

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2025.04.015

医学生物信息

基于机器学习评估曲妥珠单抗耐药相关基因在胃癌中的诊断和预后效能

刘涛¹, 李桐桐¹, 余春燕¹, 黄翌楚¹, 姜雷²

1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院普外科, 甘肃 兰州 730000

【摘要】目的:利用机器学习算法探索曲妥珠单抗耐药与敏感相关基因在胃癌中的诊断和预后效能。**方法:**从GEO数据库中下载耐药和敏感基因数据,进行功能富集分析。利用TCGA数据以及GEO数据进行交集分析,筛选出与胃癌耐药相关的特征基因。采用LASSO以及SVM-RFE方法进行特征基因的筛选。在测试组和验证组中评估特征基因的表达情况,并通过受试者工作特征曲线分析这些基因的诊断价值。利用在线数据库分析SH3GL2的预后价值,进一步探讨其在胃癌患者生存期中的作用;采用CIBERSORT算法评估SH3GL2与胃癌免疫细胞浸润的关系,分析其对免疫微环境的影响。**结果:**得到15个耐药相关基因,基于机器学习筛选出12个与胃癌相关的诊断生物标志物,包括MMP7、COCH、VCAN、SH3GL2、SYNM、KLK6、STC2、PPP1R1B、CDH3、WNT11、PMEPA1和BCAT1。SH3GL2在测试组和验证组中均表现为低表达,其高表达与胃癌的较差预后相关($P<0.01$)。SH3GL2的表达水平与多种免疫细胞(激活的CD8⁺T细胞、激活的DC细胞)相关,与免疫抑制因子(如TGFB1、VTCN1)呈正相关,与免疫刺激因子(如CD70、CD80)呈负相关。**结论:**12个筛选出的特征基因可能成为胃癌的潜在诊断生物标志物。SH3GL2在胃癌中低表达,其高表达可能通过抑制抗肿瘤免疫以缩短胃癌患者的生存期。

【关键词】胃癌;耐药;曲妥珠单抗;机器学习;生物信息学

【中图分类号】R318;R735.2

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2025)04-0525-09

Evaluation of diagnostic and prognostic relevance of genes related to trastuzumab resistance in gastric cancer based on machine learning

LIU Tao¹, LI Tongtong¹, YU Chunyan¹, HUANG Yichu¹, JIANG Lei²

1. The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of General Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: Objective To explore the diagnostic and prognostic relevance of genes associated with trastuzumab resistance and sensitivity in gastric cancer using machine learning algorithms. **Methods** The data on resistant and sensitive genes were downloaded from the GEO database and subjected to functional enrichment analysis. Intersection analysis was performed using TCGA and GEO data to identify feature genes related to gastric cancer drug-resistance. LASSO and SVM-RFE methods were used for feature gene selection. The expressions of these feature genes were detected in both test and validation groups, and their diagnostic value was analyzed using receiver operating characteristic curves. The prognostic value of SH3GL2 was assessed using online databases, and its role in patient survival was further explored. CIBERSORT algorithm was used to evaluate the relationship between SH3GL2 and immune cell infiltration in gastric cancer, and analyze its effect on immune microenvironment. **Results** Fifteen resistance-related genes were identified, and 12 diagnostic biomarkers related to gastric cancer were selected through machine learning, including MMP7, COCH, VCAN, SH3GL2, SYNM, KLK6, STC2, PPP1R1B, CDH3, WNT11, PMEPA1, and BCAT1. SH3GL2 showed low expression in both test and validation groups, and its high expression was associated with poorer prognosis in gastric cancer ($P<0.01$). SH3GL2 expression level was related to various immune cells (activated CD8⁺T cells, activated DC cells) and showed positive correlations with immune suppressive factors (such as TGFB1, VTCN1) and negative correlations with immune stimulatory factors (such as CD70, CD80).

【收稿日期】2024-11-12

【基金项目】国家自然科学基金(82060527);兰州大学医学教育创新发展项目优秀青年支持计划(lzuyxcx-2022-175)

【作者简介】刘涛,硕士研究生,研究方向:胃肠道肿瘤的临床与基础研究,E-mail: mcomcolt@163.com

【通信作者】姜雷,博士,副主任医师,研究方向:胃肠道肿瘤的临床与基础研究,E-mail: jiangyjsjggyx@163.com

Conclusion The 12 selected feature genes can serve as potential diagnostic biomarkers for gastric cancer. SH3GL2 has a low expression in gastric cancer, and its high expression might shorten patient survival by inhibiting anti-tumor immunity.

Keywords: gastric cancer; drug resistance; trastuzumab; machine learning; bioinformatics

前言

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,有很高的发病率和死亡率,很多患者初次发现已属于进展期胃癌^[1-2]。近年来,免疫治疗联合分子靶向已成为晚期不可切除胃癌的重要治疗手段^[3]。既往研究表明,HER2、p53、PD1和Bcl-2等多种分子标志物与胃癌的发生和发展有关^[3-5]。HER2是表皮生长因子受体家族的一员,在多种癌症中过表达,与胆道癌、膀胱癌、乳腺癌和胃癌的发生相关^[6-9]。HER2可以通过同源和异源二聚化激活酪氨酸激酶结构域,从而通过RAS-MAPK通路和磷脂酰肌醇3-激酶-AKT-mTOR通路调节细胞增殖、分化和其他生理功能^[10]。因此,HER2被认为是一个有价值的治疗靶点,而曲妥珠单抗是一种靶向HER2的单克隆抗体,在进展期胃癌治疗中有着显著的临床益处^[11];然而,局部耐药性限制了曲妥珠单抗在胃癌治疗中的使用^[12-13]。因此,研究曲妥珠单抗耐药性的潜在机制对于开发新的治疗策略至关重要。

本研究分析了基因表达综合(Gene Expression Omnibus, GEO)数据库中的差异表达基因(Differentially Expressed Genes, DEGs),以确定潜在的富集信号通路,并利用GO、KEGG、LASSO和支持向量机递归特征消除(Support Vector Machine Recursive Feature Elimination, SVM-RFE)分析寻找有价值的诊断和预后生物标志物,以期胃癌患者在使用曲妥珠单抗耐药中的潜在机制提供理论依据,为提高胃癌抗HER2治疗的有效性提供新的见解。

