenia w chorobach nowotworowych*

Role of the Hippo pathway in cell proliferation and organ size control. Disorders of the pathway in cancer diseases

Agnieszka Rybarczyk¹, Piotr Wierzbicki¹, Anna Kowalczyk², Zbigniew Kmiec^{1,2}

¹Katedra i Zakład Histologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Katedra Histologii i Embriologii Człowieka, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

Streszczenie

Szlak Hippo, znany także jako SWH (Salvador/Warts/Hippo), zidentyfikowany pierwotnie u *Drosophila melanogaster*, jest odpowiedzialny za kontrolę proliferacji komórkowej i rozmiaru narządów w komórkach ssaków. Główne elementy szlaku to wiele kinaz i białek adaptorowych, których działanie polega na zahamowaniu funkcji jego jądrowego efektoru – białka YAP, jako koaktywatora transkrypcji. Jeśli szlak jest nieaktywny (np. na skutek zaburzeń w ekspresji jednego z elementów nadrzędnych), zaktywowany YAP migruje do jądra komórkowego, gdzie z czynnikiem transkrypcji z rodziny TEAD wiąże się do miejsc promotorowych genów, odpowiedzialnych za hamowanie apoptozy lub promujących proliferację komórki. Działanie YAP ma charakter onkogenny, ale opisano również jego działanie jako supresora procesu nowotworowego. Ponieważ najważniejsze białka szlaku Hippo zostały dość dobrze poznane, najnowsze doniesienia z nim związane opisują głównie nadrzędne regulatory oraz inne szlaki mogące oddziaływać z elementami Hippo. Poznana dotychczas funkcja szlaku Hippo skłania ku skoncentrowaniu się na jego roli w procesach patologicznych, m.in. takich jak proces nowotworowy. Zmiany w ekspresji genów związanych ze szlakiem Hippo opisano w różnego typu nowotworach. Ponadto wykazano silny związek z pojawieniem się fenotypu nowotworowego w komórce a podwyższoną aktywnością białka YAP. W pracy przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące mechanizmu działania szlaku Hippo zarówno u *Drosophila*, jak i jego odpowiednika u ssaków, a także omówiono liczne zaburzenia w działaniu szlaku i ich wpływ na funkcjonowanie komórki.

Słowa kluczowe:

Hippo • YAP • LATS • MST • proliferacja • nowotwory

Summary

The Hippo pathway (also known as SWH – Salvador/Warts/Hippo), discovered for the first time in *Drosophila melanogaster*, is responsible for cell proliferation and organ size control in mammalian systems. The components of the pathway are two kinases and their adaptor proteins which inhibit the transcription co-activator YAP by phosphorylation. When the pathway is inactive (as an effect of upstream component gene expression disorders), activated YAP is

*Praca powstała w ramach realizacji grantu NCN 2012/05/B/NZ4/02735.

	translocated to the nucleus where it cooperates with TEAD transcription factor and promotes expression of genes that regulate cell proliferation and apoptosis. YAP acts generally as an oncogene, although there are some reports describing its role as a tumor suppressor. Since all of the core components are well known, the latest reports provide mostly information about upstream components of the Hippo pathway or its interaction with other biochemical pathways. Because of the Hippo pathway's role in the cell cycle, it has become a very attractive object for studies of the genetic background of cancer. The under- or overexpression of genes involved in the Hippo pathway has been described in many different types of cancers. Moreover, it has been shown that there is a strong connection between cancer cell phenotype and highly activated YAP presence in the nucleus. This paper reviews the most important data about Hippo pathway regulation in <i>Drosophila</i> and mammals, including its numerous disorders and their implications for cell function.
Key words:	Hippo • YAP • LATS • MST • proliferation • cancer
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1101609
Word count:	4858
Tables:	–
Figures:	3
References:	98

Adres autorki: mgr inż. Agnieszka Rybarczyk, Katedra i Zakład Histologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 1, 80-210 Gdańsk; e-mail: amazurek@gumed.edu.pl

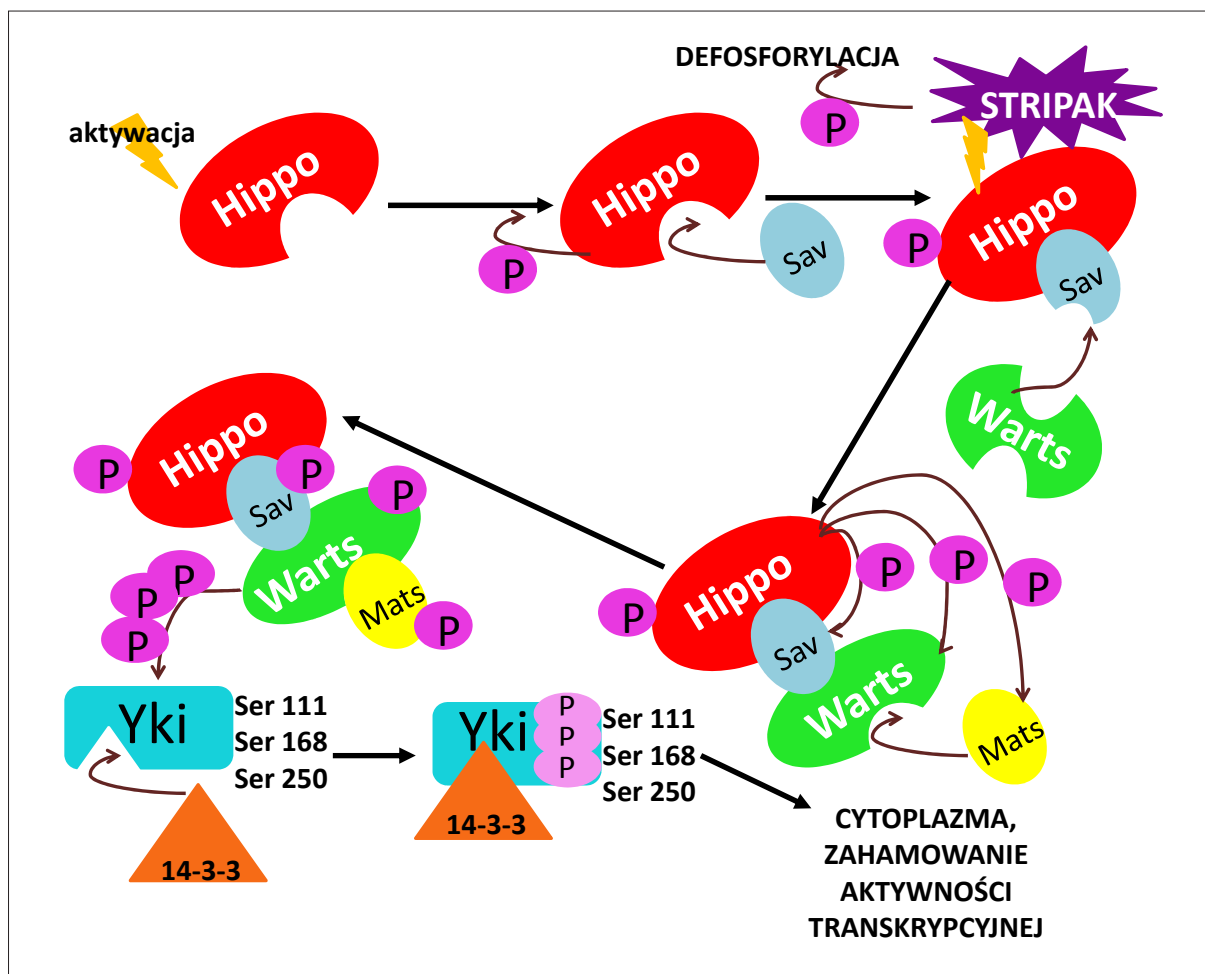
WSTĘP

Do prawidłowego funkcjonowania organizmu niezbędne jest utrzymanie homeostazy na każdym poziomie jego organizacji. Oznacza to, że począwszy od pojedynczych komórek, poszczególnych tkanek, przez narządy i wyspecjalizowane układy potrzebne jest skoordynowane współdziałanie wszystkich systemów. W podobny sposób jest kontrolowana wielkość narządu. Kontrola obejmuje regulację proliferacji i śmierci pojedynczych komórek, a także ich liczby i wielkości w zależności od cech danego narządu. Pojawia się jednak pytanie, skąd komórki uzyskują informację o tym, że tworzony przez nie narząd osiągnął prawidłowe rozmiary? Jaki jest mechanizm kontroli, powodujący zaprzestanie podziałów lub wprowadzanie „nadliczbowych” komórek w proces apoptozy? Doświadczenie, polegające na przeszczepie egzogennych płodowych gruczołów tarczycy do rozwijającej się myszy, powodujące wzrost tych gruczołów do ściśle określonego rozmiaru, sugeruje istnienie autonomicznej, wewnętrzno-komórkowej kontroli wielkości rozwijających się narządów [78]. Szlak Hippo opisany pierwotnie u *Drosophila melanogaster* [34] jest szlakiem biochemicznym, który integruje sygnały zewnątrzkomórkowe z wewnątrzkomórkową kontrolą, skutkującą uzyskaniem i utrzymaniem prawidłowej wielkości narządów wewnętrznych. Jest on odpowiedzialny za regulację rozmiarów narządów przez kontrolę proliferacji i apoptozy komórek. Najnowsze doniesienia potwierdzają rolę elementów składowych tego szlaku w procesie nowotworzenia w różnego typu tkankach, ale także ukazują skomplikowane relacje zachodzące

między Hippo, a innymi, podobnymi do niego funkcjonalnie, szlakami biochemicznymi [50].

