

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.032

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.032>

癌蛋白 YAP1 在宫颈癌中的研究现状与进展

刘莉^{1,2} 综述 顾科^{1,2} 审校

(1. 江南大学附属医院放疗科, 江苏 无锡 214000; 2. 江南大学无锡医学院, 江苏 无锡 214000)

[摘要] Yes相关蛋白1(Yes-associated protein 1, YAP1)是Hippo信号通路下游中的一个转录共激活因子, 既可参与细胞生长、发育及DNA修复, 也可作为癌基因促进细胞异常增殖及恶性转化。YAP1表达与宫颈癌临床分期和淋巴结转移关系密切, 可作为宫颈癌预后的独立影响因素。本文对YAP1在宫颈癌中的研究现状与进展作一综述, 探讨YAP1作为治疗靶点在宫颈癌患者预后及治疗中的意义。

[关键词] Yes相关蛋白1; Hippo信号通路; 宫颈癌; 靶向治疗

Oncoprotein YAP1 in cervical cancer: Current status and progress

LIU Li^{1,2}, GU Ke^{1,2}

(1. Department of Radiotherapy, Jiangnan University Affiliated Hospital, Wuxi Jiangsu 214000; 2. Wuxi School of Medicine, Jiangnan University, Wuxi Jiangsu 214000, China)

Abstract Yes-associated protein 1 (YAP1) is a transcriptional co-activator in the downstream of the Hippo signaling pathway. It can not only participate in cell growth, development, and DNA repair, but also act as an oncogene to promote abnormal cell proliferation and malignant transformation. It has been demonstrated that the expression of YAP1 is closely related to the clinical stage and lymph node metastasis of cervical carcinoma, and may be an independent prognostic factor. This article examines the current status and progress of YAP1 in cervical cancer, and discusses the significance of YAP1 as a therapeutic target in the prognosis and treatment of cervical cancer.

Keywords Yes-associated protein 1; Hippo pathway; cervical cancer; targeted therapy

收稿日期 (Date of reception): 2021-02-24

通信作者 (Corresponding author): 顾科, Email: pilipolome@126.com

基金项目 (Foundation item): 无锡市“太湖人才计划”医疗卫生高层次人才项目; 江苏省卫生健康委员会妇幼健康科研项目 (F202009); 江苏省妇幼保健协会科研项目 (FYX202016); 无锡市卫生健康委员会科研项目 (M202041)。This work was supported by Wuxi Taihu Lake Talent Plan, Supports for Leading Talents in Medical and Health Profession; Maternal and Child Health Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (F202009); Scientific Research Project of Jiangsu Maternal and Child Health Care Association (FYX202016); Scientific Research Project of Wuxi Municipal Health Committee (M202041), China.

宫颈癌发病率和病死率位于女性恶性肿瘤第4位, 每年新发病例约56.9万, 死亡病例31.1万^[1]。世界卫生组织表示: 宫颈癌是一种可预防的疾病, 可以通过早期发现和治疗来治愈, 低收入和发展中国家宫颈癌的发病率几乎是发达国家的2倍, 病死率是其3倍。到2050年将成功实施宫颈癌新发病例减少40%, 死亡人数将减少500万。在中国, 宫颈癌每年的新发病例和死亡病例分别约为10万和3万, 并呈年轻化趋势^[2-3]。人乳头瘤病毒(HPV)的疫苗接种、宫颈癌的筛查、诊断和治疗, 成为了加速消除宫颈癌全球战略的措施^[4]。

Hippo-YAP信号通路是一条参与细胞增殖与凋亡、侵袭与迁移、组织修复再生与上皮-间充质转化的重要通路^[5]。YAP1被证明在癌症中发挥重要作用, 它可以作为肿瘤抑制基因或癌基因, 具体取决于细胞环境^[6]。已有研究^[7]证实: 在组织学分级处于G₁期(高分化)的子宫鳞癌细胞的细胞质中, YAP1呈现高表达, 淋巴结转移和复发的患者YAP1的表达明显增高。