1 数据和方法

1.1 数据的获取和筛选

利用GEO数据库的2R功能,按照 $|\log FC| > 2$, $P < 0.001$ 筛选标准,基于GSE77346数据集筛选出824个曲妥珠单抗耐药和敏感相关的基因,该数据集已经过归一化处理。从GEO数据库下载GSE65801、GSE54129和GSE84437数据集。将GSE65801和GSE54129合并,作为测试组验证特征基因的诊断效能;GSE84437用于评估特征基因的预后价值。从TCGA数据库下载胃癌的表达数据(TCGA-STAD),按照 $|\log FC| > 1$, $FDR < 0.05$ 筛选DEGs,并作为验证组评估特征基因的诊断价值。

1.2 功能富集分析

DAVID数据库是一个用于功能注释的工具,帮助探索特定基因集的生物功能。使用DAVID数据库对DEGs进行GO注释和KEGG分析,并通过在线数据库(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)可视化结果。分析包括生物过程、细胞组成和分子功能等子集,并将 $P < 0.05$ 作为统计学意义的标准。

1.3 DEGs的获取

从TCGA数据中获得4 533个DEGs,从合并后的GSE65801和GSE54129数据集中得到919个DEGs。基于这些分析结果,联合耐药和敏感相关的824个基因,取交集之后得到15个DEGs。使用在线工具(<https://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)对Venn图进行可视化。

1.4 LASSO和SVM-RFE筛选基因

LASSO是一种回归分析方法,用于线性回归模型的正则化和特征选择,其基本思想是在普通最小二乘损失函数中加入L1正则化项,从而控制模型复杂度。LASSO的目的是最小化损失函数,其数学公式如下:

$$J(\beta) = \sum_{i=1}^n (y_i - x_i \beta)^2 + \lambda \sum_{j=1}^p |\beta_j| \quad (1)$$

其中, y_i 是目标变量, x_i 是输入特征, β 是待估计的参数, λ 是正则化参数,用来控制惩罚项的强度。由于其优良的特征选择能力和防止过拟合的特性,LASSO在统计建模和机器学习中广泛使用,此过程通过R软件的glmnet包实现。

SVM-RFE是一种基于支持向量机(Support Vector Machine, SVM)算法的特征选择方法,其主要思想是迭代训练SVM模型,并逐步移除最不重要的特征,以选择最佳特征子集。SVM-RFE的分析通过R软件的kernlab包和caret包实现。

1.5 诊断效能

使用受试者操作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线评估特征基因的诊断价值,曲线下面积(Area Under the Curve, AUC)大于0.5表示具有诊断效能。

1.6 预后分析

提取GSE84437数据集的临床和表达数据,利用survival包和survminer包分析SH3GL2对胃癌患者预后的影响。GEPIA和KM-plotter数据库是在线工具,可分析基因对肿瘤预后的影响。本研究利用这

些数据库进一步验证 SH3GL2 与胃癌预后的关系。

1.7 免疫细胞浸润分析

CIBERSORT 算法用于解析复杂组织中各个免疫细胞的相对比例, 主要应用于高通量基因表达数据的分析, 可以在复杂的生物样本中分离和定量不同免疫细胞类型, 适用于多种肿瘤和疾病的研究, 能帮助研究者更好地理解免疫微环境, 该过程通过 R 软件实现。TISIDB 数据库是一个在线的综合数据库, 可用于分析基因表达、预后和免疫细胞浸润情况, 本研究利用该数据分析 SH3GL2 与胃癌中不同免疫检查点之间的相关性以及 SH3GL2 与胃癌 TNM 分期的关系。TIMER 数据库是一个专用于免疫相关分析的在线数据库, 本研究利用该数据库重点分析 SH3GL2 与免疫检查点之间的关系。

1.8 统计学分析

利用 R (版本 4.3.1) 软件进行统计学分析, $P<0.05$

认为结果具有统计学意义。ROC 曲线评价 12 个特征基因在 STAD 中的诊断价值, $AUC>0.5$ 、 $P<0.05$ 表示具有统计学意义。利用 R 软件和 Graphpad Prism 8 对数据进行可视化。

2 结果

2.1 功能富集分析

为探索与曲妥珠单抗耐药相关基因的功能富集和通路, 使用 GSE77346 的注释表达矩阵, 并通过 DAVID 数据库对 802 个基因进行 GO 和 KEGG 分析, 结果通过在线工具进行可视化(图 1)。GO 富集分析显示: 在生物学过程方面, 耐药与敏感相关基因主要富集在 RNA 聚合酶 II 的正负调控、信号传导、细胞黏附、细胞分化和细胞迁移等方面; 在细胞成分方面, 主要富集于质膜、细胞外基质 (Extracellular Matrix, ECM)、胞液、核染色质和高尔基体; 在分子功能方