SZLAK HIPPO U *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Mimo że już w 1995 r. podczas badań prowadzonych na *Drosophila* w poszukiwaniu genów supresorowych opisano pierwszy z komponentów szlaku Hippo – gen *warts* [34], to wciąż pojawiają się nowe doniesienia dotyczące elementów nadrzędnego sygnałowania i efektorów komórkowych w tym szlaku. Już w pierwszych badaniach Justice i wsp. wykazali, że homozygotyczna utrata genu *warts* (*wts*) powoduje powstanie klonów komórek pofragmentowanych i znacznie powiększonych w stosunku do kontroli [34]. Ponowne wprowadzenie jednego z alleli tego genu umożliwiało dalsze przeżycie owadom do późnego stadium larwalnego, które jednak dalej cechował przerost poszczególnych segmentów ciała. Ponieważ utrata jednego z alleli wywoływała nadmierny wzrost i nieprawidłowość w różnicowaniu komórek, zasugerowano funkcje genu *wts* jako supresora procesu nowotworowego [34]. Oprócz kinazy Warts (zależnej od jądrowego białka Dbf2) w szlaku znajduje się druga kinaza – Hippo (*Hpo*) [25]. Jest to kinaza serynowo-treoninowa z rodziny STE20, wykazująca interakcje z kinazą Warts i białkiem Salvador (*Sav*), będącym jej kofaktorem [79]. Razem z kofaktorem dla Warts – białkiem Mats (*Mob* as a tumor suppressor) [40], wymienione białka tworzą kaskadę fosforylacji, stanowiącą główny element szlaku Hippo, dla którego efekтором jądrowym jest białkowy koaktywator transkrypcji –Yorkie (*Yki*) [31]. W stanie aktywnym, tzn. po autofos-



Ryc. 1. Schemat oddziaływań komponentów szlaku Hippo u *Drosophila*. Opis w tekście

forylacji, kinaza Hpo fosforyluje białka Sav, Wts i Mats [83]. Sav wiąże się zarówno z Hpo, jak i z Wts powodując połączenie obu kinaz w jeden kompleks [31,83]. Aktywność kinazy Wts jest włączana przez autofosforylację, ale także przez Hpo - zależną fosforylację powodującą łączenie się jej z kofaktorem Mats [94]. Kinaza Hpo może ulec inaktywacji w wyniku defosforylacji przez białkową fosfatazę STRIPAK (striatin-interacting phosphatase and kinase) [62]. Zaktywowany kompleks Wts/Mats fosforyluje Yki w trzech miejscach (seryny: 111, 168 i 250) wywołując jego inaktywację [31]. Jednak okazało się, że już fosforylacja w pozycji 168 jest wystarczająca do związania Yki z białkiem 14-3-3, wywołując zatrzymanie Yki w cytoplazmie, a tym samym przez odseparowanie go od czynników transkrypcyjnych, wyłączenie jego funkcji jako kofaktora transkrypcji [55,61]. Oddziaływania opisane wyżej przedstawiono na ryc. 1.

Istnieje także niezależny od fosforylacji sposób zahamowania aktywności Yki (najprawdopodobniej oparty także na mechanizmie zatrzymania Yki w cytoplazmie) przez bezpośrednie wiązanie obecnej na Yki domeny WW (silnie zakonserwowanej domeny białkowej, zawierającej dwie reszty tryptofanowe), która wiąże się z bogatymi w reszty

proliny motywami PPxY, obecnymi m.in. na białkach Wts lub Hpo, a także Expander (Ex), który jest jednym z nadrzędnych regulatorów szlaku Hippo [3,55]. Taki sposób regulacji potwierdzono w doświadczeniach z Yki, mającym mutacje w obrębie trzech seryn będących potencjalnymi miejscami fosforylacji dla kinazy Wts. Okazało się, że nadekspresja *Hpo*, *Wts* czy *Ex* może spowodować zatrzymanie działania zmutowanego Yki, a dodatkowo dla tej interakcji jest niezbędna obecność motywu PPxY na białkach Ex, Hpo czy Wts [3,56]. Negatywna regulacja aktywności Yki przez lokowanie go w cytoplazmie jest związana zarówno z fosforylacją i wiązaniem z białkami powodującymi jego retencję w cytoplazmie, ale także ze zwiększonym eksportem Yki z jądra komórkowego [61].

Jeśli białko Yki nie jest fosforylowane, a jego aktywność nie jest hamowana przez wiązanie się z białkami szlaku Hippo, umiejscawia się ono w jądrze komórkowym, gdzie tworzy kompleks z czynnikiem transkrypcyjnym Scalloped [17], umożliwiając ekspresję takich genów, jak *cyklina E* (regulator cyklu komórkowego), *diap1* (inhibitor apoptozy) czy promotory wzrostu i przeżywania jak gen *Myc* [21]. Oprócz Scalloped do czynników transkrypcji współdziałających z Yki zaliczono m.in.: białko Mad (Mo-

Tabela 1. Najważniejsze składniki szlaku Hippo u *Drosophila* z uwzględnieniem ich funkcji i ssaczy homologów

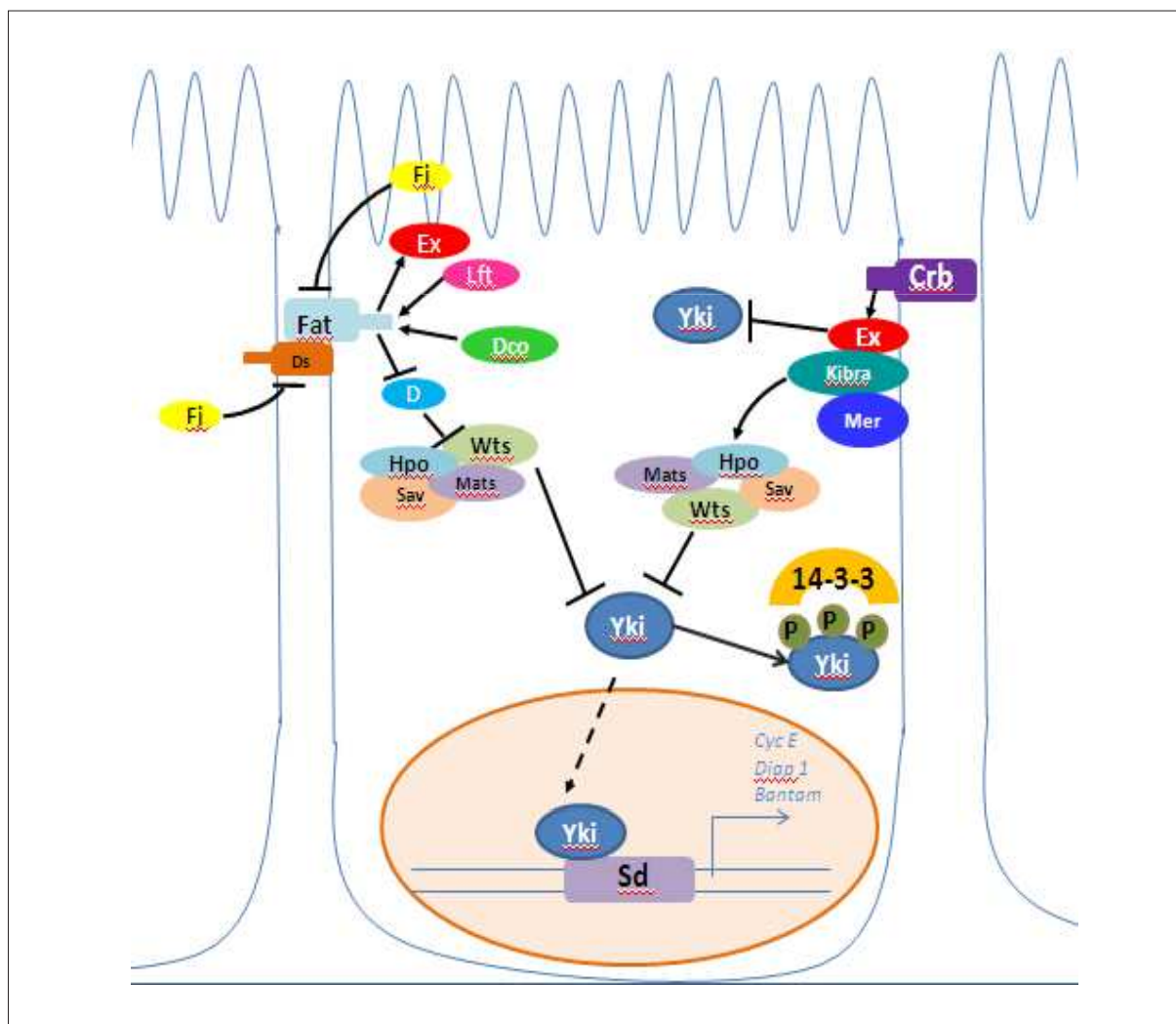
Komponenty szlaku Hippo u <i>Drosophila</i> (symbole genów)	Opis
Nadrzędne elementy: Fat/Dachsous kompleks Fat (<i>ft</i>) Dachsous (<i>ds</i>) Four-jointed (<i>fj</i>)	protokadheryna protokadheryna kinaza aparatu Golgiego. Regulator oddziaływań pomiędzy Fat i Dachsous
Low fat (<i>lft</i>) Dachs (<i>d</i>) Disc overgrown (<i>dco</i>)	białko łączące Fat i Dachsous niekonwencjonalna miozyna. Inhibitor Warts kinaza kazeinowa
Crumbs (<i>crb</i>)	składnik kompleksu związanego biegunowością komórki (apical polarity complex)
Kibra-Expanded-Merlin kompleks Kibra (<i>kibra</i>) Expanded (<i>ex</i>) Merlin (<i>Mer</i>)	białko zawierające domenę WW białko zawierające domenę FERM. FRMD6 – ssaczy homolog białko zawierające domenę FERM. Homolog ludzkiego Merlin/Nf2
Główne elementy szlaku: Hippo (<i>hpo</i>) Salvador (<i>sav</i>)	kinaza z rodziny Ste20. Homolog ssaczy – MST1/2 kofaktor Hippo zawierający domenę WW. Homolog ssaczy – Sav1 (WW45)
Mats (<i>mats</i>) Warts (<i>wts</i>)	aktywator Warts. Homolog ssaczy – MOB1 i MOB2 kinaza zależna od jądrowego białka Dbf2. Homolog ssaczy – LATS1 i LATS2 (Kpm)
Efektory szlaku: Yorkie (<i>yki</i>) Scalloped (<i>sd</i>)	koaktywator transkrypcji. Homolog ssaczy – YAP i TAZ (WWTR1) czynnik transkrypcji. Homolog ssaczy – TEAD 1-4
Inne białka związane ze szlakiem: dRASSF (<i>Rassf</i>) dSTRIPAK (<i>mts</i>)	homolog RASSF1-RASSF6 fosfataza

thers against Dpp) oraz kompleks Hth (Homothrax) – oba zaangażowane w regulację ekspresji microRNA – *bantam*, odpowiedzialnego za promowanie wzrostu komórki [54]. Już na etapie badań nad *Drosophila* zaobserwowano, że współpraca białka Yki z określonym czynnikiem transkrypcji jest bardzo swoista dla określonego rejonu ciała. Na przykład, kompleks Hth jest najważniejszym czynnikiem dla Yki w rejonie dysków ocznych [59], a Sd współdziała z Yki w rejonie dysków skrzydłowych [92]. Podobną zależność obserwuje się także u organizmów wyższych. Wyżej wymienione elementy szlaku Hippo oraz jego nadrzędne regulatory przedstawiono w tabeli 1.

NADRZĘDNE REGULATORY SZLAKU HIPPO

Nadrzędne regulatory szlaku Hippo to takie elementy, które wpływają na aktywność kinaz szlaku, ale nie stanowią jego głównych składników. Opisano je również podczas badań genetycznych nad *Drosophila* i podobnie jak *warts* czy *hpo*, zaliczono do genów regulujących proliferację komórkową. Wykazano także, że mutacje w ich obrębie często powodują niekontrolowany wzrost i wzmożoną proliferację komórek [34]. Istnieje kilka odrębnych ścieżek regulacji aktywności Hippo, które kończą się na kaskadzie kinaz w tym szlaku.