1 YAP1的结构和功能

Hippo信号通路最初在果蝇中被发现, 并被证实可在癌症发生、组织再生以及干细胞的功能调节上发挥重要作用^[8]。在哺乳动物中, 该通路高度保守, 而YAP1基因突变或表达异常, 可引起Hippo-YAP1通路调控失常。哺乳动物Hippo信号通路主要由多重上游信号输入因子(FAT tumor suppressor homolog 4、Dachsons 1/2、FERM domain containing 6、Neurofibromatosis 2、WW and C2 domain containing 1)、核心激酶级联反应链(mammalian sterile 20-like kinase 1/2、Salvador 1、large tumor suppressor 1/2、mps one binder kinase activator-like 1)、下游转录共激活因子(Yes associated protein/Tafazzin, TEAD)及下游调节因子(apoptosis stimulating protein of p53-1/2、ras association domain family protein、Ajuba)4个部分构成^[9]。在Hippo通路中, 丝/苏氨酸蛋白激酶MST1/2和LATS1/2调控下游转录辅激活因子YAP和TAZ, YAP和TAZ可以与几种不同的转录因子结合, 每一种均可能启动转录程序, 促进活性YAP/TAZ的功能多样性, 促进组织增殖和肿瘤干细胞的自我更新、迁移和癌变。YAP/TAZ是由多个信号通路组成的调控细胞增殖凋亡及组织器官大小复杂网络的一个组成部分和中心连接点(图1), Hippo通路中YAP/TAZ的过度激活或肿瘤抑制因子

功能的丧失可以介导肿瘤细胞对抗癌药物的耐药性。通过药物抑制YAP/TAZ或通过Hippo通路中抑癌基因的重新表达抑制YAP/TAZ的药物敏感性, 提示干预YAP/TAZ活性是克服肿瘤细胞耐药性的前瞻性策略^[10]。

YAP1是Sudol等于1994年首次发现的一种细胞内连接蛋白和转录辅激活因子, 其基因定位于人类染色体11q22, 由于YAP1缺少DNA结合结构域, 因此, 它与DNA结合转录因子相互作用, 以共激活子的身份参与基因的表达调控^[11]。YAP1中存在着多个结构域和特异氨基酸序列, 包括富含脯氨酸的N端、TEAD(TEA domain family member)结合域、色氨酸-色氨酸(WW)结构域、Src homology 3绑定基序转录激活结构域及羧基(-COOH)末端的突触后密度蛋白(postsynaptic density protein)绑定基序^[12], 通过这些结构域或氨基酸序列, YAP1能与多种蛋白相互作用并参与多条细胞内信号转导通路。例如, YAP1的WW结构域就是一种蛋白间的作用模块, 该结构域由3股反向平行的β片层组成, 含有2个高度保守的色氨酸, 可以特异性识别并结合具有Pro-Pro-X-Tyr基序的配体、调节与细胞增殖和凋亡相关的因子以及维持器官的正常大小等^[13]。YAP1还可通过TEAD结合域激活下游靶基因, 维持干细胞的多功能性^[14]。YAP1在不同组织和细胞的肿瘤形成过程中可能发挥不同作用, 一方面, YAP1能够联合p73和PML诱导细胞凋亡以应对DNA损伤, 发挥其抑癌作用; 另一方面, YAP1又能够促进某些恶性肿瘤如肝细胞癌的发生发展, 发挥其促癌作用。

2 YAP1 在宫颈癌中的作用及相关机制

宫颈癌是女性生殖道最常见的妇科恶性肿瘤, 原发于子宫颈部, 近年来其发病呈现年轻化趋势。据统计, 全球每年有50多万妇女被诊断患有宫颈癌, 并且该疾病已导致全球30多万人死亡。Hippo信号通路的主要效应分子YAP1可与HPV16 E6原癌蛋白相互作用, 促进宫颈癌的发生发展^[15]。当Hippo信号通路受到抑制时, 可使YAP活化以及靶基因CTGF与AREG的转录活性增加, 从而导致细胞呈现恶性转化。相反地, Hippo信号通路激活可导致YAP磷酸化, 从而使YAP长期停留于细胞质并失去活性。在大多数情况下, 高风险的HPV亚型是宫颈癌发生的主要原因^[16]。大多数宫颈癌患者的HPV DNA检测呈阳性, 因此人们普