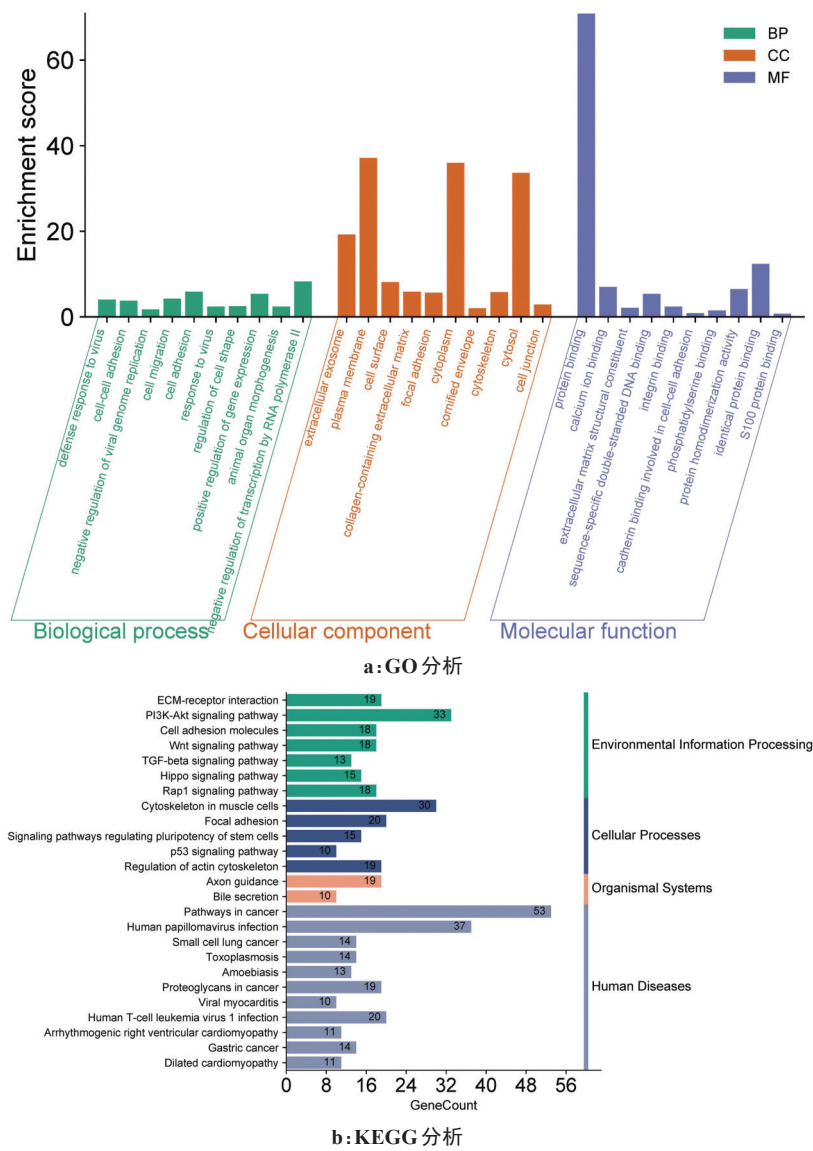


图 1 耐药与敏感相关基因的功能富集分析

Figure 1 Functional enrichment analysis of genes related to drug resistance and sensitivity

面,这些基因主要与蛋白质结合、DNA 结合转录因子活性、RNA 聚合酶 II 特异性、钙离子结合、序列特异性双链 DNA 结合和蛋白激酶结合有关。KEGG 分析表明,耐药和敏感相关基因与多种信号通路相关,包括 ECM 受体相互作用、PI3K-Akt 通路、细胞黏附和 Wnt 信号通路,同时还与小细胞肺癌和胃癌等疾病有关。

2.2 DEGs

对原始数据集进行预处理后,从 TCGA-STAD 数据集中识别出 4 533 个 DEGs,从 GSE65801 和

GSE54129 合并组中识别出 919 个 DEGs,从 GSE77346 数据集中识别出 824 个与曲妥珠单抗耐药组和敏感组相关的 DEGs。使用 Venn 图工具确定 15 个共同的 DEGs(图 2a)。火山图显示 GSE65801 和 GSE54129 合并组中这 15 个共同基因的差异表达情况,其中,基因 MMP7、COCH、VCAN、SERPINA3、SYNM、KLK6、STC2、KRT23、PPP1R1B、CDH3、WNT11、PMEPA1 和 BCAT1 在胃癌中上调,SH3GL2 和 ALDH3A1 在胃癌中下调(图 2b)。

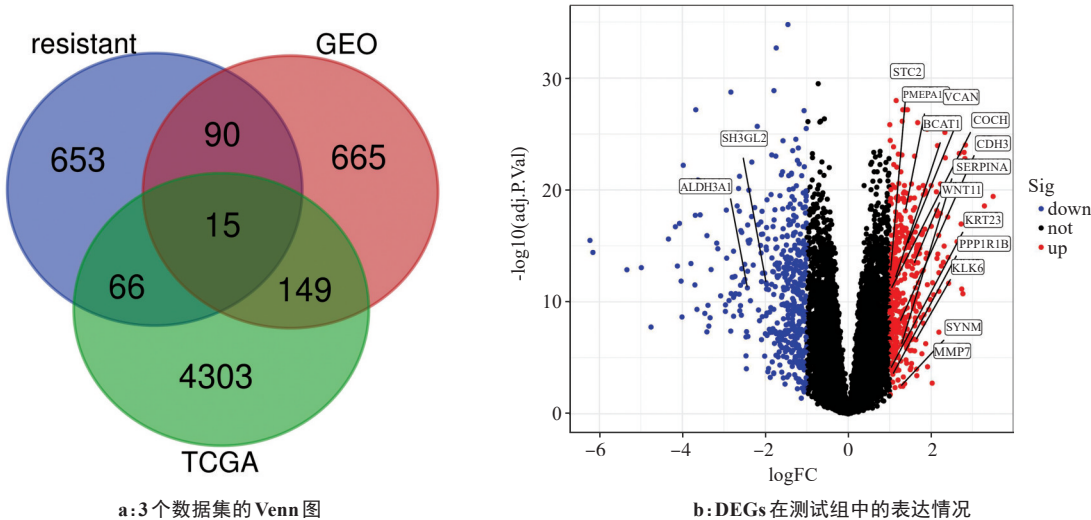


图 2 DEG 的获取
Figure 2 Acquisition of DEG

2.3 特征基因的筛选

基于上述研究得到的 15 个基因,利用 LASSO 回归和 SVM-RFE 进一步筛选。LASSO 回归在选择 lambda 最小值时,筛选出 12 个特征基因(图 3a),SVM-RFE 则筛选出 14 个特征基因(图 3b)。通过 Venn 图工具取交集,得到 12 个与胃癌诊断相关的生物标志物(MMP7、COCH、VCAN、SH3GL2、SYNM、

KLK6、STC2、PPP1R1B、CDH3、WNT11、PMEPA1 和 BCAT1)(图 3c)。在测试组中分析这 12 个基因的表达情况,并绘制箱线图(图 4);在验证组中也进行分析(表 1);使用 ROC 曲线评估这些特征基因的诊断效能。在测试组中,MMP7、COCH、VCAN、SH3GL2、SYNM、KLK6、STC2、PPP1R1B、CDH3、WNT11、PMEPA1、BCAT1 的 AUC 值分别为 0.694、0.854、