Jednym z takich kompleksów przekazujących sygnały wzrostowe pochodzące ze środowiska zewnątrzkomórkowego jest trójskładnikowy zespół białek Kibra-Expanded-Merlin. Merlin, to białko, które zidentyfikowano jako homolog ludzkiego białka Nf2 (Merlin/neurofibromin 2), odpowiedzialnego za nerwiakowłókniakowatość typu 2 [51], natomiast geny *Kibra* i *Ex* opisano podczas badań nad supresorami u *Drosophila* [22]. Merlin (*Mer*) i Expanded (*Ex*) to białka zawierające domenę FERM (4.1, Ezrin, Radixin, Moesin) związaną z zakotwiczeniem białek w błonie komórkowej. Domena ta jest bardzo rozpowszechniona, zwłaszcza w białkach wiążących F-aktynę cytoszkieletu z błoną komórkową lub białkami błonowymi [22]. Trzecim elementem związanym z kompleksem Mer-Ex jest białko Kibra, które fizycznie oddziałuje z Merlin [5]. *Mer* i *Ex* są umiejscowione blisko błony komórkowej w części apikalnej komórki i najprawdopodobniej pośredniczą w przekazywaniu sygnałów z zewnątrz, a ich oddziaływanie synergistyczne i aktywujące ma wpływ na główne kinazy szlaku Hippo. Kibra połączona z Merlin wiąże się z białkiem *Sav*, a Expanded wiąże się z białkiem *Hpo*. Oddziaływanie między Kibra i Merlin jest wzmacniane przez białko *Ex*. Kibra również ma zdolność wiązania *Warts* [5]. Dodatkowo, na aktywność całego szlaku Hippo ma wpływ także możliwość bezpośredniego wiązania *Ex* z Yki, powo-



Ryc. 2. Schemat oddziaływań komponentów szlaku Hippo z uwzględnieniem dwóch ścieżek sygnalowania nadrzędnego Fat-Dachsous (po lewej stronie) i Kibra-Merlin-Expanded z Crumbs (po prawej). Oddziaływania aktywujące oznaczono strzałkami z grotem, a inhibujące – strzałkami zakończonymi kreską. Główne elementy szlaku: Hpo, Wts, Sav i Mats przedstawione jako jeden kompleks

dująca zatrzymanie białka Yki w cytoplazmie i zahamowanie aktywności transkrypcyjnej Yki [55,56].

Z przedstawioną wyżej regulacją szlaku Hippo jest związane jeszcze jedno białko mające motyw wiążący domenę FERM – białko Crumbs (Crb) (ryc. 2) [63]. Jest to białko transbłonowe, umiejscowione po stronie bocznej, tuż pod częścią apikalną komórek nabłonkowych. Białko to jest związane z kompleksami regulującymi biegunowość komórek. Początkowo wykazano, że nadekspresja Crb powoduje zaburzenia w biegunowości komórek oraz prowadzi do ich wzmożonej proliferacji. Za obie te aktywności są odpowiedzialne różne rejony cytoplazmatycznej części białka Crb: C-końcowa domena PDZ jest odpowiedzialna za regulację biegunowości komórek, a motyw FBM (FERM binding motif) jest związany z kontrolą proliferacji [11]. Wykazano, że Crb wiąże się z białkiem Ex, aktywując je przez motyw FBM, a tym samym wpływa na aktywność szlaku Hippo przez kompleks Kibra-Ex-Mer. U mutantów

z utratą ekspresji *Crumb*s obserwowano mniej białka Ex w podbłonowym rejonie komórki, ale także w przypadku nadekspresji *Crumb*s dochodzi do migracji białka Ex w głąb cytoplazmy [19]. Oznacza to, że zarówno niedobór jak i nadmiar Crumbs powoduje wzrost aktywności Yki przez inaktywację białka Ex (ryc. 2).

Innym nadrzędnym sposobem regulacji Hippo jest kompleks *Fat/Dachsous* (ryc. 2) [71]. *Fat* to duże transbłonowe białko z 34 kadherynowymi powtórzeniami w obrębie domeny zewnątrzkomórkowej. Dotychczas wykazano jego funkcje jako receptora w szlaku *Fat-Hippo* (udział w regulacji transkrypcji) oraz w kompleksie związanym z biegunowością komórek (apicobasal polarity complexes). W przypadku ostatniego z wymienionych kompleksów, według jednego z modeli, białka powierzchni szczytowej i bocznej błony komórkowej tworzą kompleksy, które oddziałują antagonistycznie, powodując aktywację odpowiednich kinaz i biegunową dystrybucję białek, ob-

serwowaną zwłaszcza w komórkach nabłonkowych [47]. Dachsous (Ds) to atypowa kadheryna, która jest ligandem dla Fat [70]. Four-jointed (Fj) jest kinazą umiejscowioną w aparacie Golgiego, która fosforyluje domeny kadherynowe w Fat i Ds modulując wiązania między nimi. Kinaza kazeinowa I –Disc overgrown (Dco) zaangażowana jest w Ds-zależną fosforylację cytoplazmatycznej domeny Fat [67]. Dachs (d) to niekonwencjonalna miozyna, której umiejscowienie jest regulowane przez Fat, a Approximated (App) to palmitoilotransferaza niezbędna do błonowej lokalizacji Dachs [71]. Za utrzymanie na prawidłowych poziomach białek Fat i Ds, odpowiada białko Lowfat. Wykazano, że opisana ścieżka sygnałowa jest ważna dla regulacji szlaku Hippo, zwłaszcza w niektórych komórkach, takich jak komórki neuronabłonkowe, ale w innych typach komórek, np. w jajniku jej obecność jest zbędna [60]. Unikalną cechą sygnałowania Fat jest jego czułość na zmiany stężenia Ds w komórkach sąsiadujących. To właśnie ten czynnik Ds może decydować o aktywności szlaku Hippo w komórce i przypuszcza się, że to właśnie kompleks Fat/Ds, oddziałujący na kinazy sygnałowe Hippo może być łącznikiem między inhibicją kontaktową a aktywacją szlaku Hippo. Fat jest umiejscowiony w bocznej części błony komórkowej, tuż pod częścią szczytową, a jego domena wewnątrzkomórkowa oddziałuje z białkiem Lowfat [46]. Związanie Fat z ligandem Dachsous powoduje fosforylację wewnątrzkomórkowej domeny Fat przez kinazę Dco [69]. Domena wewnątrzkomórkowa Fat nie ma połączenia z żadnym białkiem sygnałowym, a sposób przekazywania sygnału do szlaku Hippo nie został jeszcze poznany. Wiadomo natomiast, że sygnałowanie Fat wymaga udziału miozyny Dachs, która akumuluje się pod błoną komórkową, gdy Fat jest nieaktywny, tj. w postaci nieufosforylowanej, a do podbłonowego umiejscowienia Fat niezbędne jest białko Approximated [48].

Jak dotąd, opisano dwa mechanizmy, dzięki którym Fat może wpływać na aktywność kofaktora transkrypcji Yki (ryc. 2). Pierwszy jest związany z efektem sygnałowania Fat, czyli miozyną Dachs, która łączy się bezpośrednio z Warts, jednocześnie tworząc dla Warts kompleks degradacyjny. Oznacza to, że podczas inaktywacji receptora Fat, efektor szlaku Hippo jest aktywny, natomiast gdy dochodzi do związania receptora Fat z ligandem Dachsous, niedostępność miozyny Dachs powoduje wzrost liczby cząsteczek kinazy Warts i hamowanie funkcji białka Yki [12].

Drugi mechanizm opiera się na oddziaływaniach Fat z opisanym wcześniej białkiem błonowym Expanded (niezależnie od oddziaływań Fat z Warts) [15]. Wykazano, że mutacje w obrębie genu Fat powodują utratę białka Expanded z apikalnego regionu cytoplazmy położonego pod błoną komórkową i jego inaktywację [15]. Podkreślić należy, że białko Fat może działać jako receptor dla białek szlaku Hippo, który przez interakcje z Warts i Expanded, wpływa na aktywność transkrypcyjną białka Yki.

Podsumowując można stwierdzić, że u *Drosophila* obie serynowo-treoninowe kinazy szlaku Hippo wraz z ich kofaktorami: Hpo/Sav oraz Wts/Mats, działają jako supre-

sory jądrowego efektora tej kaskady – białka Yki, które podczas inaktywacji szlaku działa jako promotor proliferacji i wzrostu komórki. Utrata funkcjonalnego białka Yki w wyniku mutacji któregoś z czterech genów szlaku Hippo, powoduje rozrost tkanki przez nasilenie proliferacji komórek i zahamowanie ich apoptozy. Działanie Yki ma charakter antagonistyczny do głównych kinaz szlaku, gdyż jego najważniejszą funkcją jest stymulacja proliferacji i wzrostu komórek z jednoczesnym zahamowaniem ich śmierci. Dodatkowymi elementami mającymi wpływ na aktywność szlaku Hippo są nadrzędne szlaki sygnałowe: Kibra-Merlin-Expanded, Fat-Dachsous i Crumbs (ryc. 2).

SZLAK HIPPO U SSAKÓW

Ssacze homologi składników szlaku Hippo u *Drosophila* znaleziono jak dotąd we wszystkich komponentach oprócz Dachs, wchodzącego w skład nadrzędnej ścieżki regulacyjnej Fat. Geny supresorowe i onkogeny kodujące składowe szlaku są silnie konserwatywne, a organizmy zmutowane w rejonach tych genów mogą przeżywać dzięki wprowadzeniu w warunkach doświadczalnych odpowiedniego, prawidłowo funkcjonującego białka homologicznego [21]. Zaznaczyć należy, że większość z tych genów odkryta została niezależnie od ich związku ze szlakiem Hippo, np. warts czy NF2. Pierwsze geny opisano już w latach 90 XX w. Xiao i wsp. w 1991 r. opisali czynniki transkrypcyjne TEAD1, a w 1995 r. Sudol i wsp. odkryli białko YAP (Yes-associated protein), któremu później przypisano funkcje koaktywatora transkrypcji. Oddziaływania YAP z TEAD opisano kilka lat później [80]. Zdefiniowanie szlaku Hippo jako regulatora wielkości narządów oraz określenie jego udziału w inhibicji kontaktowej nastąpiło w 2007 r. przez trzy niezależne zespoły [8,14,96]. Szlak Hippo (od nazwy pierwszej kinazy) swoją nazwę zawdzięcza wyglądowi mutantów otrzymanych w wyniku inaktywacji genu *hpo*. U *Drosophila*, takie mutacje powodowały pojawienie się w obrębie dysków ocznych powłoki przypominającej pomarszczoną skórę hipopotama [79]. Najnowsze doniesienia opisują głównie nadrzędne regulatory szlaku Hippo lub nadal poznawane interakcje Hippo z innymi szlakami [9]. Niżej przedstawiono najważniejsze elementy ssaczego szlaku Hippo oraz ich interakcje z innymi białkami komórkowymi.