遍认为所有的宫颈癌病例都是由高危型HPV引起的。然而, 尽管HPV感染的终生风险超过75%, 但只有很小一部分感染HPV的女性发展为癌症, 这表明仅仅存在HPV感染因素并不足以引起宫颈上皮细胞的恶性转化。2017年癌症基因组图谱(TCGA)研究网络^[17]公布了最全面的宫颈癌基因组, 分析了228个原发性宫颈癌组织的测序结果, 扩展的TCGA数据集表明: 具有高拷贝数改变的基因簇大多包含具有11q22(YAP1、BIRC2和BIRC3)和7p11.2(EGFR)扩增事件的鳞癌。该研究首先分析了191例宫颈癌患者的基因组数据, 这些数据有力地支持了Hippo/YAP1通路在宫颈癌发生中的作用。在晚期宫颈癌组织中, YAP1蛋白表达水平高于早期宫颈癌组织, 表明YAP1活性可能随着癌症进展而逐渐升高。该研究结果同时表明: 在宫颈上皮细胞中, YAP1的过度激活足以诱导宫颈鳞状细胞癌的发生, 过度活化的YAP1通过上调假定的HPV受体的表达和抑制先天性免疫, 促进宫颈上皮细胞HPV感染, HPV与YAP1的协同作用促进宫颈癌的发生和发展。此外, 体外实验通过成功建

立动物小鼠模型, 发现所有被检测的假定HPV受体分子在YAP1超活化的人宫颈癌上皮细胞(human cervical epithelial cells, hCerECs)中显著上调, 而在YAP1敲除的hCerECs中显著下调。宿主细胞对病毒感染的特异性和敏感性受控于病毒与宿主细胞膜上假定的病毒受体分子之间的相互作用^[17]。硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPGs, 如Syndecan-1)、整合素 $\alpha 6$ (ITGA6)和EGFR已被确定为假定的HPV受体分子^[18]。免疫组织化学分析表明: 角蛋白14(KRT14)驱动和四环素诱导的YAP^{S127A}基因在转基因小鼠的宫颈上皮细胞ITGA6和EGFR中的表达明显增加。

YAP^{S127A}也能抑制hCerECs中Toll样受体中的髓样分化因子(myeloid differentiation primary response protein 88, MYD88)和 β 干扰素TIR结构域衔接蛋白(TIR-domain-containing adaptor inducing interferon- β , TRIF)的表达^[19], 蛋白质印迹法进一步证实了在过量表达YAP1的hCerECs中, TLR2和TRIF出现显著下调。这些结果表明YAP1的过度激活可以负性调节病毒识别途径。

