

Hippo 信号通路在眼部疾病中的作用机制和治疗潜力

邓莉娅¹, 王颖^{1,2}

引用: 邓莉娅, 王颖. Hippo 信号通路在眼部疾病中的作用机制和治疗潜力. 国际眼科杂志, 2024, 24(11): 1764-1768.

基金项目: 湖南省自然科学基金 (No. 2023JJ70043); 沈阳市中青年科技创新人才支持计划项目 (No. RC210392)

作者单位: ¹(410015) 中国湖南省长沙市, 中南大学爱尔眼科学院; ²(110000) 中国辽宁省沈阳市, 辽宁爱尔眼科医院

作者简介: 邓莉娅, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 王颖, 博士, 博士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 眼底病. 35953532@qq.com

收稿日期: 2023-12-20 修回日期: 2024-09-12

摘要

Hippo 信号通路在细胞生长、增殖、凋亡和干细胞更新方面起重要作用。Hippo 信号通路的异常调节已被证明可导致多种疾病, 如癌症、心脏病、肺病、肾病、肝病和免疫功能障碍等。此外, Hippo 信号通路失调也会导致多种眼部疾病, 因此调节 Hippo 信号通路的平衡, 可能会成为眼部疾病的有效治疗方法。文章综述了 Hippo 信号通路在眼部疾病中的作用机制以及治疗潜力, 并讨论了有关 Hippo 信号通路的潜在治疗靶点, 以期能为眼部疾病的治疗在 Hippo 信号通路中找到新的靶点和提供新的研究思路。

关键词: Hippo 信号通路; 眼部疾病; 治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.11.14

Mechanism of action and therapeutic potential of the Hippo signaling pathway in ocular disease

Deng Liya¹, Wang Ying^{1,2}

Foundation items: Natural Science Foundation of Hunan Province (No. 2023JJ70043); Young and Middle-aged Science and Technology Innovation Talent Support Program of Shenyang (No. RC210392)

¹Aier School of Ophthalmology, Central South University, Changsha 410015, Hunan Province, China; ²Liaoning Aier Eye Hospital, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

Correspondence to: Wang Ying. Aier School of Ophthalmology, Central South University, Changsha 410015, Hunan Province, China; Liaoning Aier Eye Hospital, Shenyang 110000, Liaoning Province, China. 35953532@qq.com

Received: 2023-12-20 Accepted: 2024-09-12

Abstract

• Hippo signaling pathway plays an important role in cell growth, proliferation, apoptosis, and stem cell

regeneration. Dysregulation of this pathway has been linked to various diseases, such as cancer, heart disease, lung disease, kidney disease, liver disease, and immune dysfunction, as well as ocular diseases. Consequently, regulating the balance of Hippo signaling pathway may be an effective treatment for ocular diseases. This article reviews the mechanism of action and therapeutic potential of Hippo signaling pathway in ocular diseases, and discusses the potential therapeutic targets of the Hippo signaling pathway, to identify new targets and provide new research ideas for treating ocular diseases.

• KEYWORDS: Hippo signaling pathway; ocular diseases; treatment

Citation: Deng LY, Wang Y. Mechanism of action and therapeutic potential of the Hippo signaling pathway in ocular diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(11): 1764-1768.

0 引言

Hippo 信号通路首次是在黑腹果蝇中被发现的, 其核心是一个激酶级联反应, 当 Hippo 信号通路被激活时, MST1/2 或 MAP4Ks 发生磷酸化并激活 LATS1/2 激酶发生磷酸化从而使 YAP 和转录共激活因子 TAZ 失活, YAP 和 TAZ 是 Hippo 信号通路的两个主要下游效应物, YAP/TAZ 主要通过结合 TEAD 家族转录因子发挥作用^[1-2]。当 Hippo 信号通路被激活时, 通过磷酸化 YAP/TAZ 并易位到细胞质中, 使 YAP/TAZ 失活来诱导细胞凋亡和限制细胞增殖。相反, 当 Hippo 信号通路关闭时, YAP/TAZ 去磷酸化并易位到细胞核中, 在细胞核中与 TEAD 结合, 诱导细胞增殖和迁移。已有文献报道, YAP 在许多眼部组织如角膜、晶状体和视网膜中普遍分布, 因此, Hippo 信号通路在眼部发育中起重要作用, 如视网膜神经生长、抗凋亡、感光细胞分化、视网膜血管发育、角膜创面愈合等^[3-4], Hippo 信号通路的失调会导致眼部发育异常。本文综述了 Hippo 信号通路在眼部疾病中的作用机制和治疗潜力, 以期能为眼部疾病的治疗找到新靶点。