MST1/2

MST1 i 2 (Mammalian Ste20-like kinases), zaliczane do rodziny kinaz STE20, są homologami kinazy Hippo u *Drosophila*. Po autofosforylacji reszt treoninowych 183 dla MST1 i 180 dla MST2, fosforylują białko adaptorowe SALVADOR1 (SAV1 lub WW45) tworząc razem kompleks, który fosforyluje i aktywuje LATS1/2 (large tumour suppressor 1 and 2) oraz jego adaptorowe białko MOB1 (Mps-one binder). MST1/2 zostały pierwotnie opisane jako podstawowe kinazy proapoptotyczne, aktywowane pod wpływem sygnałów śmierci komórkowej, takich jak ligand receptora Fas [18]. Domena kinazowa białek MST jest aktywowana przez trawienie odpowiednimi kaspazami lub oddziaływanie z supresorem RASSF2 (Ras association family member 2), co powoduje translokację białek MST1/2 do jądra, gdzie fosforylują one histon 2B,

powodując tym samym kondensację chromatyny, poprzedzającą apoptozę [68]. Zarówno trawienie MST1/2, ich aktywność kinazowa oraz translokacja do jądra są hamowane przez fosforylację zależną od AKT (na reszcie treoninowej 387) [88]. MST1/2 mogą także promować śmierć komórkową w neuronach przez aktywację czynników transkrypcyjnych FoxO (Forkhead box) w odpowiedzi na stres oksydacyjny. Za inhibicję tych oddziaływań odpowiada również fosforylacja za pośrednictwem AKT [89].

W szlaku Hippo, kinaza MST reguluje także proces apoptozy w komórce. MST2 jest związane i hamowane przez białko RAF1. RASSF1 powoduje rozpad tego kompleksu hamującego/supresorowego przez związanie z MST2. Prowadzi to do aktywacji LATS1 i fosforylacji YAP, które w tym przypadku jest translokowane do jądra, gdzie wiąże się z czynnikiem transkrypcji – białkiem p73, indukując apoptozę [49]. Ten sposób aktywacji apoptozy rozpoczyna się od aktywacji w komórce receptora Fas [49].

Białka MST1/2 są niezbędne do prawidłowego rozwoju, co wykazano na myszach. Pojedynczy knock out jednego z alleli genu MST1 lub MST2 nie powoduje zaburzeń rozwojowych, ale myszy z podwójnym knock out umierają w stadium embrionalnym na skutek defektów rozwojowych [57].

SAV1 (WW45)

WW45 lub SALVADOR1 jest białkiem adaptorowym aktywującym MST1/2 przez oddziaływanie między domenami SARAH (Salvador-RAssf1A-Hippo Domain) na obu białkach, co powoduje również stabilizację SAV1 [6]. Kompleks WW45-RASSF1-MST2-LATS1 znaleziono w centrosomach i ciałku środkowym (midbody), co sugeruje udział tego kompleksu w podziale cytotokinetycznym na zakończenie podziału mitotycznego [20].

Myszy z mutacją genu WW45 (homozygoty) umierają w okresie embrionalnym z powodu defektów w rozwoju łożyska, natomiast heterozygoty przeżywają, ale rozwijają się u nich kostniakomięsaki i raki wątrobowo-komórkowe [42]. Wykazano, że brak prawidłowego białka WW45 ma największy wpływ na komórki nabłonkowe, w których dochodzi do niekontrolowanej proliferacji oraz częściowej utraty biegunowości, co jest charakterystyczne dla stanu przednowotworowego [42].

Gen WW45 występuje w rejonie 14q13-14q23, gdzie często dochodzi do utraty jednego z alleli genów w nowotworach różnych narządów, takich jak rak nerki czy jajnika, a mutacje punktowe w tym rejonie zanotowano także w raku jelita grubego [77].

LATS1/2

Kinazy LATS (large tumor suppressor) należą do rodziny kinaz zależnych od jądrowego białka Dbf2, zaangażowanych m.in. w procesy „wyjścia” z cyklu komórkowego, proliferacji i apoptozy [27]. Oba geny kodują różnej wielkości

białka z rodziny kinaz serynowo-treoninowych, biorące udział w kontroli cyklu komórkowego (jako jego supresory): przez oddziaływanie we wczesnej profazie z CDC2/cykliną A (kinaza LATS1) lub też przez wiązanie się z białkami umiejscowionymi w centrosomach, umożliwiającymi prawidłowe formowanie wrzeciona podziałowego (LATS2). Oddziaływanie białka LATS1 lub LATS2 z koaktywatorem MOB1 powoduje aktywację kinazy przez uruchomienie mechanizmu autofosforylacji w rejonie aktywnym na reszcie serynowej 909 [26]. Do powstania kompleksu LATS/MOB1 jest niezbędna wcześniejsza fosforylacja białka LATS1/2 i jego związanie z MOB1 przez białko MST1/2. Do pełnej aktywacji LATS1 jest niezbędna jeszcze fosforylacja reszty treoninowej 1079 przez kinazę MST1/2 [29]. Aktywna kinaza LATS fosforyluje koaktywatory transkrypcji YAP i TAZ (transcriptional coactivator with PDZ binding motifs), powodując ich inaktywację [96].

Są sugestie, że przedstawiony mechanizm może cechować się pewnymi różnicami i modyfikacjami w zależności od rodzaju komórki i procesów, w które szlak Hippo jest zaangażowany. W mysich komórkach wątroby MST1/2 kontroluje fosforylację YAP przez niepoznany dotychczas mechanizm niezależny od LATS1/2. W hepatocytach inaktywowano bowiem kinazę MST1/2, co powodowało rozregulowanie funkcji YAP i MOB1, ale nie LATS1/2 [98]. Ponadto, w przypadku mysich fibroblastów embrionalnych (MEF), komórki po osiągnięciu konfluencji wykazują aktywację LATS1/2 i fosforylację YAP, mimo delekcji genów kinaz MST1 i 2 [98]. Należy jednak zaznaczyć, że najnowsze doniesienia sugerują wyraźną rolę szlaku Hippo w wielokierunkowym różnicowaniu komórek macierzystych, na co może mieć również wpływ zmodyfikowany mechanizm kaskady fosforylacji Hippo [28]. W limfocytach T wykazano również, że istnieją inne niż YAP efekторы jądrowe, regulowane przez białka MST i MOB1, które powodują zahamowanie proliferacji [97].

MOB1

MOB 1 (Mps one binder) opisany został pierwotnie jako białko wiążące białka błonowe, MPS [membrane proteins], w pączkujących drożdżach, ale później okazało się, że także u ssaków występuje siedem homologów tego białka [13]. MOB1 jest białkiem adaptorowym kinazy LATS1, niezbędnym do jej aktywacji. Wykazano, że nadekspresja MOB1 wywołuje aktywację LATS1/2 i zahamowanie proliferacji komórkowej lub też uruchamia proces apoptozy, natomiast obniżenie ekspresji MOB1 wzmacnia tempo podziałów komórkowych [13]. Oprócz oddziaływania MOB1 i LATS1 w kaskadzie fosforylacji Hippo, wykazano również wzajemne oddziaływanie tych dwóch białek podczas interfazy w rejonie centrosomów oraz w telofazie w rejonie ciałka środkowego, jako regulatorów cytokinezy i wyjścia z cyklu komórkowego [86]. Obniżoną ilość mRNA oraz zaburzenia w funkcjonowaniu białka MOB1 zaobserwowano w wielu nowotworowych liniach komórkowych, m.in. ludzkim czerniaku skóry, raku gruczołu mlecznego myszy, w tkankach nowotworowych pobranych od pacjentów z rakiem jelita grubego oraz niedrobnokomórkowym rakiem płuca [37,65].

YAP

YAP (Yes-associated protein) to efektorowe białko w szlaku Hippo, będące koaktywatorem transkrypcji, które nie ma domeny wiążącej DNA, ale może oddziaływać z czynnikami transkrypcyjnymi wiążącymi się z DNA. Zidentyfikowano dwie izoformy: YAP1 z jedną domeną WW (40 aminokwasowa domena bogata w reszty prolinowe z dwoma zakonserwowanymi tryptofanami WW) i YAP2 z podwójną domeną WW [94]. Aktywność YAP zależy od jego komórkowego umiejscowienia, ponieważ tylko będąc w jądrze komórkowym YAP może spełniać swoje funkcje. Pozajądrowe umiejscowienie YAP wiąże się z zahamowaniem jego aktywności. Ufosforylowana reszta serynowa w pozycji 127 na YAP powoduje związanie z białkiem 14-3-3, powodując zatrzymanie YAP w cytoplazmie i inhibicję aktywności [24]. Fosforylacja reszty serynowej na YAP przez kinazę LATS może zachodzić w obrębie pięciu motywów HXRXXS (H-histydyna, R-arginina, S-seryna, X-dowolny aminokwas). Wiadomo, że ufosforylowana Ser 127 wystarcza do zahamowania aktywności YAP (przez wiązanie z białkiem 14-3-3). Wykazano natomiast, że fosforylacja w pozycji 381 powoduje fosforylację przez kinazę CK1 w obrębie rejonu odpowiedzialnego za oddziaływanie z ligazą E3 Ub-ligase (phosphodegron) [2], co prowadzi do ubikwitynacji i degradacji białka YAP [95].

U myszy podwójny knock-out genu YAP powoduje śmierć w okresie embrionalnym z powodu zaburzeń waskulogenezy na poziomie woreczka żółtkowego [52]. Wykazano także inną funkcję YAP w regulacji różnicowania naczyń krwionośnych. Miocyty w naczyniach krwionośnych pełnią głównie funkcje skurczowe (fenotyp contractile), ale gdy np. dochodzi do przerwania ciągłości naczynia, komórki te mogą ponownie proliferować oraz są zdolne do migracji i syntezy elementów macierzy pozakomórkowej, takich jak kolagen (fenotyp synthesis) [84]. Obniżenie aktywności YAP spowodowane regulacją szlaku Hippo powoduje zróżnicowanie komórek prekursorowych miocytów i uzyskanie przez nie fenotypu ze zdolnością do kurczenia, wskutek wzrostu ekspresji miokardyny – koaktywatora dla czynników transkrypcji SRF (serum response factor), charakterystycznych dla kardiomiocytów i mięśni gładkich. Gdy YAP1 jest „nadmiernie wytworzony”, blokuje oddziaływanie miokardyny z SRF i tym samym nabycie przez komórkę funkcji kurczliwości. Istnieją także inne dowody na udział YAP w promowaniu lub hamowaniu różnicowania komórek macierzystych. Fosforylacja reszty tyrozynowej przez kinazę Yes różnicuje osteoblasty (przez interakcje z czynnikami transkrypcji RunX2) [90], natomiast w wyniku fosforylacji zależnej od białek BMP (Bone morphogenetic protein), YAP oddziałuje w embrionalnych komórkach macierzystych z Smad1, powodując zahamowanie różnicowania komórek nerwowych [1].

