

Hippo 信号通路在后发性白内障中的研究进展

张昀昀¹, 丁芝祥²

引用:张昀昀,丁芝祥. Hippo 信号通路在后发性白内障中的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(11):1892-1895

基金项目:广西自然科学基金项目(No.2015GXNSFAA139179)
作者单位:¹(541000)中国广西壮族自治区桂林市,桂林医学院;
²(541000)中国广西壮族自治区桂林市,桂林医学院附属医院眼科

作者简介:张昀昀,女,在读硕士研究生,研究方向:白内障。
通讯作者:丁芝祥,毕业于中南大学,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:白内障. zxding99@163.com
收稿日期:2021-02-06 修回日期:2021-09-23

摘要

后发性白内障又称后囊膜混浊 (posterior capsular opacification, PCO) 是白内障摘除术后最为常见的并发症,严重影响患者的生活质量。目前尚无防止其发生的有效措施,临床上多用手术或 Nd:YAG 激光治疗,现在亟需新的治疗方案。Hippo 信号通路参与了哺乳动物多种细胞和器官的稳态调控,最近研究表明 Hippo 信号通路可调控晶状体上皮细胞 (LECs) 增殖、凋亡、分化等行为, Hippo 信号通路可能为后发性白内障治疗提供新的靶点,本文论述了 Hippo 信号通路的组成、调节机制及其在后发性白内障中与其他信号通路的相互关系及相关药物治疗,以期为后发性白内障防治提供更广阔的思路。

关键词:后发性白内障;Hippo 信号通路;Yes 相关蛋白;晶状体上皮细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.11.11

Research progress on the role of Hippo signaling pathway in posterior capsular opacification

Yun-Yun Zhang¹, Zhi-Xiang Ding²

Foundation item: Guangxi Natural Science Foundation Project (No. 2015GXNSFAA139179)

¹Guilin Medical College, Guilin 541000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Zhi - Xiang Ding. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. zxding99@163.com

Received:2021-02-06 Accepted:2021-09-23

Abstract

• Posterior capsular opacification is the most common

complication after cataract extraction, which seriously influences the quality of life of patients. At present, there is no effective measure to prevent posterior capsular opacification. Surgery or Nd:YAG laser is often used in clinical, and a new treatment is urgently needed. Hippo signaling pathway is involved in the steady - state regulation of many mammalian cells and organs. Recent studies have shown that Hippo signaling pathway can regulate the proliferation, apoptosis, differentiation and other behaviors of lens epithelial cells. Hippo signaling pathway may provide a new target in the treatment of posterior capsular opacification. This article reviews the composition, regulatory mechanism of Hippo signaling pathway and its application in posterior capsular opacification. In order to provide a broader idea for the prevention and treatment of posterior capsular opacification.

• KEYWORDS: posterior capsular opacification; Hippo signaling pathway; Yes associated protein; lens epithelial cells

Citation: Zhang YY, Ding ZX. Research progress on the role of Hippo signaling pathway in posterior capsular opacification. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(11):1892-1895

0 引言

Hippo 信号通路高度保守,可通过一系列激酶级联反应来调控细胞增殖、凋亡和分化等活动,目前已证实 Hippo 信号通路可在眼部表达,并与青光眼、圆锥角膜、白内障、葡萄膜黑色素瘤等多种眼部疾病发生有关^[1]。后发性白内障又称后囊膜混浊 (posterior capsular opacification, PCO),是由于白内障术后残存的晶状体上皮发生增殖、迁移、上皮-间充质转分化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 而形成的白色混浊,是白内障术后常见的并发症^[2]。成人术后发生率为 30%~50%,儿童则为 100%^[3]。近年来,越来越多研究表明 Hippo 信号通路在后发性白内障发生发展过程中扮演重要角色。本文主要综述 Hippo 信号通路调控机制及其在后发性白内障方面的最新研究进展。