1 Hippo 信号通路在眼部疾病中的作用机制

Hippo 信号通路的失调会破坏眼内平衡, 导致不同类型的眼部疾病。Hippo 信号通路的异常激活可导致过度的细胞凋亡和细胞正常发育障碍^[5], 如视网膜神经退行性疾病、角膜缘干细胞缺陷 (limbal stem cell deficiency, LSCD) 等。Hippo 信号通路的异常下调可导致不受控制的细胞增殖和细胞凋亡逃逸^[6], 如葡萄膜黑色素瘤 (uveal melanoma, UM), 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 等。本文将 Hippo 信号通路失调引起的眼部疾病按照 Hippo 信号通路的异常激活和异常下调分为两部分进行总结, 以便更清楚地阐述 Hippo 信号通路与眼部疾病之间的关系。

1.1 Hippo 信号通路异常激活所致的眼部疾病

1.1.1 视网膜脉络膜退行性疾病 研究发现,视网膜脉络膜退行性疾病是由于 Hippo 信号通路的异常激活从而抑制 YAP 的表达引起的,YAP 主要表达于 Müller 细胞,YAP 的低表达导致 Müller 细胞萎缩、视网膜变性、视网膜神经节细胞死亡等^[7-8],从而导致眼部疾病的发生如视网膜色素变性、Sveinsson 脉络膜视网膜萎缩 (Sveinsson choroiretinal atrophy, SCRA)。有研究证明,Hippo 信号通路中 MST 激酶与视网膜变性有关,MST2 是导致视网膜脱离后感光细胞死亡的关键调节因子,在视网膜脱离的小鼠模型中,敲除 MST 可限制视网膜脱离后感光细胞的死亡^[7]。SCRA 在小鼠模型中被证明是由 TEAD1 中的 Tyr421His 突变引起的,TEAD1 的错义突变降低了其与 YAP/TAZ 的相互作用,导致脉络膜视网膜发生萎缩^[9]。因此,Hippo 信号通路的异常激活导致 YAP 低表达,使脉络膜视网膜发生萎缩,从而引起视力下降,甚至视力丧失,目前对于退行性疾病并没有有效治疗手段,我们期望能在 Hippo 信号通路中找到可调节蛋白,以阻止脉络膜视网膜发生萎缩,有效延缓病情发展。

1.1.2 视神经疾病 YAP 的缺失可能是多发性硬化相关性视神经炎 (multiple sclerosis - related optic neuritis, MS-ON) 的发病机制。MS-ON 是一种免疫性炎症性疾病,表现为视神经炎症和脱髓鞘、轴突损伤和丧失、视网膜神经节细胞死亡。有研究^[10]证明,在实验性自身免疫性脑脊髓膜炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 模型中,小鼠星形胶质细胞中 YAP 缺失,从而引起了小鼠视神经炎症浸润、脱髓鞘和视网膜神经节细胞的损伤。因此,或许可以通过增加 YAP 的表达,使视网膜神经节细胞再生,寻找视神经疾病的有效治疗方法。

此外,Hippo 信号通路异常激活还可能与非动脉型前部缺血性视神经病变 (nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION), 进行性白内障等眼部疾病的发病机制有关^[11-12]。然而,具体的机理尚不清楚。因此,我们需要进一步探索 Hippo 信号通路在视神经疾病以及其他眼部疾病中的作用,深入了解其发病机制,以寻找有效治疗靶点。

