

科学研究

- ▶ 科研进展 — 2023年
- ▶ 科研成果
- ▶ 科研项目
- ▶ 科研季刊

2021年

首页 > 科学研究 > 科研进展 > 2021年

余发星课题组《Cell Reports》报道Hippo信号通路调节肿瘤发生新机制

发表时间: 2021-08-25 | 阅读次数: 1811 次 | 字体大小 [小中大]

Hippo信号通路在调控器官大小调控及组织稳态维持中发挥重要作用。该通路异常，特别是下游效应因子YAP/TAZ持续活化，参与多种肿瘤的发生发展。虽然很多证据表明Hippo通路在肿瘤发生中具有关键作用，但除NF2以外，Hippo 通路基因的遗传改变在人类肿瘤中相对罕见。NF2基因突变是导致家族遗传性II型神经纤维瘤的主要原因，此外，NF2 的改变也多见于胸膜间皮瘤，偶见于胆管癌和肾细胞癌等。值得注意的是，NF2作为Hippo信号通路的抑癌因子，其突变与很多肿瘤的发生具有密切关系，但大多数具有 NF2 突变的肿瘤尤其是与II型神经纤维瘤相关的肿瘤，通常恶性程度较低，这其中的分子机制值得更加深入的研究。

2021年8月24日，我院余发星团队在《Cell Reports》发表了题为 *Stabilization of Motin family proteins in NF2 deficient cells prevents full activation of YAP/TAZ and rapid tumorigenesis* 的论文。该研究系统的揭示了在NF2缺失的状态下，Hippo信号通路上游因子Angiomotin蛋白家族 (Motins) 稳定性提高，阻止YAP/TAZ完全活化的分子机制，该研究解释了NF2突变相关肿瘤恶性程度低的原因。

Cell Reports



Article
Stabilization of Motin family proteins in NF2-deficient cells prevents full activation of YAP/TAZ and rapid tumorigenesis

Yu Wang,^{1,3} Yuwen Zhu,^{1,3} Yuan Gu,^{1,3} Mingyue Ma,¹ Yebin Wang,¹ Sixian Qi,¹ Yan Zeng,¹ Rui Zhu,¹ Xueying Wang,¹ Pengcheng Yu,¹ Jianhui Xu,² Yilai Shu,² and Fa-Xing Yu^{1,4,*}

¹Institute of Pediatrics, Children's Hospital of Fudan University, and Shanghai Key Laboratory of Medical Epigenetics, International Co-laboratory of Medical Epigenetics and Metabolism, Institutes of Biomedical Sciences, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, China

²ENT Institute and Otorhinolaryngology, Department of Affiliated Eye and ENT Hospital, State Key Laboratory of Medical Neurobiology, NHC Key Laboratory of Hearing Medicine, Fudan University, Shanghai, China

³These authors contributed equally

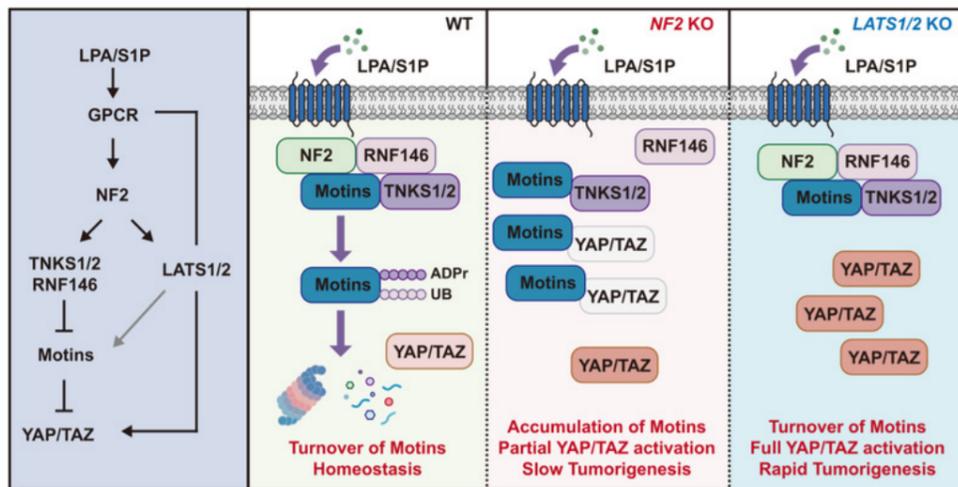
⁴Lead contact

*Correspondence: fxyu@fudan.edu.cn

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109596>

该研究首先对常见的生长因子进行了检测，发现溶血磷脂酸 (LPA) 可以促进Motins的降解，作者进一步收集了Hippo信号通路敲除细胞系，发现LPA介导的Motins降解主要依赖于NF2。当存在LPA刺激时，NF2招募多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶TNKS1/2，E3泛素连接酶RNF146以及Motins，使其在细胞连接处形成复合物，这一过程促进了Motins的泛素化修饰及其后续的降解过程。而在NF2缺失的情况下，Motins同TNKS1/2以及RNF146的结合减弱，同时上游信号的刺激不能进一步调控复合物的形成，这一过程导致了细胞内Motins蛋白的大量积累。Motins和YAP/TAZ结合，使YAP/TAZ滞留在细胞质中并抑制其转录活性。该分子机制在NF2突变的肾癌细胞系和间皮瘤细胞系中得到了进一步验证，在这些细胞中抑制Motins表达可以显著激活YAP/TAZ活性，并加速肿瘤进展。最后作者对临床数据进行了分析，结果表明在NF2缺失的胸膜间皮瘤病人样本中，Motins的高表达提示较好的预后情况。

该研究发现了一条全新的NF2-Motins调控通路，完善了Hippo信号通路上游因子的互作关系。同时该研究为NF2突变相关肿瘤的发生发展提供了全新的理论基础，为后续的临床治疗提供了新的思路。



复旦大学生物医学研究院研究助理王瑜，博士生朱雨闻，临床八年制博士生顾远为本文共同第一作者。余发星研究员为通讯作者。本研究得到复旦大学附属五官科医院舒易来教授大力支持。

原文链接:

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109596>

友情链接

[复旦常用站点](#) ▲

[复旦院系链接](#) ▲

[其他高校链接](#) ▲

Copyright©2022复旦大学生物医学研究院版权所有
地址：上海市徐汇区医学院路138号科研二号楼

邮编：200032
电话：021-54237325

邮箱：biomed-nl@fudan.edu.cn