1 Hippo 信号通路的组成

Hippo 信号通路最初发现于果蝇细胞,后在多种多细胞生物中均有发现,它是一个高度保守的信号通路,其核心成分为哺乳动物 STE20 样激酶 1/2 (mammalian sterile 20-like kinase, MST1/2)、衔接蛋白 1 (human Salvador1, SAV1)、大肿瘤抑制因子 1/2 (large tumor suppressor 1/2, LATS1/2)、MOB 激酶激活因子 1 (Mps One Binder kinase activator-like1, MOB1)、YAP/TAZ 及 TEA 结构域 1-4 (TEA domain1-4, TEAD1-4)^[4]。该通路活化后通过一系列激酶级联反应磷酸化转录辅助激活因子 YAP (Yes-associated protein) 及其同源蛋白 TAZ (transcriptional

coactivator with PDZ binding motif),使其在细胞质中滞留并降解。非磷酸化的 YAP/TAZ 可进入细胞核内通过与 TEAD (TEAD1/TEAD2/TEAD3/TEAD4) 及其他转录因子结合激活下游靶基因转录从而促进细胞的增殖、侵袭、迁移分化等过程^[5]。目前对 Hippo 的核心成分研究较清楚,但其上下游调控因子和具体条件机制研究仍不明确。

2 Hippo 信号通路的调节机制

2.1 细胞接触和机械信号 机械信号转导普遍存在于细胞中。在高细胞密度下,细胞与细胞接触会产生一种生长抑制信号,该信号部分是由 Hippo 途径介导^[6]。这与 LATS 激酶在高细胞密度下被激活,而 LATS 在低细胞密度下不被激活有关^[7]。此外,由于细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的硬度可通过改变细胞的几何形状和细胞骨架张力来调节 YAP 和 TAZ 的亚细胞定位,因此也可能涉及细胞伸展的丧失或细胞缩小^[8]。

2.2 细胞极性 该调节方式非常复杂,许多类型的极性机制,如黏附连接、紧密连接、Mer/Ex/Kibra 复合体、Crumbs 复合体、PAR 复合体和 Ds-Fat (Frizzled-Flamingo and Dachous),均参与了这一作用^[9]。

2.3 G 蛋白偶联受体 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) 是人类基因组中最大的细胞表面受体家族,它们通过向细胞内传递不同的胞外信号参与多种生理过程^[10]。GPCRs 配体对 YAP/TAZ 活性的影响取决于下游 G 蛋白的类型^[11]。GPCR 与 $G\alpha_{12/13}$ 、 $G\alpha_q/11$ 或 $G\alpha_l/o$ 结合,如溶血磷脂酸和凝血酶受体,将激活 YAP/TAZ;相反,GPCR 和 $G\alpha_s$ 结合,如肾上腺素和胰高血糖素受体,将抑制 YAP/TAZ^[12]。

2.4 能量应激 细胞依靠碳水化合物作为其主要能量来源,缺糖引起的能量应激通过激活 LATS1/2 迅速诱导 YAP 和 TAZ 的磷酸化^[13]。5'-一磷酸腺苷激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 途径是能量应激的一个重要部分,它可以使 YAP 在多个位点上磷酸化,并抑制其转录活性。用葡萄糖剥夺处理或 AMPK 激活剂如二甲双胍、苯福明和 5-氨基咪唑-4-甲酰胺-1- β 核苷适度激活 AMPK 可促进 YAPS127 的磷酸化和细胞质滞留,并抑制 YAP 靶基因 ANKRD1 和 CYR61 的表达^[14]。