1.2 Hippo 通路异常下调所致的眼部疾病

1.2.1 眼部肿瘤 葡萄膜黑色素瘤 (UM) 是由 GNAQ 和 GNA11 突变引起的,有研究证明,FAK 是 UM 致癌基因 GNAQ 启动促癌信号通路的关键介质,其通过 MOB1 的酪氨酸磷酸化抑制 Hippo 信号通路,从而激活 YAP^[13]。同时,Li 等^[14]的临床观察交叉验证了在 GNAQ/11 突变的 UM 中 YAP 被激活,YAP 的高表达导致 UM 细胞不受控制地增殖和迁移。

有研究^[15]发现,在视网膜母细胞瘤 (RB) 中 miR-224-3p 高表达,miR-224-3p 特异性靶向 Hippo 信号通路中 LATS2 核心激酶,抑制 LATS2 激酶,从而下调 Hippo 信号通路,激活 YAP,促进 RB 细胞增殖和抑制 RB 细胞凋亡,同时,LATS2 的低表达也导致血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的高表达,促进了瘤体的血管生成。此外,Zhao 等^[16]在 RB 患者的肿瘤组织中发现转录因子 SOX2 的 mRNA 水平显著上调,其可

以直接结合 YAP 的启动子,激活 YAP,促进了体内肿瘤细胞的增殖,从而引起 RB 瘤体增大,病情加重,甚至最终导致眼球摘除。所以,抑制 YAP 的表达可能是眼部肿瘤的靶向治疗方法。

1.2.2 脉络膜新生血管类疾病 既往研究发现,Hippo 信号通路参与血管生成,YAP 是视网膜血管发育所必需的^[17-19]。在激光光凝诱导的小鼠脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 中,发现视网膜色素上皮、脉络膜和巩膜组织中 YAP 的过表达^[20],同时,在新生血管的内皮细胞中也检测到 YAP 的过表达,YAP 通过促进内皮细胞增殖促进 CNV 的形成^[21]。此外,晚期湿性年龄相关性黄斑变性 (age - related macular degeneration, ARMD) 的重要特征是 CNV 的视网膜下纤维化,YAP 的过表达促进了视网膜微血管周细胞的增殖、迁移和分化,促进周细胞 - 肌纤维细胞转化 (pericyte - myofibroblast transition, PMT),从而导致视网膜下纤维化,这被认为是湿性 ARMD 对抗 VEGF 药物反应不敏感的原因之一^[20]。所以,深入研究 Hippo 信号通路失调在晚期湿性 ARMD 中的致病机制,可能会为对抗 VEGF 药物反应不敏感的湿性 ARMD 提供新的研究靶点。

1.2.3 糖尿病视网膜病变 动物实验发现,链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠视网膜中 TEAD 增加^[22],TEAD 是 YAP 的主要转录因子,YAP 与 TEAD 结合发挥其效应,因此 TEAD 的增加促进了 YAP-TEAD 的相互作用,导致新生血管的形成。此外,TEAD 的过表达增加了内皮细胞中 VEGF 表达^[23],从而促进了新生血管形成。另一研究^[24]证明缺氧可以激活人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 中 YAP 的表达,YAP 与 TEAD1 共同结合糖酵解关键调节因子 6-磷酸果糖 2 激酶/果糖-2,6-双磷酸酶 3 (PFKFB3) 的启动子,从而增加 PFKFB3 的表达,PFKFB3 促进 HUVECs 的糖酵解以及增殖、迁移、发芽和成管,导致新生血管的形成。因此,YAP 和 TEAD 的增加会促进新生血管的生成,导致糖尿病视网膜病变 (DR) 进入晚期,引起视网膜出血,牵拉性视网膜脱离,新生血管性青光眼,最终导致不可逆转的视力下降。此外,下游靶基因 PFKFB3 的发现,使得 YAP/PFKFB3 轴可能成为治疗 DR 的新靶点。通过抑制 YAP 的表达抑制糖酵解关键调节因子 PFKFB3 的表达,从而抑制新生血管的生成,这可能会成为抗 VEGF 药物的联合治疗方式。PFKFB3 在 HUVECs 中的作用有了初步的认识,但其在大胶质细胞中的作用仍不明确,有待进一步研究。