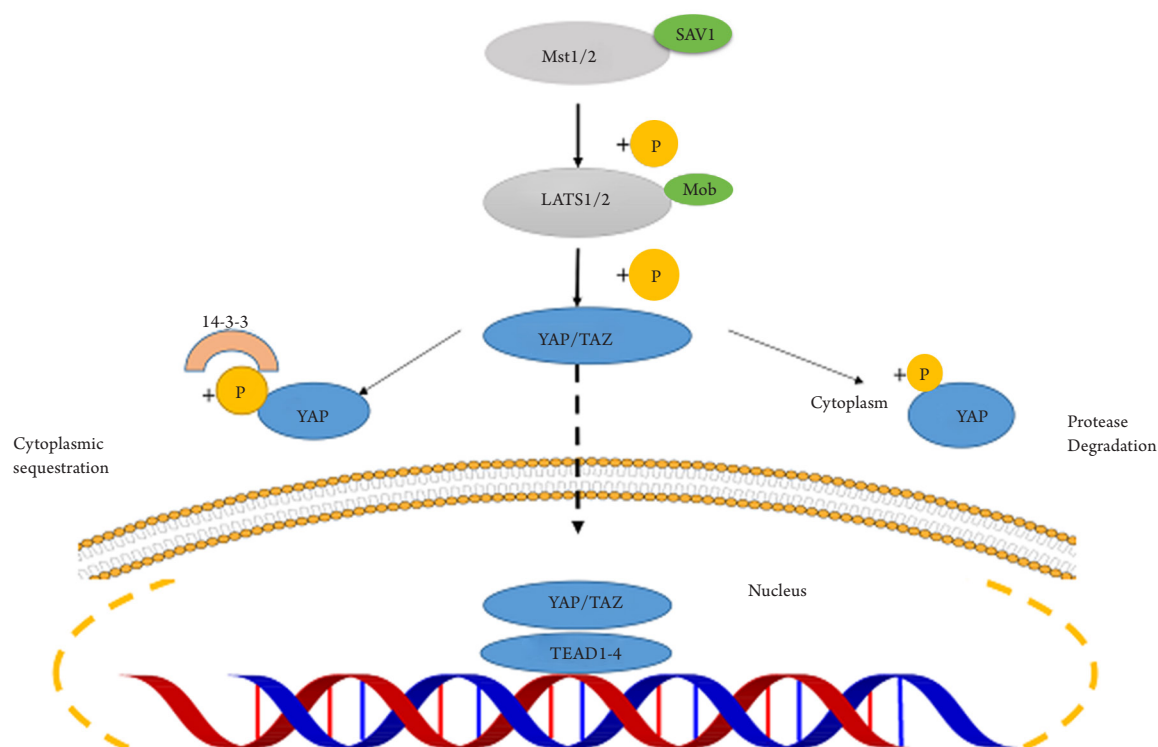


图1 Hippo-YAP通路

Figure 1 Hippo-YAP pathway

据报道, 严重应激性生活事件与HPV16感染、高病毒载量和复发性感染的风险增加有关, 并可导致这些风险增加约62%^[20]。慢性应激被认为可以抑制保护性免疫, 而保护性免疫对于消除免疫原性癌症(如鳞状细胞癌和基底细胞癌)和病毒相关癌症(如HPV相关的宫颈癌、肛门癌和口腔癌)至关重要^[21]。为评价慢性应激在体内对宫颈癌的潜在作用, 研究者^[22]试图建立了一个临床前的宫颈癌原位小鼠模型, 探讨慢性应激对宫颈癌生长和转移的影响。HPV-16是宫颈癌中最常见的HPV基因型, 而ME-180细胞(一种人子宫颈表皮癌细胞)为HPV-68阳性, 致癌能力低于HPV-16, 因此ME-180不能作为原位模型。虽然CaSki细胞和SiHa细胞都是HPV-16阳性, 但CaSki细胞在小鼠子宫颈中不具有原位致癌潜能, 部分原因是CaSki细胞来源于转移部位(小肠)。因此, 用HPV16阳性的SiHa细胞作为原位小鼠模型。之后, 研究者对小鼠进行每日束缚应激3周, 停止应激1周后实施安乐死。实验期间, 每周用IVIS生物荧光成像可监测到肿瘤淋巴血管浸润, 并扩散到宫旁和骨盆壁。值得注意的是, 广谱 β -受体拮抗剂普萘洛尔抑制应激引起的肿瘤重量增加($P<0.01$)和转移负荷增加($P<0.01$)。利用该模型获得的数据^[23]表明: 肾上腺素能的神经内分泌应激反应通过ADRB2/cAMP/PKA激活的Hippo-YAP1介导的信号通路直接诱导抗失巢凋亡。失巢凋亡是正常细胞与周围细胞外间质分离后发生凋亡的过程。避免失巢凋亡是肿瘤转移的必要前提, 它提供了一种选择性优势, 使转移性癌细胞转移到新的附着点^[24]。数据表明肾上腺素能受体的药理抑制可能与宫颈癌的治疗有关^[23]。