3 Hippo 信号通路与后发性白内障的关系

3.1 后发性白内障的机制 白内障手术后残留的晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells, LECs) 可诱导细胞增殖、迁移、EMT、胶原沉积和晶状体纤维再生,从而导致后发性白内障,它的形成主要有两方面:(1)术中短暂破坏血-房水屏障,使得血浆中炎症细胞、红细胞、纤维蛋白原、抗体等进入房水中,这些物质在房水里循环并分泌多种活性因子,如表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF), 转分化生长因子,从而促进 LECs 增殖及 EMT。(2)由于手术中残余 LECs 的增殖,并分泌白细胞介素-1、前列腺素 E2 等炎症因子,加速血-房水屏障破坏,引起 PCO^[15]。此外,氧化应激、ECM 的调节也被证实与后发性白内障发生有关,但其发生具体机制仍需进一步研究。

3.2 Hippo 信号通路参与后发性白内障的形成机制

3.2.1 Hippo 信号通路与 TGF- β 信号通路 TGF- β 信号通路与后发性白内障密切相关,它通过调控 Smad 通路来诱导 LECs 向肌成纤维细胞转化,并表达相关的 EMT 标志蛋白,如 α -平滑肌肌动蛋白、纤维连接蛋白和波形蛋

白^[16]。Hippo 信号通路的下游因子 YAP 和 TAZ 与 Smad 蛋白结合,通过不同的机制参与 TGF- β 信号的调节^[17]。TAZ 和 YAP 可以阻断 Smad2 和 Smad3 的核定位,并控制小鼠 Eph4 乳腺上皮细胞中 TGF- β /Smad 信号的细胞密度抑制^[18]。TGF- β /Smad 信号的负调控因子 Ski 和 SnoN 还通过直接与河马核心激酶复合体的各组分结合,改变 Lats2 的激酶活性以及 YAP 和 TAZ 的磷酸化来影响 YAP 和 TAZ 的稳定性和转录活性^[19]。

3.2.2 Hippo 信号通路与 PI3K-AKT-mTOR 信号通路 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide-3-kinase, PI3K)-AKT (蛋白激酶)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路广泛存在与多种细胞中,它的下游产物 mTOR 是丝氨酸/苏氨酸磷脂酰肌醇-3-激酶相关激酶家族成员,在感受营养信号、调节细胞生长与增殖中起着关键性的作用。mTOR 主要由两种蛋白复合物:mTORC1、mTORC2 构成,这两种复合物可相互影响彼此的活性^[20]。白内障术后患者房水中 EGF 水平增高,可促进 LECs 发生增殖、迁移、EMT^[21],Jiang 等^[22]发现 EGF 可以通过活化下游 PI3K-AKT 信号通路,促进 LECs 的迁移和基质金属蛋白酶 (matrix metallo proteinases, MMPs) 的表达。Hippo 信号通路和 PI3K-AKT-mTOR 信号通路也可以相互影响,mTOR 的抑制剂雷帕霉素可降低 HepG2 肝癌细胞系中的 TAZ 水平,并根据细胞密度的不同改变 TAZ 的核定位^[23]。

3.2.3 Hippo 信号通路与 Notch 信号通路 Notch 信号是一种进化上高度保守的信号传导通路,它与细胞的分化、增殖、凋亡和 EMT 等有关。该信号通路由 Notch 受体、Notch 配体 (DSL 蛋白)、CSL (CBF-1, Suppressor of hairless, Lag 的合称) DNA 结合蛋白、其他的效应物和 Notch 的调节分子等组成^[24]。Chen 等^[25]发现使用 DAPT (一种 γ -secretase 抑制剂)可阻断 Notch 通路可抑制转化生长因子 β -2 诱导的 LECs 的细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 通路激活。而在 TGF- β 2 诱导 LECs 的 EMT 过程中,microRNA-34a 表达下调,Notch1 表达上调。microRNA-34a 过表达抑制了 LECs 的 EMT,降低 Notch1 的表达,而抑制 miR-34a 则上调 Notch1 及其配体 Jagged1 的表达^[26]。Yimlamai 等^[27]发现在肝细胞中 YAP 激活 1wk 后 Notch1/2、Jag1 等 Notch 途径成员显著上调,YAP/TEAD 直接调控 Notch2 和其他 Notch 通路基因的转录,从而调节 Notch 信号。