1.2.4 II 型神经纤维瘤病 II 型神经纤维瘤病是一种常染色体显性遗传病,由 22 号染色体的 NF2 基因突变引起,其特征是在神经系统形成良性肿瘤,约 50% 患者表现为后囊膜下白内障,并伴有视网膜错构瘤和视网膜前膜的发生^[25]。NF2 作为 Hippo 信号通路中 MST 和 LAST 核心激酶的激活因子,异常激活 Hippo 信号通路,抑制 YAP 的表达^[26-27]。当 NF2 发生突变时,其对 YAP 的抑制作用消失,导致 YAP 的表达增加,导致视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 层过度增殖,引起视网膜错构瘤,同时 YAP 的高表达导致晶状体纤维细胞未能退出细胞周期并保持其祖细胞状态,从而引起后囊膜下白内障^[28]。

1.2.5 青光眼 有研究^[29]证明,在体内,大鼠高眼压巩膜中 YAP 表达上调;在体外,机械应变增加了成纤维细胞中 YAP 的表达,促进肌成纤维细胞分化,导致小梁网细胞骨架重排,小梁网变硬,从而减少房水流出;此外,细胞外基质沉积的增加,也会使流出通道阻力增加,房水流出减少。因此,Hippo 信号通路可能在调节巩膜肌成纤维细胞分化和细胞外基质重构中发挥重要作用,抑制 YAP 的表达可能松弛小梁网,增加房水的流出,从而降低眼内压,缓解高眼压引起的视力下降。这可能会为研究青光眼新型降眼压药物提供思路。

大量研究证明,Hippo 信号通路失调与眼部疾病的发生存在密切关系,因此调节 Hippo 信号通路恢复平衡在眼部疾病的治疗中具有重大意义。

2 Hippo 信号通路在眼部疾病中的治疗潜力

Hippo 信号通路在眼部疾病中具有巨大的治疗潜力,许多潜在的靶向 Hippo 信号通路的药物在临床前和临床试验中都得到了广泛的研究^[2],被用于治疗各种疾病。由于 Hippo 信号通路有核心激酶、主要效应子和下游靶基因等多个潜在干扰靶点,这导致了调节 Hippo 信号通路的方式具有多样性。目前,针对 Hippo 信号通路治疗眼病的方式有很多,本文根据 Hippo 信号通路的重要组成部分将治疗方式分为 4 类,分别是调节 Hippo 核心激酶活性、调节下游 YAP/TAZ 表达水平、调节 YAP 与 TEAD 的相互作用和调节 Hippo 信号通路中其他下游靶基因的表达,以期为后续治疗方式的选择提供思路。

2.1 调节 Hippo 信号通路核心激酶活性 Hippo 信号通路核心激酶包括 MST 激酶和 LATS 激酶,抑制核心激酶的活性,从而抑制 Hippo 信号通路,使 YAP 表达增加。因此,我们可以通过抑制或激活核心激酶来调节 Hippo 信号通路。Fan 等^[30]发现的 MST 抑制剂 XMU-MP-1,在 MS-ON 中, XMU-MP-1 可通过抑制核心激酶 MST 从而抑制 Hippo 信号通路,增加 YAP 的表达,以缓解 EAE 小鼠视神经炎症和脱髓鞘,减少视网膜神经节细胞的损伤^[10],这可能为临床治疗视神经炎提供新的潜在靶点。在 GNAQ/11 突变体 UM 细胞中,大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)选择性激活 LATS1 核心激酶,从而激活 Hippo 信号通路,抑制 YAP 的表达,抑制了 UM 细胞的迁移^[14],这为 UM 提供了新的治疗途径。Song 等^[15]发现抑制 miR-224-3p 可以通过恢复 LATS2 的表达,从而激活 Hippo 信号通路,抑制 YAP 的表达,从而促进 RB 细胞凋亡,抑制 RB 细胞增殖,同时,抑制 miR-224-3p 可以导致 VEGF 低表达,抑制肿瘤血管的生成,从而抑制肿瘤的生长。此外,抑制 miR-492 可以通过直接靶向 LATS2 来抑制 RB 细胞增殖和侵袭^[31]。因此,靶向 miRNA 可能是调节 Hippo 信号通路恢复平衡从而治疗 RB 患者的有效方法。