Mechanizm działania YAP w komórce jest bardzo swoisty i zależy od wielu czynników, takich jak rodzaje sygnałów zewnątrzkomórkowych indukujących Hippo, typu komórek, sposobu ufosforylowania oraz charakteru czynników transkrypcyjnych, z którymi oddziałuje. Rejon na chromosomie 11q22 (locus genu YAP) jest bardzo często zamplifikowany w genomie w różnym typie nowotwo-

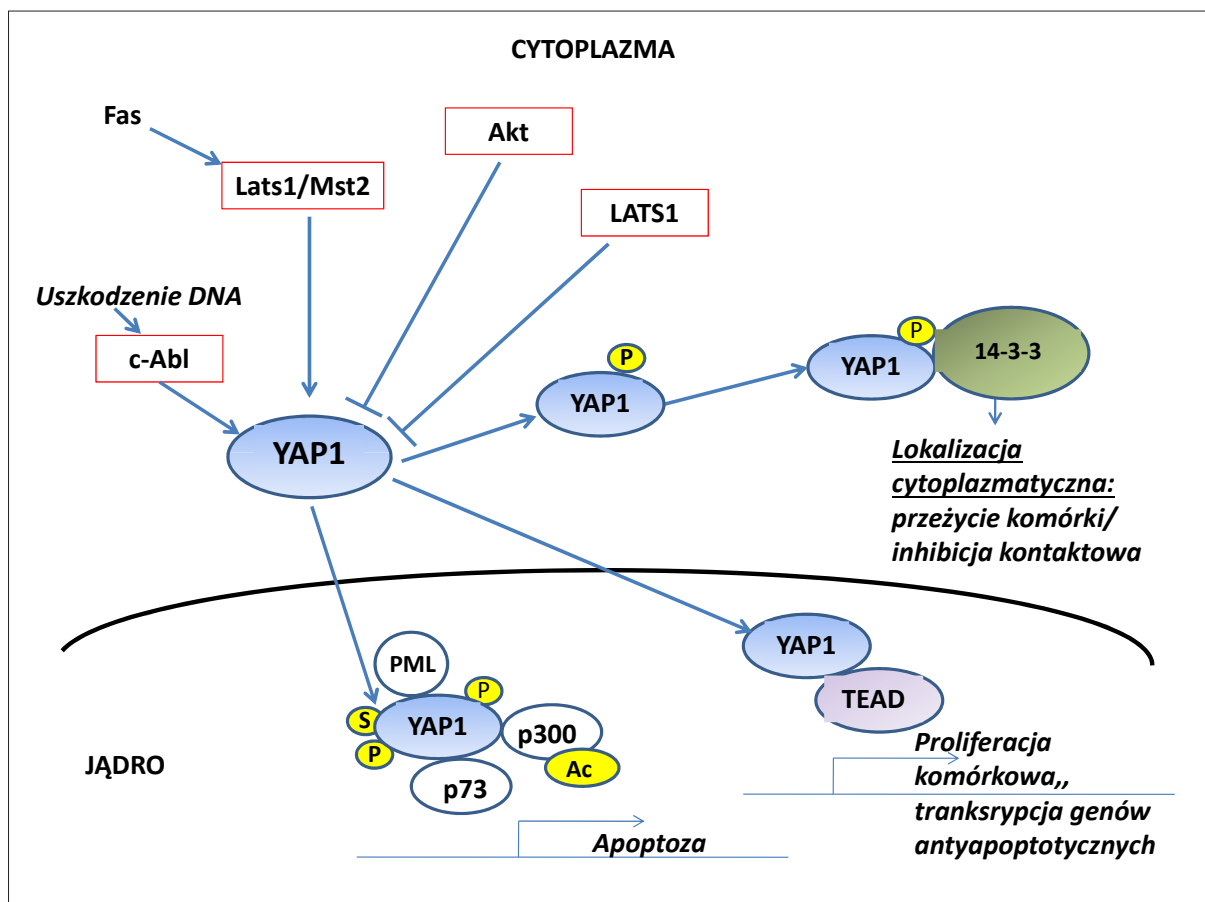
rach. YAP funkcjonuje jako onkogen m.in. w rdzeniaku, glejaku wielopostaciowym, raku kolczystokomórkowym, drobnokomórkowym raku płuca oraz raku trzustki, jajnika i szyjki macicy [72]. Wykazano, że nadekspresja YAP w komórkach raka gruczołu piersiowego jest wystarczająca aby wywołać przejście nabłonkowo-mezenchymalne (epithelial-mesenchymal transition, EMT), wzmożoną proliferację i wzrost komórek oraz zahamować apoptozę. Oznacza to, że YAP ma wszystkie cechy niezbędne do zainicjowania procesu transformacji nowotworowej [58].

Oprócz doniesień na temat onkogennego działania YAP pojawiła się także praca wskazująca, że YAP funkcjonuje jako supresor w raku gruczołu piersiowego [87]. Stwierdzono obniżenie ekspresji genu YAP w raku gruczołu piersiowego, co potwierdziło wcześniejsze badania wskazujące na to, że w tym typie nowotworu utrata heterozygotyczności w rejonie 11q22-23 jest bardzo częsta [8]. Wykazano również, że tkankowoswoisty knock down YAP powoduje wzrost guza (raka gruczołu piersiowego) *in vivo*, co oznacza, że jego ekspresja jest niezbędna do zahamowania transformacji nowotworowej komórek [87].

Zaobserwowano, że w zależności od sygnałów docierających do komórki, różne mechanizmy (w tym także kinazy szlaku Hippo) są zaangażowane w regulację aktywności białka YAP i jego funkcji pro- lub antyapoptotycznej. Nadekspresja genu YAP w hepatocytach występuje jednocześnie ze wzrostem ekspresji genów białek hamujących apoptozę, takich jak cIAP1 (Birc2), MCL1 czy surwiwina (Birc5) [14]. Funkcję proprzeżyciową stwierdzono także *in vivo* w komórkach rdzeniaka u myszy poddawanych radioterapii, które cechowała duża zdolność do unikania apoptozy [16]. Jednocześnie wykazano na tym samym modelu doświadczalnym, że utrata funkcji YAP (przez knock out) prowadzi do wzrostu liczby komórek apoptotycznych w cewie nerwowej [16].

Pod wpływem inicjacji procesu apoptozy wywołanej np. uszkodzeniem DNA czy aktywacją receptora Fas, YAP wykazuje silne właściwości proapoptotyczne i łącząc się w jądrze z czynnikiem transkrypcyjnym p73, należącym do rodziny białek p53, aktywuje kaskady sygnałów promujących śmierć komórkową w procesie apoptozy [49,73]. Związanie YAP z białkiem p73 powoduje wzrost aktywności transkrypcyjnej i stabilizację p73 oraz stanowi swojego rodzaju „ochronę” dla p73 przed ubikwitynacją i degradacją, jako wynik konkurencji o miejsce wiązania YAP z E3 ligazą Itch [44,74]. Pod wpływem uszkodzeń DNA, kinaza c-Abl fosforyluje YAP na tyrozynie 357, podnosząc jego stabilność i powinowactwo do białek p73 i p300. To oddziaływanie „ukierunkowuje” kompleks do wiązania rejonów promotorowych genów proapoptotycznych, takich jak Bax [43]. W komórkach traktowanych cisplatyną kompleks p73/YAP reguluje ekspresję genu supresorowego PML (promyelocytic leukemia), a produkt tego genu, wiążąc się z YAP, chroni go przed ubikwitynacją i degradacją [41].

Inne doniesienia wskazują, że stymulacja receptora Fas uaktywnia oddziaływanie białka RASSF1A z białkiem MST2



Ryc. 3. Schemat funkcjonowania YAP1 w komórce. Gdy YAP1 jest umiejscowiony w jądrze może stymulować zarówno apoptozę, jak i proliferację komórek, w zależności od rodzaju czynnika transkrypcyjnego, z którym oddziałuje. Jeżeli YAP1 jest w cytoplazmie, jego aktywność jest zahamowana przez fosforylację reszty serynowej w pozycji 127 przez kinazy Lats1 lub Akt (co powoduje związanie YAP1 z białkiem 14-3-3). Po uszkodzeniu DNA lub stymulacji ligandem receptora Fas (FasL), YAP jest fosforylowany w pozycji 357 na tyrozynie przez kinazę c-Abl lub kompleks LATS1/MST2

i tworzy kompleks z kinazą LATS1. Oddziaływania między poszczególnymi białkami możliwe są dzięki rozpadowi kompleksu inhibującego RAF1/MST2 i powodują fosforylację YAP, jego translokacją do jądra, połączeniem z p73 oraz transkrypcją genu proapoptotycznego *Puma* [49]. Oddziaływanie MST2 z RASSF1A jest ograniczane z powodu fosforylacji białka MST przez kinazę AKT jako skutek działania mitogenów [64]. Wykazano jednak, że AKT fosforyluje YAP na reszcie serynowej 127, powodując zatrzymanie YAP w cytoplazmie i związanie z białkiem 14-3-3, co jednocześnie zapobiega apoptozie indukowanej przez białko p73 [4]. Najważniejsze szlaki i oddziaływania YAP1 pokazano na ryc. 3.

TAZ

TAZ (transcriptional coactivator with PDZ binding motifs), będący paralogiem YAP, jest koaktywatorem transkrypcji występującym tylko u kręgowców. Podobnie jak w przypadku YAP aktywność TAZ jest regulowana fosforylacją zależną od LATS1/2 i oddziaływaniem z białkiem 14-3-3, jednak funkcje biologiczne jakie pełnią oba białka pokrywają się tylko częściowo. Defekty wywołane u myszy w wyniku knock-out genu TAZ nie

mogą być zniesione przez działanie białka YAP i odwrotnie, co sugeruje o odrębności funkcjonalnej obu białek. TAZ działa jako regulator transkrypcji kontrolujący procesy różnicowania komórek macierzystych w komórki kostne - osteocyty, adypocyty, a także mioocyty i komórki tworzące różnego typu nabłonki [30]. TAZ oddziałuje z czynnikami transkrypcyjnymi z rodziny TEAD podczas różnicowania prekursorów komórek mięśniowych [30]. Podwyższoną ekspresję TAZ stwierdzono prawie w 20% przypadków raka gruczołu piersiowego i zaobserwowano powiązanie tego ze wzrostem stopnia inwazyjności guzów [10].

TEAD

TEAD (TEA domain) to rodzina czynników transkrypcyjnych, pośredniczących w proliferacyjnej aktywności YAP i TAZ [94,97]. Zidentyfikowano czterech członków tej rodziny, z których każdy ma identyczną domenę wiążącą DNA, rozpoznającą motyw M-CAT (5'-CATTCT-3'). Czynniki TEAD są szeroko rozpowszechnione, jednak w zależności od tkanki czy stopnia zróżnicowania komórek wykazują swoistą specyficzność występowania. Okazało się,

że do pełnej aktywności transkrypcyjnej jest niezbędna cząsteczka YAP, która zawsze koprecypituje z czynnikiem TEAD2 [80].