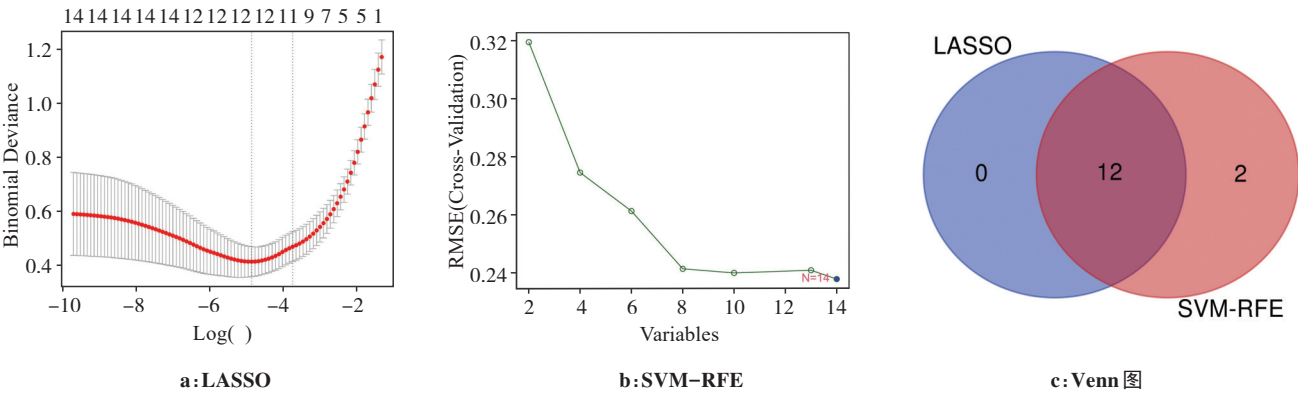


图 3 获取特征基因
Figure 3 Acquired feature genes

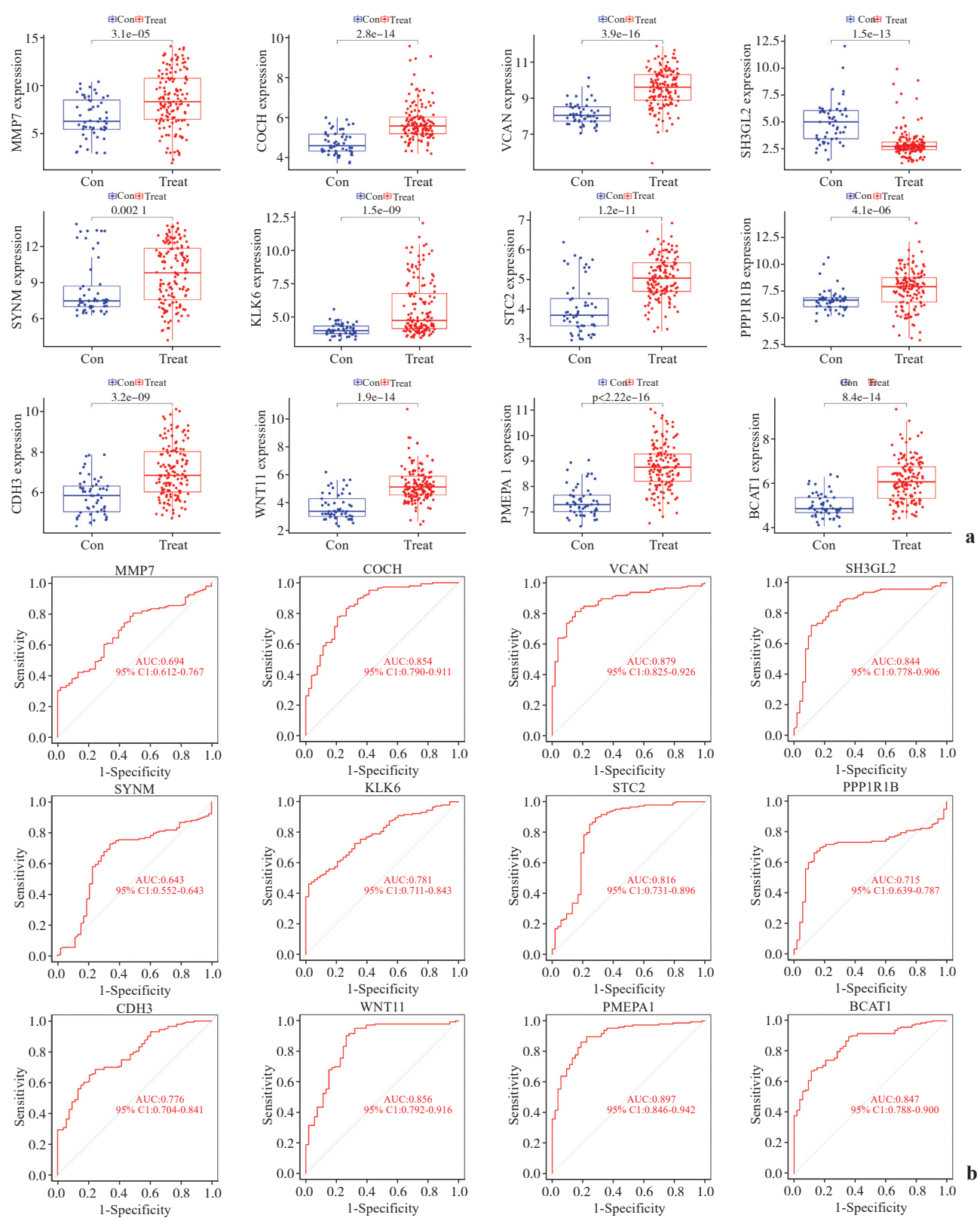


图4 特征基因正在测试组中的诊断效能

Figure 4 Diagnostic efficacies of feature genes in test group

a:特征基因在测试组中差异表达的箱线图;b:特征基因在测试组中的ROC曲线

0.879、0.844、0.643、0.781、0.816、0.715、0.776、0.856、0.897、0.847;在验证组中,这些基因的AUC值分别为0.832、0.778、0.882、0.880、0.687、0.783、0.867、0.739、0.867、0.606、0.925、0.815。研究发现SH3GL2在测试

组和验证组中均低表达,并且具有良好的诊断效能(0.844和0.880)。

2.4 SH3GL2在胃癌中的预后价值

基于TIMER数据库的分析表明SH3GL2在胃癌

表1 特征基因在TCGA数据集的表达情况
Table 1 Analysis of feature gene expression in the TCGA dataset