3.2.4 Hippo 信号通路与 Wnt 信号通路 Wnt 信号通路调控细胞自我更新、代谢、存活、增殖及 EMT^[28],经典 Wnt 信号通路是 Wnt 通过与 Frizzled 和 LRP5/6 受体作用,进而导致胞质破坏复合体解聚,抑制 GSK3 β 对 β -catenin 的磷酸化降解,使 β -catenin 处于稳定状态,并由胞质进入细胞核,促进 β -catenin 依赖的受体 T 细胞因子/淋巴细胞增强结合因子下游靶基因的转录^[29]。Bao 等^[30]证明 Wnt3a 可以调节人 LECs 的 EMT、迁移和增殖。在小鼠白内障手术模型中,晶状体损伤后 12h 内残余 LECs 中 Wnt 表达上调,术后 48h 后晶状体纤维上皮细胞中与 α 平滑肌肌动蛋白共定位。这种模式与典型的 Wnt 信号抑制剂 Dkk3 的下调有关^[31]。有越来越多的证据表明 Hippo 和 Wnt/ β -catenin 信号之间存在多重串扰。当 Hippo 信号通路开放时,YAP1 和 TAZ 的丝氨酸/苏氨酸磷酸化,促进 β -catenin 破坏复合体的形成。相反,YAP1 或 TAZ 去磷酸化

(和 YAP1 甲基化)导致 β -catenin 破坏复合体失活和 β -catenin 核定位。Hippo 信号通路关闭时, YAP1 和 TAZ 与核 β -catenin 结合, 参与 β -catenin 依赖的转录程序^[32]。

3.2.5 YAP 与 LECs

Dawes 等^[33]发现在成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)诱导的大鼠 LECs 可以检测到 Hippo 信号通路的核心成分以及总 YAP 和磷酸化 YAP 的表达。Song 等^[34]曾报道过 YAP 在调节晶状体细胞生长方面的重要性, 在胚胎小鼠晶状体中条件敲除 YAP 导致晶状体祖细胞池减少, 晶状体尺寸严重缩小。YAP 缺失会诱导小鼠发生白内障, 其主要机制有四个方面:(1) YAP 基因敲除对 LECs 的体内外增殖具有抑制作用;(2) YAP 缺乏导致晶状体衰老;(3) YAP 缺陷小鼠纤维细胞序次去核紊乱;(4) YAP 敲除后晶状体炎症增加^[35]。目前发现 YAP 蛋白缺失会影响晶状体发育, 但是它与后发性白内障的关系并没有相关研究。上述研究表明, Hippo 信号通路对于后发性白内障的进展有重要作用, 有望成为治疗后发性白内障的新靶点。

4 针对 Hippo 信号通路的药物治疗

目前针对 Hippo 信号通路的抑制剂非常多, 针对不同的各种位点有不同的药物, 故本综述主要选择其中的常用药物来概述。

4.1 维替泊芬

维替泊芬为第二代卟啉类光敏剂, 可被光(波长 689nm)照射激活, 可用于消除与年龄相关性黄斑变性等疾病相关的眼内异常血管。它是 YAP 抑制剂, 可破坏 YAP-TEAD 的相互作用^[36]。在 FGF 诱导人 LECs 中, 与单独使用 FGF 相比, 维替泊芬治疗 LECs 导致 YAP 表达显著降低。在膀胱癌、间皮瘤等肿瘤细胞中维替泊芬可通过抑制目标基因对 Hippo 信号通路表达, 抑制 YAP 诱导的癌细胞生长和入侵^[37-38]。维替泊芬在治疗年龄相关性黄斑变性等眼底血管异常疾病已比较成熟, 其在 Hippo 信号通路中可特异性阻断 YAP-TEAD 后续相关作用, 而 Hippo 信号通路目前成为后发性白内障的研究热点, 维替泊芬可能通过调控 Hippo 信号通路预防后发性白内障的发生, 在防治后发性白内障研究中具有重要的研究意义, 同时其眼毒性及作用效能目前均无研究具有进一步研究价值。