综上所述, 通过抑制Hippo-YAP1通路, 提示肾上腺素能持续刺激可以诱导宫颈癌细胞对失巢凋亡的抵抗。针对神经内分泌系统的保护性干预可能提供了一种在生物学上似乎可行的方法来预防宫颈癌的进展。但是其他途径(如皮质醇)也可能具有类似或者更广泛的作用。这些与压力相关的激素在临床上的重要性还需要进一步的研究。

3 YAP1 与宫颈癌分子靶向药物治疗

微RNA(microRNAs, miR)是由20~25个核苷酸组成的单链小分子RNA, 可通过与靶基因的3'-末端非翻译区(3'-UTR)结合, 调节转录后基因的表达。目前, 大多数miRNAs基因以单拷贝、多拷贝或基因簇(cluster)的形式存在于基因组中。宫颈癌中存在许多miRNAs的异常表达, 如miR-944、

miR-155-5p和miR-449b-5p等, 提示miR可作为宫颈癌患者预后的新标志物或前瞻性药物治疗靶点^[25-27]。但值得注意的是, miR-195的异常下调与癌症的发生和恶性进展有关。例如, miR-195已被报道通过下调DCUN1D1、HDGF、CCND1、CCND2、MYB和SMAD3来抑制宫颈癌的增殖、迁移和侵袭能力^[28-32]。既往研究^[33]表明: miR-195在宫颈癌组织中的表达减少, 而miR-195的表达上调可抑制宫颈癌细胞的生长, 并诱导细胞周期阻滞。因此研究者设计实验, 应用定量RT-PCR技术检测miR-195-5p模拟物或抑制剂转染的宫颈癌细胞中miR-195-5p和YAP1的表达; 采用双荧光素酶报告基因分析、定量RT-PCR和蛋白质印迹法等方法证明YAP1是miR-195-5p的靶标, 以上实验结果表明miR-195-5p与YAP1蛋白水平呈负相关, 而与mRNA表达无关。此外, 该研究^[33]还发现: miR-195-5p模拟物瞬时转染HeLa和SiHa细胞后, miR-195-5p的表达可上调, 同时抑制细胞增殖、迁移、侵袭力和EMT; 相反地, miR-195-5p下调则产生相反的结果。另外, 多个miRNA靶点预测结果表明, YAP1是一个潜在的靶基因, 这一结果已经得到双荧光素酶分析的证实。最后, 该研究^[33]通过回复实验进一步证实: YAP1参与miR-195-5p介导的对宫颈癌细胞增殖、迁移、侵袭和EMT的抑制。提示miR-195-5p可能作为一种肿瘤抑制因子, 为宫颈癌的靶向治疗提供了理论依据。同理, 该研究^[33]通过双荧光素酶报告基因检测证实了miR-205与YAP1存在针对性互补结合的关系。体外培养顺铂耐药细胞株Hela/CDDP, 将其分为miR-NC组、miR-205模拟组和miR-205抑制剂组, 采用实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)分析miR-205和YAP1mRNA的表达, 采用蛋白质印迹法检测YAP1蛋白水平, 发现miR-205与YAP1之间存在靶向关系。与宫颈癌细胞系HCerEpiC相比, Hela细胞miR-205的表达显著降低, YAP1的mRNA和蛋白表达显著增强($P<0.01$)。与miR-NC组相比, miR-205模拟转染组HeLa/CDDP细胞YAP1蛋白表达明显降低, 细胞凋亡率增加, 细胞增殖受到抑制($P<0.01$)。在转染miR-205抑制剂的HeLa/CDDP细胞中得到相反的结果。最终实验证明了miR-205的表达与宫颈癌细胞的CDDP抗性有关。增加miR-205的表达可以下调YAP1的表达, 抑制宫颈癌细胞的增殖并促进其凋亡, 并增强对CDDP的敏感性^[34]。