基因	logFC	P值	调整后P值
MMP7	4.115 92	3.87×10^{-11}	7.73×10^{-11}
COCH	2.744 69	3.29×10^{-8}	4.39×10^{-8}
VCAN	2.439 55	3.06×10^{-14}	1.57×10^{-13}
SH3GL2	-2.123 87	3.93×10^{-14}	1.57×10^{-13}
SYNM	-2.145 80	2.04×10^{-4}	2.23×10^{-4}
KLK6	2.047 61	1.80×10^{-8}	2.70×10^{-8}
STC2	2.209 12	2.70×10^{-13}	6.68×10^{-13}
PPP1R1B	2.868 14	1.88×10^{-6}	2.25×10^{-6}
CDH3	2.284 05	2.78×10^{-13}	6.68×10^{-13}
WNT11	2.946 81	3.52×10^{-2}	3.52×10^{-2}
PMEPA1	2.815 49	2.83×10^{-17}	3.39×10^{-16}
BCAT1	2.294 30	3.38×10^{-10}	5.80×10^{-10}

中低表达(图 5a),这一结果与前文研究结果一致。分析GSE84437数据集发现,SH3GL2的高表达与胃癌较差的预后相关($P=0.034$),表明SH3GL2高表达是胃癌预后的风险因素(图 5b)。KM-plotter数据库的分析表明,SH3GL2高表达与胃癌更差的总生存期相关(图 5c)。在GEPIA 数据库中,SH3GL2的高表达与胃癌较差的总生存期和无病生存期相关(图 5d,e)。此外,SH3GL2的高表达与较差的TNM分期相关(图 5f)。这些结果表明,SH3GL2在胃癌中低表达,且高表达与胃癌更差的预后相关。

2.5 免疫浸润分析

为了更好地理解 SH3GL2在表达和预后方面的相悖结果,本研究基于测试组数据进一步分析 SH3GL2

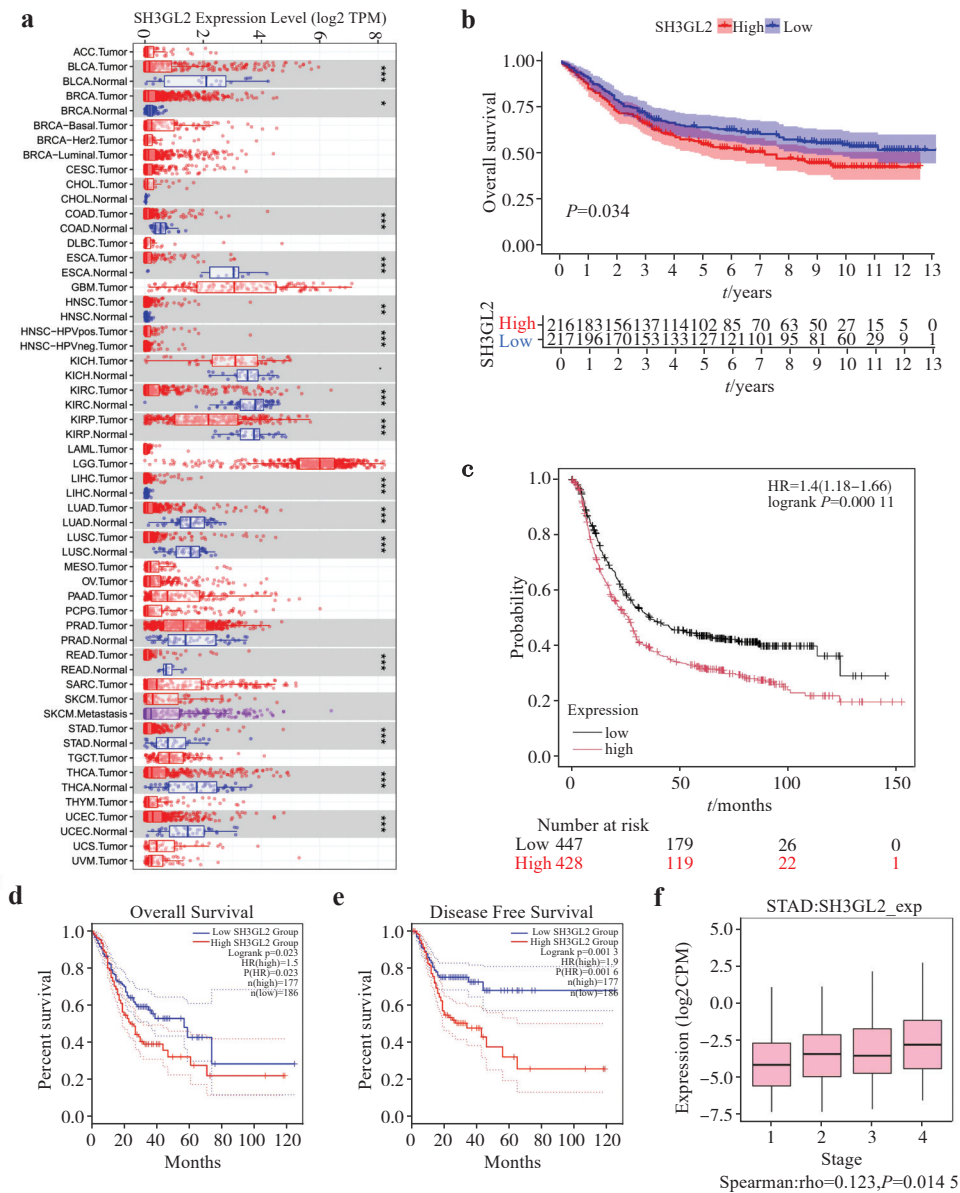


图5 SH3GL2与胃癌预后的关系

Figure 5 Relationship between SH3GL2 and the prognosis of gastric cancer

a; SH3GL2在泛癌中的表达; b; GSE84437数据集中SH3GL2对预后的影响; c: 基于KM-plotter数据库发现SH3GL2的高表达与与胃癌更差的总生存期相关 d; GEPIA数据库中SH3GL2与OS的关系; e; DFS; f: TISIDB数据库中SH3GL2与TNM分期的关系

