

5.The HER4-YAP1 axis promotes trastuzumab resistance in HER2-positive gastric cancer by inducing epithelial and mesenchymal transition

期刊年卷: **Oncogene. 2018 May;37(22):3022-3038.**

doi: **10.1038/s41388-018-0204-5.**

IF: 2018 = 6.634

作者列表

Jiaolong Shi, Fengping Li, Xingxing Yao, Tingyu Mou, Zhijun Xu, Zheng Han, Siyu Chen, Wende Li, Jiang Yu, Xiaolong Qi, Hao Liu, and Guoxin Li

文章简介

曲妥珠单抗是唯一被批准作为 HER2 阳性转移性胃癌的一线治疗的靶标, 但普遍存在的耐药性降低了其治疗益处。在本研究中, 我们发现 HER4, 磷酸化 HER4 (p-HER4) 和间充质标记物 Vimentin 在曲妥珠单抗耐药细胞 (MKN45TR 和 NCI-N87TR) 中增加, 而曲妥珠单抗耐药细胞系和动物模型中的上皮标志物表达减少。另外, 沉默 HER4 阻止了上皮 - 间充质转变并导致体外和体内增殖和迁移减少。当 HER4 被击倒时, YAP1 (HER4 的重要下游相互作用靶标) 的表达降低。有趣的是, NRG1 的刺激可能会影响抑制作用并挽救细胞存活; 然而, 转染 siYAP1 致敏的曲妥珠单抗治疗细胞。对患者来源的异种移植模型 (PDX) 小鼠中的蛋白质的表达分析显示, 与没有曲妥珠单抗抗性的小鼠相比, 在曲妥珠单抗抗性小鼠中 HER4, p-HER4, YAP1 和波形蛋白明显上调。然而, HER2 和 E-钙粘蛋白随着曲妥珠单抗的连续治疗而下调。这些发现阐明了 HER4-YAP1 轴通过诱导 EMT 对 HER2 阳性胃癌细胞对曲妥珠单抗耐药的中心作用。因此, 调节 HER4-YAP1 轴可能是 HER2 阳性胃癌患者临床干预的有前景的策略。