ZABURZENIA SZLAKU HIPPO W PRZEBIEGU RÓŻNYCH CHOROÓB

Przytoczone wyżej przykłady zaburzeń związanych z wystąpieniem nieprawidłowości ekspresji czy funkcjonowania któregoś z białek, wchodzących w skład głównych elementów szlaku Hippo lub czynników z nim związanych, wskazują mnogość zmian fenotypowych prowadzących do powiększenia lub przerostu narządu lub też do rozwoju guzów nowotworowych. Nie powinno zatem dziwić zainteresowanie tym szlakiem, zwłaszcza w kontekście zaawansowanych badań nad rozwojem różnego typu nowotworów. Okazuje się, że w większości przypadków zaburzenia szlaku Hippo powodują zahamowanie jego supresyjnej aktywności w stosunku do koaktywatora transkrypcji YAP, co wzmacnia proliferację i unikanie apoptozy przez komórki.

Jeszcze przed opisaniem pierwszych komponentów szlaku Hippo i zintegrowaniem ich w tym właśnie szlaku wykazano, że mutacje w genie *merlin* (będącym jednym z nadrzędnych regulatorów szlaku) powodują chorobę genetyczną dziedziczną autosomalnie dominującą – nerwiakowłókniniakowość typu 2, której obraz kliniczny charakteryzuje się występowaniem licznych guzów pochodzenia nerwowego [51]. Stwierdzono, że mutacje w *merlin* można zaobserwować także w innych nowotworach: oponiakach i międzybłoniakach [23,66]. Obniżoną ekspresję genów kodujących MST1/2 i LATS1 stwierdzono w raku żołądka, dodatkowo wykazano minimalny poziom LATS1 u pacjentów z guzami przerzutowymi do węzłów chłonnych [85]. W raku żołądka również opisano mutacje w genie *FAT4* – ludzkim odpowiedniku protokadheryny Fat u *Drosophila*, jednak te zmiany występują stosunkowo rzadko, bo na 110 badanych guzów tylko w 6 przypadkach (5%) zaobserwowano podobne zmiany [91]. Ekspresja genu *LATS2* jest obniżona w nowotworach wątroby: raku wątrobowokomórkowym, złośliwym nowotworze wieku dziecięcego – hepatoblastoma, a także w raku przewodów żółciowych oraz w międzybłoniaku złośliwym [45,53]. YAP jest genem opisanym prawie we wszystkich nowotworach i w znaczącej większości przypadków dochodzi do amplifikacji jego locus oraz podniesienia ekspresji białka YAP, co powiązano z gorszym rokowaniem np. u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca lub rakiem żołądka [35,82]. Aktywacja YAP/TAZ, wynikająca z obniżenia ekspresji któregoś z nadrzędnych elementów w szlaku bądź też z samej amplifikacji genu, powoduje wystąpienie transformacji nowotworowej komórek. W badaniach na linii komórkowej MCF10A (komórek ludzkiego raka gruczołu piersiowego) wykazano, że nadekspresja YAP indukuje przejście EMT, zahamowanie apoptozy w komórkach, wzmożoną proliferację niezależną od czynników wzrostowych i sygnałów zewnątrzkomórkowych [58]. Wymienione cechy są charakterystyczne dla komórek nowotworowych oraz wzmagają ich potencjał inwazyjny.

Należy zaznaczyć, że w większości przypadków zmiany w poziomie ekspresji genów związanych z Hippo nie wynikają z mutacji sekwencji, lecz są skutkiem epigenetycznych modyfikacji. Wykazano, że rejony promotorowe genów *LATS1* i *LATS2* są hipermetylowane w 50% przypadków raków gruczołu piersiowego i 60-70% gwiazdziaków [33,76].

W badaniach nad rolą genów supresorowych w odporności komórek nowotworowych na chemioterapię, przeprowadzono m.in. doświadczenia z wykorzystaniem siRNA skierowanemu przeciwko genom *LATS1* i *LATS2*. Wykazano, że w przypadku linii komórkowych HeLa (rak szyjki macicy) oraz A549 (rak płuca), knock-down *LATS1* i *LATS2* spowodował oporność na paklitaksel (cytostatyki inhibujący mitozę przez zahamowanie depolimeryzacji mikrotubul wrzeciona podziałowego) [32,81]. Utrata *LATS2* w komórkach białaczkowych aktywując antyapoptotyczne działanie YAP dodatkowo sprawia, że stają się one bardziej odporne na cytostatyki interkalujące z DNA (np. doxorubicynę) [36]. Okazało się również, że nadekspresja genu *TAZ* w liniach raka gruczołu piersiowego jest powiązana również z opornością na paklitaksel. W linii MCF10 (charakteryzującej się niskim poziomem ekspresji *TAZ*), nadekspresja tego genu wywołuje oporność na paklitaksel, a w przypadku linii MDA-MB231, cechującej się dużą opornością na ten chemioterapeutyk, knock-down genu *TAZ* uwalnia komórki na działanie tego leku [38]. Wzrost oporności na paklitaksel jest związany z aktywacją *TAZ* i czynników transkrypcji TEAD, co prowadzi do transkrypcji i translacji genów kodujących składniki macierzy zewnątrzkomórkowej, np. Cyr61 (cysteine-rich 61) oraz CTGF (connective tissue growth factor). Analogiczna sytuacja występuje w przypadku nadekspresji paralogu *TAZ* – genu YAP, który w komórkach jajnika i komórkach gruczołu piersiowego ulega nadekspresji i powoduje oporność na paklitaksel czy cisplatynę [58,93]. W związku z tym, że działanie *LATS1/2* i YAP/TAZ jest przeciwstawne w przypadku odpowiedzi na podane chemioterapeutyki, zaproponowano funkcjonowanie nowego szlaku – YAP/TAZ-TEAD-Cyr61/CTGF, który może być odpowiedzialny za chemiooporność komórek nowotworowych indukowaną utratą ekspresji genu *LATS*, a jednocześnie może być celem przyszłej terapii przeciwnowotworowej [39].

Znaczenie terapeutyczne w leczeniu nowotworów może mieć także inny „punkt uchwytu” w kaskadzie szlaku Hippo: kompleks YAP-TEAD, powstający w jądrze i odpowiadający za transkrypcję m.in. genów antyapoptotycznych. Zaktywowany YAP po translokacji do jądra komórkowego wiąże się z czynnikiem transkrypcji TEAD przez trzy miejsca wiązania. To oddziaływanie można osłabić lub całkowicie uniemożliwić tworząc połączenia między YAP i TEAD, przez zastosowanie leków blokujących tylko jedno lub więcej miejsc wiążących między tymi białkami [75]. Przedstawiony mechanizm działania może mieć duże znaczenie, zwłaszcza jeśli się uwzględni powszechne występowanie w różnego typu nowotworach obniżonej aktywności białek inhibujących YAP oraz podwyższonego stężenia białka YAP.

Przedstawione mechanizmy działania szlaku Hippo, odpowiedzialne za regulację proliferacji i śmierci komórkowej (zarówno u *Drosophila* jak i u ssaków), wskazują w jak bardzo skomplikowany sposób komórka „decyduje” o swoim przeznaczeniu. Każdy element szlaku osobno, ale także zintegrowany przez oddziaływania z innymi białkami, pełni swoją unikalną funkcję w cyklu komórkowym. Zaburzenia działania, wynikające głównie ze zmienionego poziomu ekspresji, wywołują wiele modyfikacji, mogących inicjować proces transformacji nowotworowej. Znamionym jest, że mimo wielu infor-

macji uzyskanych na temat funkcjonowania szlaku Hippo i jego poszczególnych składników, wciąż pojawiają się nowe aspekty, w których szlak ten może potencjalnie pełnić nadrzędne funkcje regulacyjne, a skomplikowana sieć powiązań z innymi ścieżkami biochemicznymi nadal nie jest dokładnie poznana. Potencjalne wykorzystanie poszczególnych elementów szlaku Hippo w celowanej terapii nowotworów możliwe będzie dopiero po jeszcze dokładniejszym scharakteryzowaniu zaburzeń jego regulacji w stanach niekontrolowanego wzrostu i podziału komórek.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Alarcon C., Zaromytidou A.I., Xi Q., Gao S., Yu J., Fujisawa S., Barlas A., Miller A.N., Manova-Todorova K., Macias M.J., Sapkota G., Pan D., Massague J.: Nuclear CDKs drive Smad transcriptional activation and turnover in BMP and TGF-beta pathways. *Cell*, 2009; 139: 757-769
- [2] Ang X.L., Wade Harper J.: SCF-mediated protein degradation and cell cycle control. *Oncogene*, 2005; 24: 2860-2870
- [3] Badouel C., Gardano L., Amin N., Garg A., Rosenfeld R., Le Bihan T., McNeill H.: The FERM-domain protein Expanded regulates Hippo pathway activity via direct interactions with the transcriptional activator Yorkie. *Dev. Cell*, 2009; 16: 411-420
- [4] Basu S., Totty N.F., Irwin M.S., Sudol M., Downward J.: Akt phosphorylates the Yes-associated protein, YAP, to induce interaction with 14-3-3 and attenuation of p73-mediated apoptosis. *Mol. Cell*, 2003; 11: 11-23
- [5] Baumgartner R., Poernbacher I., Buser N., Hafen E., Stocker H.: The WW domain protein Kibra acts upstream of Hippo in *Drosophila*. *Dev. Cell*, 2010; 18: 309-316
- [6] 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. *FEBS J.*, 2006; 273: 4264-4276
- [7] Camargo F.D., Gokhale S., Johnnidis J.B., Fu D., Bell G.W., Jaenisch R., Brummelkamp T.R.: YAP1 increases organ size and expands undifferentiated progenitor cells. *Curr. Biol.*, 2007; 23: 2054-2060
- [8] Carter S.L., Negrini M., Baffa R., Gillum D.R., Rosenberg A.L., Schwartz G.F., Croce C.M.: Loss of heterozygosity at 11q22-q23 in breast cancer. *Cancer Res.*, 1994; 54: 6270-6274
- [9] Chan S.W., Lim C.J., Chen L., Chong Y.F., Huang C., Song H., Hong W.: The Hippo pathway in biological control and cancer development. *J. Cell. Physiol.*, 2011; 226: 928-939
- [10] Chan S.W., Lim C.J., Guo K., Ng C.P., Lee I., Hunziker W., Zeng Q., Hong W.: A role for TAZ in migration, invasion, and tumorigenesis of breast cancer cells. *Cancer Res.*, 2008; 68: 2592-2598
- [11] Chen C.L., Gajewski K.M., Hamaratoglu F., Bossuyt W., Sansores-Garcia L., Tao C., Halder G.: The apical-basal cell polarity determinant Crumbs regulates Hippo signaling in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107: 15810-15815
- [12] Cho E., Feng Y., Rauskolb C., Maitra S., Fehon R., Irvine K.D.: Delineation of a Fat tumor suppressor pathway. *Nat. Genet.*, 2006; 38: 1142-1150
- [13] Chow A., Hao Y., Yang X.: Molecular characterization of human homologs of yeast MOB1. *Int. J. Cancer*, 2010; 126: 2079-2089
- [14] Dong J., Feldmann G., Huang J., Wu S., Zhang N., Comerford S.A., Gayyed M.F., Anders R.A., Maitra A., Pan D.: Elucidation of a universal size-control mechanism in *Drosophila* and mammals. *Cell*, 2007; 130: 1120-1133
- [15] Feng Y., Irvine K.D.: Fat and expanded act in parallel to regulate growth through warts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 20362-20367
- [16] Fernandez L.A., Northcott P.A., Dalton J., Fraga C., Ellison D., Angers S., Taylor M.D., Kenney A.M.: YAP1 is amplified and up-regulated in hedgehog-associated medulloblastomas and mediates Sonic hedgehog-driven neural precursor proliferation. *Genes Dev.*, 2009; 23: 2729-2741
- [17] Goulev Y., Fauny J.D., Gonzalez-Marti B., Flagiello D., Silber J., Zider A.: SCALLOPED interacts with YORKIE, the nuclear effector of the hippo tumor-suppressor pathway in *Drosophila*. *Curr. Biol.*, 2008; 18: 435-441
- [18] Graves J.D., Draves K.E., Gotoh Y., Krebs E.G., Clark E.A.: Both phosphorylation and caspase-mediated cleavage contribute to regulation of the Ste20-like protein kinase Mst1 during CD95/Fas-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 14909-14915
- [19] Grzeschik N.A., Parsons L.M., Allott M.L., Harvey K.F., Richardson H.E.: Lgl, aPKC, and Crumbs regulate the Salvador/Warts/Hippo pathway through two distinct mechanisms. *Curr. Biol.*, 2010; 20: 573-581
- [20] Guo C., Tommasi S., Liu L., Yee J.K., Dammann R., Pfeifer G.P.: RASSF1A is part of a complex similar to the *Drosophila* Hippo/Salvador/Lats tumor-suppressor network. *Curr. Biol.*, 2007; 17: 700-705
- [21] Halder G., Johnson R.L.: Hippo signaling: growth control and beyond. *Development*, 2011; 138: 9-22
- [22] Hamaratoglu F., Willecke M., Kango-Singh M., Nolo R., Hyun E., Tao C., Jafar-Nejad H., Halder G.: The tumour-suppressor genes NF2/Merlin and Expanded act through Hippo signalling to regulate cell proliferation and apoptosis. *Nat. Cell Biol.*, 2006; 8: 27-36
- [23] Hansson C.M., Buckley P.G., Grigeliuniene G., Piotrowski A., Helstrom A.R., Mantripragada K., Jarbo C., Mathiesen T., Dumanski J.P.: Comprehensive genetic and epigenetic analysis of sporadic meningioma for macro-mutations on 22q and micro-mutations within the NF2 locus. *BMC Genomics*, 2007; 8: 16
- [24] Hao Y., Chun A., Cheung K., Rashidi B., Yang X.: Tumor suppressor LATS1 is a negative regulator of oncogene YAP. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 5496-5509
- [25] Harvey K.F., Pfleger C.M., Hariharan I.K.: The *Drosophila* Mst ortholog, hippo, restricts growth and cell proliferation and promotes apoptosis. *Cell*, 2003; 114: 457-467
- [26] Hergovich A., Hemmings B.A.: Mammalian NDR/LATS protein kinases in hippo tumor suppressor signaling. *BioFactors*, 2009; 35: 338-345
- [27] Hergovich A., Kohler R.S., Schmitz D., Vichalkovski A., Cornils H., Hemmings B.A.: The MST1 and hMOB1 tumor suppressors control human centrosome duplication by regulating NDR kinase phosphorylation. *Curr. Biol.*, 2009; 19: 1692-1702