与肿瘤免疫微环境的关系。首先,评估不同组织中免疫细胞的分布情况(图 6a);然后,分析 SH3GL2 与不同免疫细胞的关系。结果显示,SH3GL2 与 M1 型巨噬细胞 ($R=-0.34, P=3\times 10^{-6}$)、活化的 NK 细胞 ($R=-0.16, P=0.03$)、活化的 CD4+ 记忆 T 细胞 ($R=-0.36, P=8.1\times 10^{-7}$)、T 细胞滤泡辅助细胞 ($R=-0.15, P=0.045$) 呈负相关,与浆细胞 ($R=0.47, P=1.2\times 10^{-11}$)、未活化的 CD4+ 记忆 T 细胞 ($R=0.59, P=2.2\times 10^{-16}$)、未活化的 NK 细胞 ($R=0.16, P=0.027$) 呈正相关(图

6b~h)。选择感兴趣的免疫细胞,下载 TISIDB 数据,并通过 GraphPad Prime 进行可视化,研究发现 SH3GL2 与活化的 CD8+T 细胞和活化的 DC 细胞呈负相关(图 6i,j)。最后,进一步研究与免疫检查点相关的基因,结果发现 SH3GL2 与 TGFB1、VTCN1 等免疫抑制因子呈正相关,与 CD70、CD80 等免疫刺激因子呈负相关(图 6k~n)。这些结果表明,SH3GL2 高表达与胃癌的抗肿瘤免疫呈负相关,这在一定程度上解释了 SH3GL2 与胃癌较差预后相关的潜在机制。

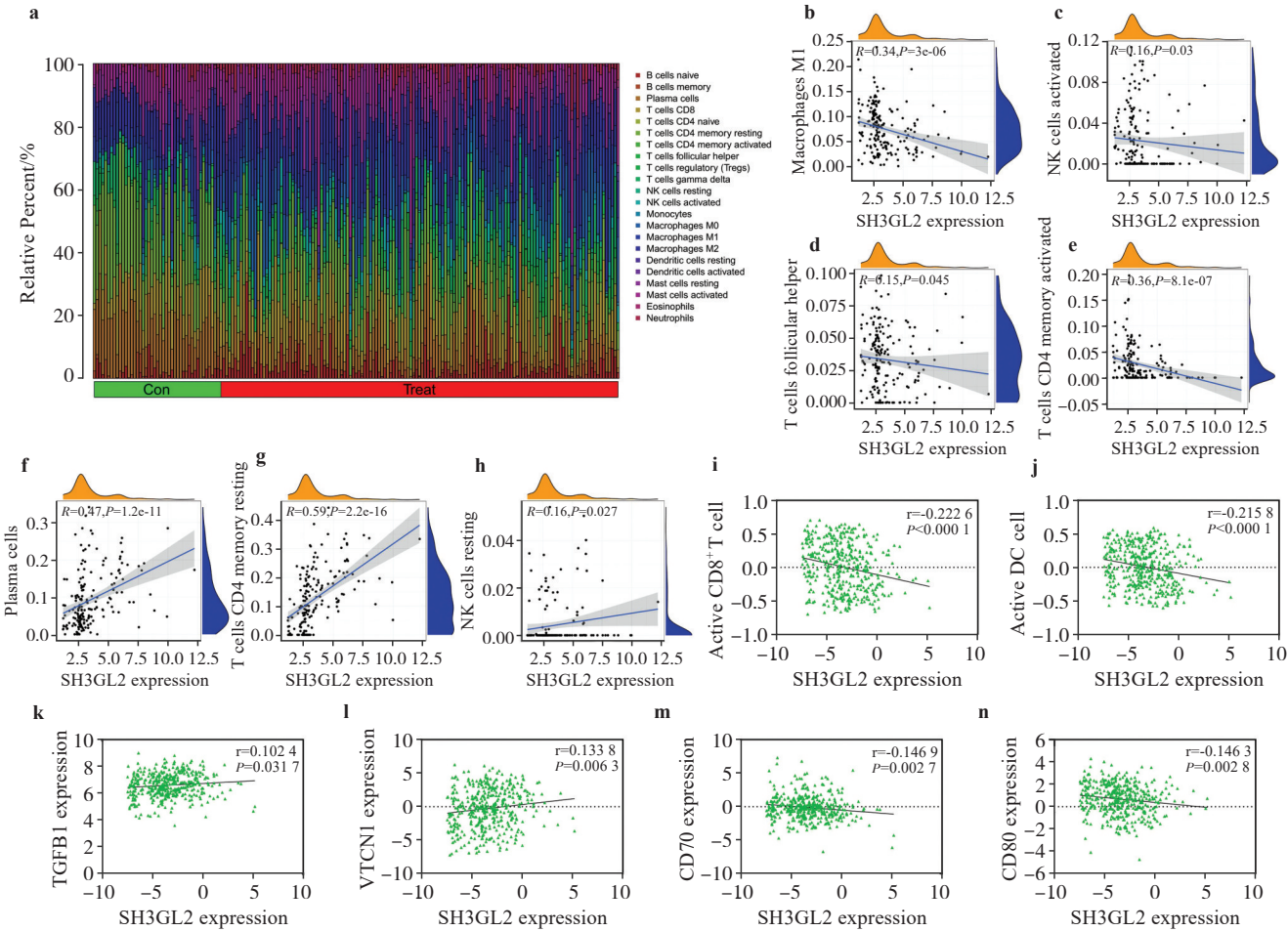


图6 SH3GL2与免疫微环境的关系

Figure 6 Relationship between SH3GL2 and immune microenvironment

a: 胃癌不同组织中免疫细胞的分布;b:SH3GL2与M1型巨噬细胞负相关;c:活化的NK细胞;d:活化的CD4+记忆T细胞;e:T细胞滤泡辅助细胞;f:浆细胞;g:静息状态的CD4+记忆T细胞;h:静息状态的NK细胞;i:SH3GL2与活化的CD8+T细胞正相关;j:活化的DC细胞;k:SH3GL2与TGFB1正相关;l:VTCN1;m:CD70;n:CD80

3 讨论

癌症治疗中的药物耐药性由多种机制共同作用^[4]。曲妥珠单抗是一种关键的靶向抗癌药物,已被批准用于HER2过表达的胃癌患者。然而,许多HER2过表达患者在初次或二次治疗时并未对曲妥珠单抗产生有效应答^[15]。因此,理解潜在的耐药机制

并寻找应对策略,对于推动有效治疗方案的制定至关重要。

本研究通过分析GSE77346数据集,确定在曲妥珠单抗耐药组和敏感组中存在表达差异的824个DEGs。利用DAVID数据库对这些DEGs进行GO和KEGG分析,结果发现这些基因主要参与细胞黏附、RNA聚合酶II的正负调控、ECM受体相互作用、