4.2 二甲双胍

二甲双胍属于临床最常用的药物之一, 主要通过轻度抑制线粒体呼吸链复合物, 从而激活 AMPK, 减少肝脏葡萄糖输出, 具有显著的降糖效果, 还在多种疾病的治疗中发挥作用, 如肿瘤疾病、大血管并发症、促甲状腺素激素水平、保护脑组织与心脏等, 均有针对性治疗效果^[39]。细胞依靠碳水化合物作为主要的能量来源。葡萄糖剥夺引起的能量应激可迅速诱导 LATS1/2 激活引起的 YAP 和 TAZ 磷酸化, 而 AMPK 可增强 Ser793 处 AMOTL1 的磷酸化。此外, 能量胁迫激活的 AMPK 直接使 YAP 在多个位点磷酸化, 这种磷酸化干扰了 YAP 与 TEAD 之间的相互作用, 从而抑制 TEAD 介导的基因转录^[40]。目前, 在膀胱癌、胰腺癌、子宫内膜癌等多种细胞的研究中证实二甲双胍可以通过激活 AMPK 来调节 Hippo 信号通路去抑制肿瘤细胞迁移、EMT 及增殖^[41-42]。而 LECs 发生增殖、迁移、及 EMT 是形成后发性白内障的主要机制, 故我们推测二甲双胍可能通过调控 Hippo 信号通路抑制 LECs 发生增殖、迁移及 EMT, 从而预防后发性白内障的发生及发展, 目前尚无相关研究, 具有进一步研究价值。

4.3 多巴酚丁胺

多巴酚丁胺是一种高选择性 β 受体激

动剂, 具有增强心肌收缩力和心输出量的作用, 是常用的强心剂^[43]。多巴酚丁胺联合顺铂可通过促进 YAP 磷酸化并抑制 YAP 的表达, 导致肺癌细胞凋亡^[44]。多巴酚丁胺以浓度依赖的方式抑制骨肉瘤细胞的侵袭和迁移^[45]。上述药物虽然已在胰腺癌、乳腺癌、膀胱癌、子宫内膜癌等细胞中发现可以抑制 Hippo 信号通路来调节细胞增殖, 但在 LECs 上皮细胞中无相关研究, 具有进一步研究意义, 目前研究发现 Hippo 信号通路下游因子 YAP 与 PCO 的发生有关, 我们推测抑制 Hippo 信号通路使 YAP 磷酸化可能抑制 LECs 的增殖、迁移、EMT、延缓 PCO 的发生, 从而为 PCO 的防治提供新的研究思路。

5 总结与展望

Hippo 信号通路是目前研究的热点, 它在多种眼部组织中均有表达, 并可以和多种信号通路相互作用来影响后发性白内障的产生, 维替泊芬、二甲双胍、多巴酚丁胺等药物都可通过作用 Hippo 信号通路的不同靶点, 降低 YAP 和 TAZ 的表达, 抑制细胞增殖、EMT, 随着对 Hippo 信号通路与后发性白内障研究的深入, 有望找到更多治疗该疾病的靶点, 为后发性白内障的防治提供新思路。