2.2 调节 Hippo 信号通路下游 YAP/TAZ 表达水平 FAK 是 UM 中致癌基因启动的关键介质,在 UM 模型中,使用 FAK 抑制药物 VS-4718 能降低 UM 细胞中 YAP 的表达水平和蛋白稳定性,从而减少 UM 的肿瘤大小和抑制细胞增殖^[13],抑制 FAK 可能是治疗 UM 的新型精确治疗靶点。调节 YAP/TAZ 表达水平的实验主要依赖于基因敲除。在 RB 中,敲低 YAP 消除了 SOX2 对 YAP 的激活,抑制了

体内肿瘤细胞的增殖,抑制 YAP 的表达可能是治疗 SOX2 异常上调引起的 RB 的有效方法^[16]。有动物研究^[24]表明,在脉络膜新生血管和氧诱导视网膜病变小鼠模型中,玻璃体内注射 YAP 或 PFKFB3 的小干扰 RNA,可显著抑制 HUVECs 的糖酵解以及增殖、迁移、发芽和成管,抑制新生血管的生长,这证明了靶向 YAP/PFKFB3 轴治疗眼部新生血管的潜力。在另一项研究^[32]中,也证明了抑制 YAP 可减轻小鼠视网膜病理性新生血管。此外,沉默 YAP 可抑制 VEGF 的表达^[15],从而抑制新生血管的生成。在激光诱导的小鼠实验性 CNV 中,敲除 YAP 可减少视网膜微血管周细胞的增殖、迁移和分化,减少视网膜下纤维化,逆转周细胞-肌纤维细胞转化,这可能对 ARMD 的治疗具有潜在意义^[20]。在视网膜神经退行性疾病中,增强 YAP 活性可以增强 Müller 细胞的增殖能力。在小鼠视网膜中, Müller 细胞不能自发增殖,激活 YAP 可以诱导 Müller 细胞通过 YAP-EGFR(表皮生长因子受体)轴退出静止状态并重新编码为高度增殖的细胞,这对促进再生具有重要意义^[33]。在角膜缘干细胞缺乏(LSCD)中,胞外基质蛋白 Agrin 可以促进 Yap1 的去磷酸化,从而促进 Yap1 的核易位和 Cyclin D1 的表达,进而促进角膜缘干细胞的增殖,促进角膜上皮的创面愈合,因此 Agrin 可能为眼表修复的潜在治疗靶点^[34]。

2.3 调节 Hippo 通路中 YAP 与 TEAD 的相互作用 YAP 与 TEAD 的转录活性可以通过抑制 YAP/TAZ 的表达或抑制 TEAD 的表达来抑制。Liu-Chittenden 等^[35]发现,维替泊芬(VP)可与 YAP 结合,从而破坏其与 TEAD 的相互作用,其被广泛用于治疗多种疾病,包括癌症、纤维化疾病和青光眼^[2]。在青光眼小鼠模型中,VP 通过抑制 YAP,松弛小梁网,减小流出通道阻力,促进房水流出,从而降低眼内压^[36]。此外,YAP 的过表达促进了晚期湿性 ARMD 的视网膜下纤维化^[20],VP 可以通过抑制 YAP 的表达,从而延缓视网膜下纤维化的病情进展,用于治疗 ARMD。在 DR 大鼠模型中,叶酸通过降低 TEAD1 的表达从而破坏 YAP 与 TEAD 的相互作用,以保护视网膜血管内皮细胞免受高糖诱导的损伤^[37],减少视网膜缺血缺氧和血管渗漏,减少视网膜出血,这表明 Hippo 信号通路有望成为 DR 的靶向治疗途径。