PI3K/AKT通路和Wnt信号通路等过程。先前的研究表明,黏附分子与胃癌、结直肠癌和乳腺癌的发生及侵袭相关^[16-19]。此外,细胞黏附作用也可能涉及多种癌症治疗中的耐药机制^[20-22]。ECM是组织中的非细胞成分,由多种糖蛋白(如胶原蛋白、层粘连蛋白和纤维连接蛋白)组成,且多种细胞受体(如整合素和钙黏蛋白)直接与ECM成分相互作用^[23]。ECM通过与细胞表面受体相互作用,调节细胞行为,并在细胞间交流、增殖、粘附和迁移中发挥重要作用^[24]。有研究发现,对5-FU和/或奥沙利铂化疗未产生反应的患者,ECM基因的TGF- β 相关上调现象更为明显^[25],表明化疗诱导的TGF- β 1/SMAD3/ECM相关基因通路的激活,可能是胃癌药物耐药性的潜在生物标志物。PI3K/AKT通路在调节胃癌对奥沙利铂和顺铂的耐药机制中也发挥着重要的作用^[26-27]。有研究使用胃癌耐药细胞系,探讨曲妥珠单抗与糖酵解抑制剂联合对细胞活性、凋亡和代谢的影响,结果发现,在曲妥珠单抗耐药细胞系中,MACC1显著上调^[28]。MACC1的下调可以逆转耐药性,而MACC1的过表达则促进了胃癌细胞的耐药性,并激活了PI3K/AKT信号通路。MACC1通过PI3K/AKT信号通路增强胃癌细胞对曲妥珠单抗的耐药性。Wnt信号通路在多种癌症的侵袭转移、免疫治疗和耐药过程中发挥重要作用。Gelsolin样肌动蛋白封端蛋白(CAPG)是丝状蛋白超级家族的成员,能以钙离子和多磷脂酰肌醇依赖的方式封闭和阻止丝状蛋白的生长。体内外实验表明,CAPG通过参与Wnt/ β -catenin信号通路,影响胃癌的增殖、迁移、侵袭和转移^[29]。有研究建立了耐曲妥珠单抗的NCI-N87R细胞系,该细胞系源自人类胃癌细胞系NCI-N87^[30]。NCI-N87R表现出干性和上皮-间质转化样表型,同时上皮标志物E-钙黏蛋白水平降低,而Wnt信号通路活性增强。当胃癌细胞在Wnt3a条件培养基中培养时,Wnt信号通路活性和对曲妥珠单抗的耐药性增加。在Wnt3a缺失培养基中培养的胃癌患者来源的类器官,相比在完全培养基中培养的更易受到曲妥珠单抗剂量依赖性细胞活力抑制的影响,这表明曲妥珠单抗耐药的胃癌细胞表现出上皮-间质转化样表型,并且Wnt/ β -连接蛋白信号通路促进了曲妥珠单抗的耐药性。以上结果表明,曲妥珠单抗耐药的分子机制与多个关键信号通路相关。

通过TCGA数据和GEO数据的研究,初步筛选出15个诊断胃癌的生物标志物。随后,利用LASSO回归和SVM-RFE进一步筛选出12个特征基因,分别为MMP7、COCH、VCAN、SH3GL2、SYNM、KLK6、STC2、PPP1R1B、CDH3、WNT11、PMEPA1和

BCAT1。ROC曲线显示这些基因在胃癌诊断中效果良好。随后,从这12个特征基因中选择在GEO数据集和TCGA数据集中表达均下调的SH3GL2进行进一步研究。综合多个数据库的结果显示,SH3GL2的高表达与胃癌预后较差相关。后续研究探讨了SH3GL2与胃癌免疫微环境的关系,结果发现SH3GL2的表达与活化的CD8⁺T细胞、活化的DC细胞、活化的NK细胞和M1型巨噬细胞呈负相关。先前的研究已经报道CD8⁺T细胞^[31-32]、DC细胞、NK细胞和M1型巨噬细胞在抗肿瘤免疫中的作用^[33-35]。这些研究结果表明,SH3GL2可能通过调控免疫细胞浸润来抑制抗肿瘤免疫反应。此外,本研究还显示SH3GL2与TGFB1、VTCN1呈负相关,与CD70、CD80呈正相关。有研究指出,TGFB1激活后能促进胃癌的侵袭和转移,而抑制TGFB1可以抑制胃癌生长^[36-37]。CD80可刺激激活T细胞,在自身和体液免疫中发挥重要作用,并在癌症免疫治疗中起作用^[38-39]。基于上述的结果,可认为不同的调控机制在特定环境中对细胞过程的调节可能导致了SH3GL2在表达和预后方面的相悖结果。

本研究也存在一定的不足。首先,研究基于在线数据库的数据进行分析,虽然结合了多个数据集,但仍然缺乏相应的验证。其次,SH3GL2在表达和预后方面相悖的结论未进行验证,缺乏有力的证据论证这一观点。最后,仅初步探讨了胃癌耐药可能的机制,未进行更深入的研究。

4 结论

本研究筛选出12个用于胃癌诊断的生物标志物,结果表明SH3GL2的高表达可能抑制胃癌的抗肿瘤免疫,并与胃癌较差的预后相关。本研究为胃癌曲妥珠单抗治疗耐药机制提供新的见解,为改善HER2耐药患者的生存期提供了理论研究。

【参考文献】

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Zhang Y, Cao J, Yuan Z, et al. Construction and validation of prognostic signatures related to mitochondria and macrophage polarization in gastric cancer[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1433874.
- [3] Chong XY, Madeti Y, Cai JY, et al. Recent developments in immunotherapy for gastrointestinal tract cancers[J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1): 65.
- [4] Xing XF, Guo JP, Ding GY, et al. Analysis of PD1, PDL1, PDL2 expression and T cells infiltration in 1014 gastric cancer patients[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(3): e1356144.
- [5] Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes[J]. Nat Med, 2015, 21(5): 449-456.