综上所述, miR-195-5p过表达可能通过靶向YAP1的3'-UTR而抑制宫颈癌细胞的增殖潜能、迁

移、侵袭和EMT。因此, miR-195-5p/YAP1轴有望成为宫颈癌靶向治疗的分子靶点。但是研究不可避免地存在一些局限性, 包括缺乏体内实验验证和临床采集肿瘤细胞后相似的实验结果。因此, 需要进一步研究miR-195-5p在宫颈癌细胞增殖和转移中的确切作用, 以及在体内下游信号通路, 为临床实践提供理论依据。miR-205抑制YAP1表达并在降低宫颈癌细胞的CDDP耐药性中发挥作用。但miR-205是否通过调节YAP1表达影响患者的耐药性尚不清楚, 因此有必要在未来通过收集耐药和对药物敏感的患者临床组织标本进行验证。

4 结语

随着研究不断进展, 大量的体内外研究结果均表明Hippo途径的主要效应因子YAP1在宫颈癌的发生发展中起重要作用。YAP1的过度激活足以诱导小鼠宫颈上皮细胞的恶性转化和侵袭性宫颈癌的发生。目前的研究结果有望对当前宫颈癌的预防性筛查、早期发现和治疗产生积极影响。HPV疫苗接种计划可能在不久的将来大大减少HPV感染和妇女宫颈癌的发生。化学疗法是治疗子宫颈癌的重要方法, 但临床实践中有相当多的患者对化学疗法较不敏感。因此发现子宫颈癌耐药过程中异常变化的信号分子, 探索子宫颈癌耐药的机制对于提高治疗效果, 预后和生存率是有益的。上述研究结果提示针对YAP1开展靶向治疗的重要性及必要性。目前, 已有相关机制及临床前研究, 但鲜见临床研究报道。YAP1与HPV联合靶向治疗可提高宫颈癌的防治水平, miR-195-5p/YAP1轴有望成为宫颈癌靶向治疗的分子靶点, miR-205通过抑制YAP1促进宫颈癌细胞凋亡并增强顺铂的药物敏感性, 亟需更多的临床前研究、临床研究, 联合YAP1抑制疗法与神经内分泌保护性干预结合成为新的治疗策略。

参考文献

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
2. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
3. Li S, Hu T, Lv W, et al. Changes in prevalence and clinical characteristics of cervical cancer in the People's Republic of China: a study of 10,012 cases from a nationwide working group[J]. *Oncologist*, 2013, 18(10): 1101-1107.
4. Kuehn BM. WHO launches global push to eliminate cervical cancer[J]. *JAMA*, 2021, 325(3): 213.
5. Yu FX, Zhao B, Guan KL, et al. Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer[J]. *Cell*, 2015, 163(4): 811-828.
6. Zhang X, Abdelrahman A, Vollmar B, et al. The ambivalent function of YAP in apoptosis and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3770.
7. Liu T, Liu Y, Gao H, et al. Clinical significance of yes-associated protein overexpression in cervical carcinoma: the differential effects based on histotypes[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(4): 735-742.
8. Pan D. The hippo signaling pathway in development and cancer[J]. *Dev Cell*, 2010, 19(4): 491-505.
9. Xu CM, Wan FS. Hippo signaling pathway in mammals: a new therapeutic target for tumors[J]. *Yi Chuan*, 2012, 34(3): 269-280.
10. Zeng R, Dong J. The hippo signaling pathway in drug resistance in cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2): 318.
11. Overholtzer M, Zhang J, Smolen GA, et al. Transforming properties of YAP, a candidate oncogene on the chromosome 11q22 amplicon[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(33): 12405-12410.
12. Liu AM, Xu Z, Luk JM, et al. An update on targeting Hippo-YAP signaling in liver cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(3): 243-247.
13. Sudol M, Shields DC, Farooq A, et al. Structures of YAP protein domains reveal promising targets for development of new cancer drugs[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23(7): 827-833.
14. Lian I, Kim J, Okazawa H, et al. The role of YAP transcription coactivator in regulating stem cell self-renewal and differentiation[J]. *Genes Dev*, 2010, 24(11): 1106-1118.
15. He C, Lv X, Huang C, et al. A Human papillomavirus-independent cervical cancer animal model reveals unconventional mechanisms of cervical carcinogenesis[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(10): 2636-2650.e5.
16. The Lancet. Cervical cancer: unequal progress[J]. *Lancet*, 2019, 393(10167): 104.
17. Grove J, Marsh M. The cell biology of receptor-mediated virus entry[J]. *J Cell Biol*, 2011, 195(7): 1071-1082.
18. Raff AB, Woodham AW, Raff LM, et al. The evolving field of human papillomavirus receptor research: a review of binding and entry[J]. *J Virol*, 2013, 87(11): 6062-6072.
19. Tartey S, Takeuchi O. Pathogen recognition and Toll-like receptor targeted therapeutics in innate immune cells[J]. *Int Rev Immunol*, 2017, 36(2): 57-73.
20. Lu D, Sundström K, Sparén P, et al. Bereavement is associated with an increased risk of HPV infection and cervical cancer: an epidemiological study in Sweden[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(3): 643-651.
21. Antoni MH, Dhabhar FS. The impact of psychosocial stress and stress