2.4 调节 Hippo 信号通路中其他下游靶基因 有研究^[38]发现,AP-1 是 GNAQ/GNA11 突变引起的 UM 生长所必需的,YAP 驱动细胞生长高度依赖 AP-1,抑制 AP-1 可抑制 YAP 驱动的癌细胞生长。Crim1 是 YAP1 的靶基因,YAP1 主要通过 Crim1 介导晶状体上皮细胞(lens epithelial cells, LEC)增殖,过表达 Crim1 可治疗 LEC 缺陷小鼠的白内障^[12],这为白内障的治疗提供了新的启迪。PFKFB3 是 YAP 的靶基因,过表达 PFKFB3 可以逆转沉默 YAP 对 HUVECs 的糖酵解、增殖、迁移、发芽和成管的抑制作用^[24]。下游靶基因 PFKFB3 的发现,使得我们对糖尿病视网膜病变新生血管的形成机制有了更深刻的认识,抑制 YAP 的表达可以抑制 PFKFB3 和 VEGF 的表达,这对控制 DR 的新生血管生成有重要意义。

3 总结与展望

本文综述了 Hippo 信号通路在眼部疾病中的作用机

制以及治疗潜力,并讨论了关于 Hippo 信号通路潜在的治疗靶点,以期能为眼部疾病的治疗找到新靶点和提供新的研究思路。上文已详细说明了 Hippo 信号通路失调与眼部疾病发生的密切相关性,调节 Hippo 信号通路的平衡可能是治疗眼部疾病的方法。当然,我们还面临许多问题。Hippo 信号通路的复杂性导致目前我们对 Hippo 信号通路的理解不足,此外,对 Hippo 信号通路与其他信号通路的相互交叉影响关系了解不足。其次,如何调节 Hippo 信号通路的平衡也是一大难题,过度调节可能导致癌症发生、再生障碍或愈合延迟等问题,我们需要同时考虑到提高药物疗效和减少药物副作用这两个关键问题,最大限度地减少不良反应。最后,我们对 Hippo 信号通路在眼部疾病中的作用关注不足。尽管近年来针对 Hippo 信号通路的研究越来越多,特别是在癌症、神经、心血管、再生领域,但在眼部疾病中的研究少,且绝大多数还局限于细胞或动物实验阶段,或许我们可以借鉴其他疾病关于 Hippo 信号通路的研究思路,为眼部疾病的治疗提供新的思路。例如,随着 TEAD 棕榈酰化的发现,TEAD 棕榈酰化抑制剂成为了新的靶向 Hippo 信号通路的治疗药物,用于治疗间皮瘤^[39]、胶质母细胞瘤^[40]等。研究^[39]证明一种新型不可逆的 TEAD 抑制剂 SWTX-143,在原位间皮瘤小鼠模型中具有治疗作用,目前已有三种 TEAD 棕榈酰化抑制剂在人体临床试验中得到检验^[2]。

在未来,进一步研究 Hippo 信号通路是必要的,随着我们对 Hippo 信号通路更深入的了解,相信其在神经眼科、眼底病、青光眼等眼科疾病以及其他学科领域都会有重大的研究意义。