- [6] Lamarca A, Macarulla T. Facts and hopes in the systemic therapy of biliary tract carcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(17): 3688-3696.
- [7] Siddiqui MR, Railkar R, Sanford T, et al. Targeting epidermal growth factor receptor (EGFR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expressing bladder cancer using combination photoimmunotherapy (PIT)[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2084.
- [8] Lu XX, Gou ZC, Chen H, et al. Gene panel predicts neoadjuvant chemoimmunotherapy response and benefit from immunotherapy in HER2-negative breast cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(8): e009587.
- [9] Jones L, Cunningham D, Starling N. HER-2 directed therapies across gastrointestinal tract cancers-a new frontier[J]. *Cancer Treat Rev*, 2024, 129: 102789.
- [10] Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(1): 39-51.
- [11] Porth I, Hirsch D, Ceribas Y, et al. Comprehensive biomarker analysis of long-term response to trastuzumab in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 183: 119-130.
- [12] Wang Y, Zhao CH, Chang LP, et al. Circulating tumor DNA analyses predict progressive disease and indicate trastuzumab-resistant mechanism in advanced gastric cancer[J]. *EBioMedicine*, 2019, 43: 261-269.
- [13] Merz V, Zecchetto C, Simionato F, et al. A phase II trial of the FGFR inhibitor pemigatinib in patients with metastatic esophageal-gastric junction/gastric cancer trastuzumab resistant: the FiGhTeR trial[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920937889.
- [14] Nussinov R, Tsai CJ, Jang H. Anticancer drug resistance: an update and perspective[J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 59: 100796.
- [15] Yoon J, Oh DY. HER2-targeted therapies beyond breast cancer-an update[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(9): 675-700.
- [16] Xing SH, Yang HM, Chen XJ, et al. Discovery of pyrimidine-2,4-diamine analogues as efficiency anticancer drug by targeting GTSE1[J]. *Bioorg Chem*, 2024, 151: 107700.
- [17] Agarwal S, Parija M, Naik S, et al. Dysregulated gene subnetworks in breast invasive carcinoma reveal novel tumor suppressor genes [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 15691.
- [18] Chien CW, Lin SC, Lai YY, et al. Regulation of CD151 by hypoxia controls cell adhesion and metastasis in colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(24): 8043-8051.
- [19] Chen CB, Chen XT, Hu YB, et al. Utilizing machine learning to integrate single-cell and bulk RNA sequencing data for constructing and validating a novel cell adhesion molecules related prognostic model in gastric cancer[J]. *Comput Biol Med*, 2024, 180: 108998.
- [20] Lee G, Wong C, Cho A, et al. E-cadherin induces serine synthesis to support progression and metastasis of breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(17): 2820-2835.
- [21] Leech AO, Vellanki SH, Rutherford EJ, et al. Cleavage of the extracellular domain of junctional adhesion molecule-A is associated with resistance to anti-HER2 therapies in breast cancer settings[J]. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1): 140.
- [22] Zeng JL, Yang LH, Zeng LK, et al. Visualizing cancer resistance via nano-quenching and recovery detector of CD44[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 452.
- [23] Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, et al. Extracellular matrix structure[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 97: 4-27.
- [24] Lange T, Samatov TR, Tonevitsky AG, et al. Importance of altered glycoprotein-bound N- and O-glycans for epithelial-to-mesenchymal transition and adhesion of cancer cells[J]. *Carbohydr Res*, 2014, 389: 39-45.
- [25] Nakamura A, Mashima T, Lee J, et al. Intratumor transforming growth factor- β signaling with extracellular matrix-related gene regulation marks chemotherapy-resistant gastric cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 721: 150108.
- [26] Ren J, Hu ZQ, Niu GM, et al. Annexin A1 induces oxaliplatin resistance of gastric cancer through autophagy by targeting PI3K/AKT/mTOR[J]. *FASEB J*, 2023, 37(3): e22790.
- [27] Wu Q, Ma JL, Wei J, et al. FOXD1-AS1 regulates FOXD1 translation and promotes gastric cancer progression and chemoresistance by activating the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(1): 299-316.
- [28] Liu J, Pan CQ, Guo LH, et al. A new mechanism of trastuzumab resistance in gastric cancer: MACC1 promotes the Warburg effect via activation of the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 76.
- [29] Long Y, Wu JQ, Shen Y, et al. CAPG is a novel biomarker for early gastric cancer and is involved in the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 15.
- [30] Kim Y, Bae YJ, Kim JH, et al. Wnt/ β -catenin pathway is a key signaling pathway to trastuzumab resistance in gastric cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 922.
- [31] Qiao W, Hu CG, Ma JY, et al. Low-dose metronomic chemotherapy triggers oxidized mtDNA sensing inside tumor cells to potentiate CD8⁺ T anti-tumor immunity[J]. *Cancer Lett*, 2023, 573: 216370.
- [32] Guo YX, Ke SY, Xie F, et al. SIGLEC10⁺ macrophages drive gastric cancer progression by suppressing CD8⁺ T cell function[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(10): 3229-3242.
- [33] Yu H, Mei Y, Dong Y, et al. CCR9-CCL25 mediated plasmacytoid dendritic cell homing and contributed the immunosuppressive microenvironment in gastric cancer[J]. *Transl Oncol*, 2023, 33: 101682.
- [34] Tang XL, Gao L, Jiang XZ, et al. Single-cell profiling reveals altered immune landscape and impaired NK cell function in gastric cancer liver metastasis[J]. *Oncogene*, 2024, 43(35): 2635-2646.
- [35] Nie KC, Zheng ZH, Wen Y, et al. A novel ceRNA axis involves in regulating immune infiltrates and macrophage polarization in gastric cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 87: 106845.
- [36] Huang DL, Zhang K, Zheng WY, et al. Long noncoding RNA SGO1-AS1 inactivates TGF β signaling by facilitating TGF β 1/2 mRNA decay and inhibits gastric carcinoma metastasis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 342.
- [37] Zhou Y, Zhang QL, Liao BL, et al. circ_0006089 promotes gastric cancer growth, metastasis, glycolysis, and angiogenesis by regulating miR-361-3p/TGF β 1[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(6): 2044-2055.
- [38] Sugiura D, Okazaki IM, Maeda TK, et al. PD-1 agonism by anti-CD80 inhibits T cell activation and alleviates autoimmunity[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(3): 399-410.
- [39] Bracey NA, Maltzman JS. Separation anxiety: splitting PD-L1 from CD80 suppresses autoimmunity[J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(70): eabq1728.

(编辑:谭斯允)