- [28] Hiemer S.E., Varelas X.: Stem cell regulation by the Hippo pathway. *Biochim Biophys. Acta*, 2013; 1830: 2323-2334
- [29] Hirabayashi S., Nakagawa K., Sumita K., Hidaka S., Kawai T., Ikeda M., Kawata A., Ohno K., Hata Y.: Threonine 74 of MOB1 is a putative key phosphorylation site by MST2 to form the scaffold to activate nuclear Dbf2-related kinase 1. *Oncogene*, 2008; 27: 4281-4292
- [30] Hong J.H., Hwang E.S., McManus M.T., Amsterdam A., Tian Y., Kalmukova R., Mueller E., Benjamin T., Spiegelman B.M., Sharp P.A., Hopkins N., Yaffe M.B.: TAZ, a transcriptional modulator of mesenchymal stem cell differentiation. *Science*, 2005; 309: 1074-1078
- [31] Huang J., Wu S., Barrera J., Matthews K., Pan D.: The Hippo signaling pathway coordinately regulates cell proliferation and apoptosis by inactivating Yorkie, the *Drosophila* Homolog of YAP. *Cell*, 2005; 122: 421-434
- [32] Ji D., Deeds S.L., Weinstein E.J.: A screen of shRNAs targeting tumor suppressor genes to identify factors involved in A549 paclitaxel sensitivity. *Oncol. Rep.*, 2007; 18: 1499-1505
- [33] Jiang Z., Li X., Hu J., Zhou W., Jiang Y., Li G., Lu D.: Promoter hypermethylation-mediated down-regulation of LATS1 and LATS2 in human astrocytoma. *Neurosci. Res.*, 2006; 56: 450-458
- [34] Justice R.W., Zilian O., Woods D.F., Noll M., Bryant P.J.: The *Drosophila* tumor suppressor gene warts encodes a homolog of human myotonic dystrophy kinase and is required for the control of cell shape and proliferation. *Genes Dev.*, 1995; 9: 534-546
- [35] Kang W., Tong J.H., Chan A.W., Lee T.L., Lung R.W., Leung P.P., So K.K., Wu K., Fan D., Yu J., Sung J.J., To K.F.: Yes-associated protein 1 exhibits oncogenic property in gastric cancer and its nuclear accumulation associates with poor prognosis. *Clin. Cancer Res.*, 2011; 17: 2130-2139
- [36] Kawahara M., Hori T., Chonabayashi K., Oka T., Sudol M., Uchiyama T.: Kpm/Lats2 is linked to chemosensitivity of leukemic cells through the stabilization of p73. *Blood*, 2008; 112: 3856-3866
- [37] Kosaka Y., Mimori K., Tanaka F., Inoue H., Watanabe M., Mori M.: Clinical significance of the loss of MATS1 mRNA expression in colorectal cancer. *Int. J. Oncol.*, 2007; 31: 333-338
- [38] Lai D., Ho K.C., Hao Y., Yang X.: Taxol resistance in breast cancer cells is mediated by the hippo pathway component TAZ and its downstream transcriptional targets Cyr61 and CTGF. *Cancer Res.*, 2011; 71: 2728-2738
- [39] Lai D., Visser-Grieve S., Yang X.: Tumour suppressor genes in chemotherapeutic drug response. *Biosci. Rep.*, 2012; 32: 361-374
- [40] Lai Z.C., Wei X., Shimizu T., Ramos E., Rohrbach M., Nikolaidis N., Ho L.L., Li Y.: Control of cell proliferation and apoptosis by mob as tumor suppressor, mats. *Cell*, 2005; 120: 675-685
- [41] Lapi E., Di Agostino S., Donzelli S., Gal H., Domany E., Rechavi G., Pandolfi P.P., Givol D., Strano S., Lu X., Blandino G.: PML, YAP, and p73 are components of a proapoptotic autoregulatory feedback loop. *Mol. Cell*, 2008; 32: 803-814
- [42] Lee J.H., Kim T.S., Yang T.H., Koo B.K., Oh S.P., Lee K.P., Oh H.J., Lee S.H., Kong Y.Y., Kim J.M., Lim D.S.: A crucial role of WW45 in developing epithelial tissues in the mouse. *EMBO J.*, 2008; 27: 1231-1242
- [43] Levy D., Adamovich Y., Reuven N., Shaul Y.: Yap1 phosphorylation by c-Abl is a critical step in selective activation of proapoptotic genes in response to DNA damage. *Mol. Cell.*, 2008; 29: 350-361
- [44] Levy D., Adamovich Y., Reuven N., Shaul Y.: The Yes-associated protein 1 stabilizes p73 by preventing Itch-mediated ubiquitination of p73. *Cell Death Differ.*, 2007; 14: 743-751
- [45] Li H., Wolfe A., Septer S., Edwards G., Zhong X., Abdulkarim A.B., Ranganathan S., Apte U.: Deregulation of Hippo kinase signalling in human hepatic malignancies. *Liver Int.*, 2012; 32: 38-47
- [46] Mao Y., Kucuk B., Irvine K.D.: *Drosophila* lowfat, a novel modulator of fat signaling. *Development*, 2009; 136: 3223-3233
- [47] Margolis B., Borg J.P.: Apicobasal polarity complexes. *J. Cell Sci.*, 2005; 118: 5157-5159
- [48] Matakatsu H., Blair S.S.: The DHHC palmitoyltransferase approximated regulates Fat signaling and Dachs localization and activity. *Curr. Biol.*, 2008; 18: 1390-1395
- [49] Matallanas D., Romano D., Yee K., Meissl K., Kucerova L., Piazzolla D., Baccarini M., Vass J.K., Kolch W., O'Neill E.: RASSF1A elicits apoptosis through an MST2 pathway directing proapoptotic transcription by the p73 tumor suppressor protein. *Mol. Cell*, 2007; 27: 962-975
- [50] Mauviel A., Nallet-Staub F., Varelas X.: Integrating developmental signals: a Hippo in the (path)way. *Oncogene*, 2012; 31: 1743-1756
- [51] McCartney B.M., Fehon R.G.: Distinct cellular and subcellular patterns of expression imply distinct functions for the *Drosophila* homologues of moesin and the neurofibromatosis 2 tumor suppressor, merlin. *J. Cell Biol.*, 1996; 133: 843-852
- [52] Morin-Kensicki E.M., Boone B.N., Howell M., Stonebraker J.R., Teed J., Alb J.G., Magnuson T.R., O'Neal W., Milgram S.L.: Defects in yolk sac vasculogenesis, chorioallantoic fusion, and embryonic axis elongation in mice with targeted disruption of Yap65. *Mol. Cell Biol.*, 2006; 26: 77-87
- [53] Murakami H., Mizuno T., Taniguchi T., Fujii M., Ishiguro F., Fukui T., Akatsuka S., Horio Y., Hida T., Kondo Y., Toyokuni S., Osada H., Sekido Y.: LATS2 is a tumor suppressor gene of malignant mesothelioma. *Cancer Res.*, 2011; 71: 873-883
- [54] Oh H., Irvine K.D.: Cooperative regulation of growth by Yorkie and Mad through bantam. *Dev. Cell*, 2011; 20: 109-122
- [55] Oh H., Irvine K.D.: Yorkie: the final destination of Hippo signaling. *Trends Cell Biol.*, 2010; 20: 410-417
- [56] Oh H., Reddy B.V., Irvine K.D.: Phosphorylation-independent repression of Yorkie in Fat-Hippo signaling. *Dev. Biol.*, 2009; 335: 188-197
- [57] Oh S., Lee D., Kim T., Kim T.S., Oh H.J., Hwang C.Y., Kong Y.Y., Kwon K.S., Lim D.S.: Crucial role for Mst1 and Mst2 kinases in early embryonic development of the mouse. *Mol. Cell Biol.*, 2009; 29: 6309-6320
- [58] Overholtzer M., Zhang J., Smolen G.A., Muir B., Li W., Sgroi D.C., Deng C.X., Brugge J.S., Haber D.A.: Transforming properties of YAP, a candidate oncogene on the chromosome 11q22 amplicon. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 12405-12410
- [59] Peng H.W., Slattery M., Mann R.S.: Transcription factor choice in the Hippo signaling pathway: homothorax and yorkie regulation of the microRNA bantam in the progenitor domain of the *Drosophila* eye imaginal disc. *Genes Dev.*, 2009; 23: 2307-2319
- [60] Reddy B.V., Rauskolb C., Irvine K.D.: Influence of fat-hippo and notch signaling on the proliferation and differentiation of *Drosophila* optic neuroepithelia. *Development*, 2010; 137: 2397-2408
- [61] Ren F., Zhang L., Jiang J.: Hippo signaling regulates Yorkie nuclear localization and activity through 14-3-3 dependent and independent mechanisms. *Dev. Biol.*, 2010; 337: 303-312
- [62] Ribeiro P.S., Josue F., Wepf A., Wehr M.C., Rinner O., Kelly G., Tapon N., Gstaiger M.: Combined functional genomic and proteomic approaches identify a PP2A complex as a negative regulator of Hippo signaling. *Mol. Cell*, 2010; 39: 521-534
- [63] Robinson B.S., Huang J., Hong Y., Moberg K.H.: Crumbs regulates Salvador/Warts/Hippo signaling in *Drosophila* via the FERM-domain protein Expanded. *Curr. Biol.*, 2010; 20: 582-590
- [64] Romano D., Matallanas D., Weitsman G., Preisinger C., Ng T., Kolch W.: Proapoptotic kinase MST2 coordinates signaling crosstalk between RASSF1A, Raf-1, and Akt. *Cancer Res.*, 2010; 70: 1195-1203
- [65] Sasaki H., Kawano O., Endo K., Suzuki E., Yukiue H., Kobayashi Y., Yano M., Fujii Y.: Human MOB1 expression in non-small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer*, 2007; 8: 273-276