参考文献

- [1] Ma S, Meng Z, Chen R, et al. The hippo pathway: biology and pathophysiology. *Annu Rev Biochem*, 2019, 88:577-604.
- [2] Fu MY, Hu Y, Lan TX, et al. The Hippo signalling pathway and its implications in human health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):376.
- [3] Zhu JY, Lin S, Ye J. YAP and TAZ, the conductors that orchestrate eye development, homeostasis, and disease. *J Cell Physiol*, 2018, 234(1):246-258.
- [4] Lee M, Goraya N, Kim S, et al. Hippo-Yap signaling in ocular development and disease. *Dev Dyn*, 2018, 247(6):794-806.
- [5] Dey A, Varelas X, Guan KL. Targeting the Hippo pathway in cancer, fibrosis, wound healing and regenerative medicine. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(7):480-494.
- [6] Yu FX, Zhao B, Guan KL. Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer. *Cell*, 2015, 163(4):811-828.
- [7] Gogia N, Chimata AV, Deshpande P, et al. Hippo signaling: bridging the gap between cancer and neurodegenerative disorders. *Neural Regen Res*, 2021, 16(4):643-652.
- [8] Yang YM, Jiang XY, Li X, et al. Specific ablation of Hippo signalling component Yap1 in retinal progenitors and Müller cells results in late onset retinal degeneration. *J Cell Physiol*, 2022, 237(6):2673-2689.
- [9] Bokhovchuk F, Mesrouze Y, Izaac A, et al. Molecular and structural characterization of a TEAD mutation at the origin of Sveinsson's chorioretinal atrophy. *FEBS J*, 2019, 286(12):2381-2398.
- [10] Wu Q, Miao X, Zhang J, et al. Astrocytic YAP protects the optic

nerve and retina in an experimental autoimmune encephalomyelitis model through TGF- β signaling. *Theranostics*, 2021, 11(17):8480-8499.

- [11] Zhang M, Wang XL. Construction and functional enrichment analysis of the competitive endogenous RNA regulatory network for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy based on high-throughput sequencing. *Funct Integr Genom*, 2022, 22(6):1253-1267.
- [12] Lu QX, Zhang YN, Kasetti RB, et al. Heterozygous loss of Yap1 in mice causes progressive cataracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(12):21.
- [13] Feng X, Arang N, Rigracciolo DC, et al. A Platform of Synthetic Lethal Gene Interaction Networks Reveals that the GNAQ Uveal Melanoma Oncogene Controls the Hippo Pathway through FAK. *Cancer Cell*, 2019, 35(3):457-472.
- [14] Li YY, Yang J, Zhang QQ, et al. Copper ionophore elesclomol selectively targets GNAQ/11-mutant uveal melanoma. *Oncogene*, 2022, 41:3539-3553.
- [15] Song LL, Huang YX, Zhang XL, et al. Downregulation of microRNA-224-3p hampers retinoblastoma progression *via* activation of the hippo - YAP signaling pathway by increasing LATS2. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(3):32.
- [16] Zhao N, Zhou L, Lu QK, et al. SOX2 maintains the stemness of retinoblastoma stem-like cells through Hippo/YAP signaling pathway. *Exp Eye Res*, 2022, 214:108887.
- [17] Kim J, Kim YH, Kim J, et al. YAP/TAZ regulates sprouting angiogenesis and vascular barrier maturation. *J Clin Invest*, 2017, 127(9):3441-3461.
- [18] Wang XH, Freire Valls A, Schermann G, et al. YAP/TAZ orchestrate VEGF signaling during developmental angiogenesis. *Dev Cell*, 2017, 42(5):462-478.e7.
- [19] Choi HJ, Zhang HY, Park H, et al. Yes-associated protein regulates endothelial cell contact-mediated expression of angiopoietin-2. *Nat Commun*, 2015, 6:6943.
- [20] Xu YH, Feng YF, Zou R, et al. Silencing of YAP attenuates pericyte-myofibroblast transition and subretinal fibrosis in experimental model of choroidal neovascularization. *Cell Biol Int*, 2022, 46(8):1249-1263.
- [21] Yan Z, Shi H, Zhu R, et al. Inhibition of YAP ameliorates choroidal neovascularization *via* inhibiting endothelial cell proliferation. *Mol Vis*, 2018, 24:83-93.
- [22] Hao GM, Lv TT, Wu Y, et al. The Hippo signaling pathway: a potential therapeutic target is reversed by a Chinese patent drug in rats with diabetic retinopathy. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1):187.
- [23] Shie JL, Wu GF, Wu JP, et al. RTEF-1, a novel transcriptional Stimulator of vascular endothelial growth factor in hypoxic endothelial cells. *J Biol Chem*, 2004, 279(24):25010-25016.
- [24] Feng YF, Zou R, Zhang X, et al. YAP promotes ocular neovascularization by modifying PFKFB3-driven endothelial glycolysis. *Angiogenesis*, 2021, 24(3):489-504.
- [25] Baser ME, Kluwe L, Mautner VF. Germ-line NF2 mutations and disease severity in neurofibromatosis type 2 patients with retinal abnormalities. *Am J Hum Genet*, 1999, 64(4):1230-1233.
- [26] Hamaratoglu F, Gajewski K, Sansores-Garcia L, et al. The Hippo tumor-suppressor pathway regulates apical-domain size in parallel to tissue growth. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 14):2351-2359.
- [27] Zhao B, Wei XM, Li WQ, 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.