参考文献

- 1 郑柳, 丁芝祥. Hippo/YAP 信号通路在眼部作用的研究进展. 眼科新进展 2019;39(9):897-900
- 2 Nibourg LM, Gelens E, Kuijer R, et al. Prevention of posterior capsular opacification. *Exp Eye Res* 2015;136:100-115
- 3 Sun Y, Xiong L, Wang XR, et al. Autophagy inhibition attenuates TGF- β 2-induced epithelial-mesenchymal transition in lens epithelial cells. *Life Sci* 2021;265:118741
- 4 Halder G, Johnson RL. Hippo signaling: growth control and beyond. *Development* 2011;138(1):9-22
- 5 Harvey KF, Zhang X, Thomas DM. The Hippo pathway and human cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13(4):246-257
- 6 Zhao B, Wei X, Li W, et al. Inactivation of YAP oncoprotein by the Hippo pathway is involved in cell contact inhibition and tissue growth control. *Genes Dev* 2007;21(21):2747-2761
- 7 Meng ZP, Qiu YJ, Lin KC, et al. RAP2 mediates mechanoresponses of the Hippo pathway. *Nature* 2018;560(7720):655-660
- 8 Dupont S, Morsut L, Aragona M, et al. Role of YAP/TAZ in mechanotransduction. *Nature* 2011;474(7350):179-183
- 9 Richardson HE, Portela M. Tissue growth and tumorigenesis in Drosophila: cell polarity and the Hippo pathway. *Curr Opin Cell Biol* 2017;48:1-9
- 10 Wang W, Qiao Y, Li Z. New insights into modes of GPCR activation. *Trends Pharmacol Sci* 2018;39(4):367-386
- 11 Yu FX, Zhao B, Panupinthu N, et al. Regulation of the hippo-YAP pathway by G-protein-coupled receptor signaling. *Cell* 2012;150(4):780-791
- 12 Luo J, Yu FX. GPCR-hippo signaling in cancer. *Cells* 2019;8(5):426
- 13 DeRan M, Yang JY, Shen CH, et al. Energy stress regulates hippo-YAP signaling involving AMPK-mediated regulation of angiotensin-like 1 protein. *Cell Rep* 2014;9(2):495-503
- 14 Yeung YT, Guerrero-Castilla A, Cano M, et al. Dysregulation of the Hippo pathway signaling in aging and cancer. *Pharmacol Res* 2019;143:151-165
- 15 Boswell BA, Korol A, West-Mays JA, et al. Dual function of TGF β in lens epithelial cell fate: implications for secondary cataract. *Mol Biol Cell* 2017;28(7):907-921
- 16 Kubo ER, Shibata T, Singh D, et al. Roles of TGF β and FGF signals in the lens: tropomyosin regulation for posterior capsule opacity. *Int J Mol*

Sci 2018;19(10):3093

17 Luo KX. Signaling cross talk between TGF- β /Smad and other signaling pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;9(1):a022137

18 Varelas X, Sakuma R, Samavarchi-Tehrani P, et al. TAZ controls Smad nucleocytoplasmic shuttling and regulates human embryonic stem-cell self-renewal. *Nat Cell Biol* 2008;10(7):837-848

19 Rashidian J, Le Scolan E, Ji XD, et al. Ski regulates Hippo and TAZ signaling to suppress breast cancer progression. *Sci Signal* 2015; 8(363):ra14

20 Samidurai A, Kukreja RC, Das A. Emerging role of mTOR signaling-related miRNAs in cardiovascular diseases. *Oxidative Med Cell Longev* 2018;2018:1-23

21 Li J, Tang X, Chen X. Comparative effects of TGF- β 2/Smad2 and TGF- β 2/Smad3 signaling pathways on proliferation, migration, and extracellular matrix production in a human lens cell line. *Exp Eye Res* 2011;92(3):173-179

22 Jiang Q, Zhou CL, Bi ZG, et al. EGF-induced cell migration is mediated by ERK and PI3K/AKT pathways in cultured human lens epithelial cells. *J Ocular Pharmacol Ther* 2006;22(2):93-102

23 Chiang J, Martinez-Agosto JA. Effects of mTOR inhibitors on components of the Salvador-warts-hippo pathway. *Cells* 2012;1(4):886-904

24 Wang HF, Zang CZ, Liu XS, et al. The role of notch receptors in transcriptional regulation. *J Cell Physiol* 2015;230(5):982-988