- [66] Sekido Y.: Genomic abnormalities and signal transduction dysregulation in malignant mesothelioma cells. *Cancer Sci.*, 2010; 101: 1-6
- [67] Simon M.A., Xu A., Ishikawa H.O., Irvine K.D.: Modulation of fat:dachsous binding by the cadherin domain kinase four-jointed. *Curr. Biol.*, 2010; 20: 811-817
- [68] Song H., Oh S., Oh H.J., Lim D.S.: Role of the tumor suppressor RASSF2 in regulation of MST1 kinase activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2010; 391: 969-973
- [69] Sopko R., McNeill H.: The skinny on Fat: an enormous cadherin that regulates cell adhesion, tissue growth, and planar cell polarity. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2009; 21: 717-723
- [70] Sopko R., Silva E., Clayton L., Gardano L., Barrios-Rodiles M., Wrana J., Varelas X., Arbouzova N.I., Shaw S., Saburi S., Matakatsu H., Blair S., McNeill H.: Phosphorylation of the tumor suppressor fat is regulated by its ligand Dachsous and the kinase discs overgrown. *Curr. Biol.*, 2009; 19: 1112-1117
- [71] Staley B.K., Irvine K.D.: Hippo signaling in Drosophila: recent advances and insights. *Dev. Dyn.*, 2012; 241: 3-15
- [72] Steinhardt A.A., Gayyed M.F., Klein A.P., Dong J., Maitra A., Pan D., Montgomery E.A., Anders R.A.: Expression of Yes-associated protein in common solid tumors. *Hum. Pathol.*, 2008; 39: 1582-1589
- [73] Strano S., Monti O., Pediconi N., Baccarini A., Fontemaggi G., Lapi E., Mantovani F., Damalas A., Citro G., Sacchi A., Del Sal G., Levrero M., Blandino G.: The transcriptional coactivator Yes-associated protein drives p73 gene-target specificity in response to DNA Damage. *Mol. Cell*, 2005; 18: 447-459
- [74] Strano S., Munarriz E., Rossi M., Castagnoli L., Shaul Y., Sacchi A., Oren M., Sudol M., Cesareni G., Blandino G.: Physical interaction with Yes-associated protein enhances p73 transcriptional activity. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 15164-15173
- [75] Sudol M., Shields D.C., Farooq A.: Structures of YAP protein domains reveal promising targets for development of new cancer drugs. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2012; 23: 827-833
- [76] Takahashi Y., Miyoshi Y., Takahata C., Irahara N., Taguchi T., Tamaki Y., Noguchi S.: Down-regulation of LATS1 and LATS2 mRNA expression by promoter hypermethylation and its association with biologically aggressive phenotype in human breast cancers. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 1380-1385
- [77] Tapon N., Harvey K.F., Bell D.W., Wahrer D.C., Schiripo T.A., Haber D.A., Hariharan I.K.: Salvador promotes both cell cycle exit and apoptosis in Drosophila and is mutated in human cancer cell lines. *Cell*, 2002; 110: 467-478
- [78] Tumaneng K., Russell R.C., Guan K.L.: Organ size control by Hippo and TOR pathways. *Curr. Biol.*, 2012; 22: R368-R379
- [79] Udan R.S., Kango-Singh M., Nolo R., Tao C., Halder G.: Hippo promotes proliferation arrest and apoptosis in the Salvador/Warts pathway. *Nat. Cell Biol.*, 2003; 5: 914-920
- [80] Vassilev A., Kaneko K.J., Shu H., Zhao Y., DePamphilis M.L.: TEAD/TEF transcription factors utilize the activation domain of YAP65, a Src/Yes-associated protein localized in the cytoplasm. *Genes Dev.*, 2001; 15: 1229-1241
- [81] Visser S., Yang X.: Identification of LATS transcriptional targets in HeLa cells using whole human genome oligonucleotide microarray. *Gene*, 2010; 449: 22-29
- [82] Wang Y., Dong Q., Zhang Q., Li Z., Wang E., Qiu X.: Overexpression of yes-associated protein contributes to progression and poor prognosis of non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci.*, 2010; 101: 1279-1285
- [83] Wu S., Huang J., Dong J., Pan D.: Hippo encodes a Ste-20 family protein kinase that restricts cell proliferation and promotes apoptosis in conjunction with salvador and warts. *Cell*, 2003; 114: 445-456
- [84] Xie C., Guo Y., Zhu T., Zhang J., Ma P.X., Chen Y.E.: Yap1 protein regulates vascular smooth muscle cell phenotypic switch by interaction with myocardin. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 14598-14605
- [85] Xu Z.P., Zhu J.S., Zhang Q., Wang X.Y.: A breakdown of the Hippo pathway in gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 2011; 58: 1611-1617
- [86] Yabuta N., Okada N., Ito A., Hosomi T., Nishihara S., Sasayama Y., Fujimori A., Okuzaki D., Zhao H., Ikawa M., Okabe M., Nojima H.: Lats2 is an essential mitotic regulator required for the coordination of cell division. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 19259-19271
- [87] Yuan M., Tomlinson V., Lara R., Holliday D., Chelala C., Harada T., Gangeswaran R., Manson-Bishop C., Smith P., Danovi S.A., Pardo O., Crook T., Mein C.A., Lemoine N.R., Jones L.J., Basu S.: Yes-associated protein (YAP) functions as a tumor suppressor in breast. *Cell Death Differ.*, 2008; 15: 1752-1759
- [88] Yuan Z., Kim D., Shu S., Wu J., Guo J., Xiao L., Kaneko S., Coppola D., Cheng J.Q.: Phosphoinositide 3-kinase/Akt inhibits MST1-mediated pro-apoptotic signaling through phosphorylation of threonine 120. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 3815-3824
- [89] Yuan Z., Lehtinen M.K., Merlo P., Villen J., Gygi S., Bonni A.: Regulation of neuronal cell death by MST1-FOXO1 signaling. *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 11285-11292
- [90] Zaidi S.K., Sullivan A.J., Medina R., Ito Y., van Wijnen A.J., Stein J.L., Lian J.B., Stein G.S.: Tyrosine phosphorylation controls Runx2-mediated subnuclear targeting of YAP to repress transcription. *EMBO J.*, 2004; 23: 790-799
- [91] Zang Z.J., Cutcutache I., Poon S.L., Zhang S.L., McPherson J.R., Tao J., Rajasegaran V., Heng H.L., Deng N., Gan A., Lim K.H., Ong C.K., Huang D., Chin S.Y., Tan I.B. i wsp.: Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes. *Nat. Genet.*, 2012; 44: 570-574
- [92] Zhang L., Ren F., Zhang Q., Chen Y., Wang B., Jiang J.: The TEAD/TEF family of transcription factor Scalloped mediates Hippo signaling in organ size control. *Dev. Cell*, 2008; 14: 377-387
- [93] Zhang X., George J., Deb S., Degoutin J.L., Takano E.A., Fox S.B., Bowtell D.D., Harvey K.F.: The Hippo pathway transcriptional coactivator, YAP, is an ovarian cancer oncogene. *Oncogene*, 2011; 30: 2810-2822
- [94] Zhao B., Li L., Lei Q., Guan K.L.: The Hippo-YAP pathway in organ size control and tumorigenesis: an updated version. *Genes Dev.*, 2010; 24: 862-874
- [95] Zhao B., Li L., Tumaneng K., Wang C.Y., Guan K.L.: A coordinated phosphorylation by Lats and CK1 regulates YAP stability through SCF(beta-TRCP). *Genes Dev.*, 2010; 24: 72-85
- [96] Zhao B., Wei X., Li W., Udan R.S., Yang Q., Kim J., Xie J., Ikenoue T., Yu J., Li L., Zheng P., Ye K., Chinnaiyan A., Halder G., Lai Z.C., Guan K.L.: Inactivation of YAP oncoprotein by the Hippo pathway is involved in cell contact inhibition and tissue growth control. *Genes Dev.*, 2007; 21: 2747-2761
- [97] Zhao B., Ye X., Yu J., Li L., Li W., Li S., Lin J.D., Wang C.Y., Chinnaiyan A.M., Lai Z.C., Guan K.L.: TEAD mediates YAP-dependent gene induction and growth control. *Genes Dev.*, 2008; 22: 1962-1971
- [98] Zhou D., Conrad C., Xia F., Park J.S., Payer B., Yin Y., Lauwers G.Y., Thasler W., Lee J.T., Avruch J., Bardeesy N.: Mst1 and Mst2 maintain hepatocyte quiescence and suppress hepatocellular carcinoma development through inactivation of the Yap1 oncogene. *Cancer Cell*, 2009; 16: 425-438

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.