[28] Sun WR, Ramirez S, Spiller KE, et al. Nf2 fine-tunes proliferation and tissue alignment during closure of the optic fissure in the embryonic mouse eye. *Hum Mol Genet*, 2020,29(20):3373-3387.

[29] Hu D, Jiang JH, Ding BY, et al. Mechanical strain regulates myofibroblast differentiation of human scleral fibroblasts by YAP. *Front Physiol*, 2021,12:712509.

[30] Fan F, He Z, Kong LL, et al. Pharmacological targeting of kinases MST1 and MST2 augments tissue repair and regeneration. *Sci Transl Med*, 2016,8(352):352ra108.

[31] Sun ZQ, Zhang AM, Zhang LM. Inhibition of microRNA-492 attenuates cell proliferation and invasion in retinoblastoma *via* directly targeting LATS2. *Mol Med Rep*, 2019,19(3):1965-1971.

[32] Zhu MH, Liu XJ, Wang Y, et al. YAP *via* interacting with STAT3 regulates VEGF-induced angiogenesis in human retinal microvascular endothelial cells. *Exp Cell Res*, 2018,373(1-2):155-163.

[33] Hamon A, García-García D, Ail D, et al. Linking YAP to Müller Glia quiescence exit in the degenerative retina. *Cell Rep*, 2019,27(6):1712-1725.

[34] Hou LL, Fu WB, Liu Y, et al. Agrin promotes limbal stem cell proliferation and corneal wound healing through hippo-Yap signaling

pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(5):7.

[35] Liu-Chittenden Y, Huang B, Shim JS, et al. Genetic and pharmacological disruption of the TEAD-YAP complex suppresses the oncogenic activity of YAP. *Genes Dev*, 2012,26(12):1300-1305.

[36] Chen WS, Cao ZY, Krishnan C, et al. Verteporfin without light stimulation inhibits YAP activation in trabecular meshwork cells: implications for glaucoma treatment. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015,466(2):221-225.

[37] Wang Z, Xing W, Song Y, et al. Folic acid has a protective effect on retinal vascular endothelial cells against high glucose. *Molecules*, 2018,23(9):E2326.

[38] Koo JH, Plouffe SW, Meng Z, et al. Induction of AP-1 by YAP/TAZ contributes to cell proliferation and organ growth. *Genes Dev*, 2020,34(1-2):72-86.

[39] Hillen H, Candi A, Vanderhoydonck B, et al. A novel irreversible TEAD inhibitor, SWTX-143, blocks hippo pathway transcriptional output and causes tumor regression in preclinical mesothelioma models. *Mol Cancer Ther*, 2024,23(1):3-13.

[40] Bum-Erdene K, Zhou DH, Gonzalez-Gutierrez G, et al. Small-molecule covalent modification of conserved cysteine leads to allosteric inhibition of the TEAD-Yap protein-protein interaction. *Cell Chem Biol*, 2019,26(3):378-389.