- management on immune responses in patients with cancer[J]. *Cancer*, 2019, 125(9): 1417-1431.
22. Thaker PH, Han LY, Kamat AA, et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma[J]. *Nat Med*, 2006, 12(8): 939-944.
23. Li Y, Yang S, Sadaoui NC, et al. Sustained adrenergic activation of YAP1 induces anoikis resistance in cervical cancer cells[J]. *iScience*, 2020, 23(7): 101289.
24. Frisch SM, Screaton RA. Anoikis mechanisms[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2001, 13(5): 555-562.
25. Cheng L, Shi X, Huo D, et al. MiR-449b-5p regulates cell proliferation, migration and radioresistance in cervical cancer by interacting with the transcription suppressor FOXP1[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 856: 172399.
26. Li N, Cui T, Guo W, et al. MiR-155-5p accelerates the metastasis of cervical cancer cell via targeting TP53INP1[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 3181-3196.
27. Park S, Kim J, Eom K, et al. microRNA-944 overexpression is a biomarker for poor prognosis of advanced cervical cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 419.
28. DU X, Lin LI, Zhang L, et al. microRNA-195 inhibits the proliferation, migration and invasion of cervical cancer cells via the inhibition of CCND2 and MYB expression[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(4): 2639-2643.
29. Song R, Cong L, Ni G, et al. MicroRNA-195 inhibits the behavior of cervical cancer tumors by directly targeting HDGF[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1): 767-775.
30. Wang N, Wei H, Yin D, et al. MicroRNA-195 inhibits proliferation of cervical cancer cells by targeting cyclin D1a[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4): 4711-4720.
31. Zhong J, Yuan H, Xu X, et al. MicroRNA-195 inhibits cell proliferation, migration and invasion by targeting defective in cullin neddylation 1 domain containing 1 in cervical cancer[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(2): 779-788.
32. Zhou Q, Han LR, Zhou YX, et al. MiR-195 suppresses cervical cancer migration and invasion through targeting Smad3[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(5): 817-824.
33. Liu X, Zhou Y, Ning YE, et al. MiR-195-5p inhibits malignant progression of cervical cancer by targeting YAP1[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 931-944.
34. Li X, Li Y, Han Y, et al. miR-205 promotes apoptosis of cervical cancer cells and enhances drug sensitivity of cisplatin by inhibiting YAP1[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, 35(5): 338-344.

本文引用: 刘莉, 顾科. 癌蛋白YAP1在宫颈癌中的研究现状与进展[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(4): 974-979. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.032

Cite this article as: LIU Li, GU Ke. Oncoprotein YAP1 in cervical cancer: Current status and progress[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(4): 974-979. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.032