25 Chen XY, Ye SB, Xiao W, et al. ERK1/2 pathway mediates epithelial-mesenchymal transition by cross-interacting with TGF β /Smad and Jagged/Notch signaling pathways in lens epithelial cells. *Int J Mol Med* 2014;33(6):1664-1670

26 Han RF, Hao P, Wang LM, et al. MicroRNA-34a inhibits epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells by targeting Notch1. *Exp Eye Res* 2019;185:107684

27 Yimlamai D, Christodoulou C, Galli GG, et al. Hippo pathway activity influences liver cell fate. *Cell* 2014;157(6):1324-1338

28 Duchartre Y, Kim YM, Kahn M. The Wnt signaling pathway in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;99:141-149

29 Yang K, Wang X, Zhang HM, et al. The evolving roles of canonical WNT signaling in stem cells and tumorigenesis: implications in targeted cancer therapies. *Lab Invest* 2016;96(2):116-136

30 Bao XL, Song H, Chen Z, et al. Wnt3a promotes epithelial-mesenchymal transition, migration, and proliferation of lens epithelial

cells. *Mol Vis* 2012;18:1983-1990

31 Wang YC, Mahesh P, Wang Y, et al. Spatiotemporal dynamics of canonical Wnt signaling during embryonic eye development and posterior capsular opacification (PCO). *Exp Eye Res* 2018;175:148-158

32 Kriz V, Korinek V. Wnt, RSPO and hippo signalling in the intestine and intestinal stem cells. *Genes* 2018;9(1):20

33 Dawes LJ, Shelley EJ, McAvoy JW, et al. A role for Hippo/YAP-signaling in FGF-induced lens epithelial cell proliferation and fibre differentiation. *Exp Eye Res* 2018;169:122-133

34 Song JY, Park R, Kim JY, et al. Dual function of Yap in the regulation of lens progenitor cells and cellular polarity. *Dev Biol* 2014;386(2):281-290

35 He Q, Gao YH, Wang TX, et al. Deficiency of yes-associated protein induces cataract in mice. *Ageing Dis* 2019;10(2):293

36 Gibault F, Corvaisier M, Bailly F, et al. Non-photoinduced biological properties of verteporfin. *Curr Med Chem* 2016;23(11):1171-1184

37 Wei HL, Wang FH, Wang Y, et al. Verteporfin suppresses cell survival, angiogenesis and vasculogenic mimicry of pancreatic ductal adenocarcinoma via disrupting the YAP-TEAD complex. *Cancer Sci* 2017;108(3):478-487

38 Dong L, Lin F, Wu WJ, et al. Verteporfin inhibits YAP-induced bladder cancer cell growth and invasion via Hippo signaling pathway. *Int J Med Sci* 2018;15(6):645-652

39 Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia* 2017;60(9):1566-1576

40 Meng Z, Moroishi T, Guan KL. Mechanisms of Hippo pathway regulation. *Genes Dev* 2016;30(1):1-17

41 Hajimoradi Javarsiani M, Sajedianfard J, Haghjooy Javanmard S. The effects of metformin on the hippo pathway in the proliferation of melanoma cancer cells; a preclinical study. *Arch Physiol Biochem* 2020;1-6

42 Wu YJ, Zheng QQ, Li Y, et al. Metformin targets a YAP1-TEAD4 complex via AMPK α to regulate CCNE1/2 in bladder cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):1-16

43 Ruffolo RR. The pharmacology of dobutamine. *Am J Med Sci* 1987;294(4):244-248

44 Tang ZX, Ma QX, Wang LY, et al. A brief review: some compounds targeting YAP against malignancies. *Futur Oncol* 2019; 15(13):1535-1543

45 Yin J, Dong QR, Zheng MQ, et al. Antitumor activity of dobutamine on human osteosarcoma cells. *Oncol Lett* 2016;11(6):3676-3680