

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.094

· 综述 ·

微小染色体维持蛋白 6 在消化系统恶性肿瘤中的研究进展

彭书奇^{1,2}, 李恩丞^{1,2}, 周大智^{1,2}, 李国东^{1,2}

1. 哈尔滨医科大学附属第四医院普外科, 黑龙江 哈尔滨 150001; 2. 哈尔滨医科大学附属第四医院普外科生物样本库, 黑龙江 哈尔滨 150001

通信作者: 李国东, E-mail: liguodong@ems.hrbmu.edu.cn

摘要: 微小染色体维持蛋白 (minichromosome maintenance protein, MCM) 家族是一组负责真核生物 DNA 合成的蛋白质。MCM6 作为家族成员之一, 具有调节细胞周期和促进 DNA 复制等功能, 在维持基因组正常复制中扮演着关键的角色。在消化系统恶性肿瘤中, MCM6 的表达水平异常增高, 且与部分疾病的不良预后密切相关。其作为肿瘤诊疗的生物标志物具有极大的潜力。因此, 深入探讨 MCM6 在消化系统恶性肿瘤中的作用和功能对其诊断和治疗具有重要意义。本文总结 MCM6 在消化系统恶性肿瘤中的最新研究结果, 并归纳 MCM6 在此类肿瘤中的作用机制。

关键词: 消化系统恶性肿瘤; 微小染色体维持蛋白 6; DNA 复制

消化系统恶性肿瘤是临床上常见的疾病, 由于其早期症状不明显和难以明确诊断, 使许多患者失去最佳治疗时间。根据中国 2016 年癌症统计数据显示, 常见的消化系统恶性肿瘤如结直肠癌、胃癌和肝癌的发病例数居所有癌症的第 2、3 和 4 位^[1]。微小染色体维持蛋白 (minichromosome maintenance protein, MCM) 家族是真核生物体内的复制调控因子^[2]。MCM6 作为 MCM 家族成员之一, 具有维持细胞周期和调节 DNA 复制等重要功能。MCM6 的突变或过表达能够从各种途径影响消化系统恶性肿瘤的发生和发展, 同时也是一种潜在的肿瘤诊断标志物。因此, 加深对 MCM6 的认识有助于消化系统恶性肿瘤的诊断和治疗。本文对 MCM6 在消化系统恶性肿瘤中的研究进展进行综述。

1 MCM 家族的结构和生理功能

1.1 MCM 家族的结构

MCM 蛋白在真核生物基因组复制中起作用的共有 10 种。由于 MCM1 和 MCM10 与 MCM 家族成员的结构无相似性, 故 MCM 家族只包括 8 个成员, 分别为 MCM2、MCM3、MCM4、MCM5、MCM6、MCM7、MCM8 和 MCM9。但最近有研究发现, MCM1 和 MCM10 在真核生物中广泛存在, 且功能

也与 DNA 的复制密切相关^[3]。MCM 家族各基因并未聚集在基因组上, MCM2、MCM3、MCM4、MCM5、MCM6、MCM7、MCM8 和 MCM9 基因分别位于 3q21、6q12、8q12、22q13.1、2q14-q21、7q21、20p12.3 和 20p12.3 等位点上^[4-5]。MCM 家族成员均由 776~1 017 个氨基酸组成, 虽然各成员分子大小各不相同, 但都拥有 1 个由 200 多个氨基酸残基组成的 DNA 依赖性 ATP 酶基序的核心结构域。该结构域称为 MCM 盒 (MCM box)。MCM 盒包括 2 个 ATP 酶共识模体: Walker A 模体 (Walker A motif) 和 Walker B 模体 (Walker B motif)。部分 MCM 成员的结构略有特殊, 如 MCM2、MCM4、MCM6 和 MCM7 的 Walker B 模体之后有 1 个约由 70 个氨基酸残基组成的精氨酸指 (arginine finger)^[2]。MCM 家族在结构上高度同源, 相互之间可以组成不同的复合物, 如 MCM8-MCM9 二聚体、MCM3-MCM5 二聚体、MCM4-MCM6-MCM7 三聚体、MCM2-MCM4-MCM6-MCM7 四聚体和 MCM2-7 六聚体等^[6]。

1.2 MCM 家族的生理功能

DNA 复制是一个严格精确调控的过程。MCM 在 DNA 复制起始过程中保证基因组的精确复制。MCM 主要以复合体的形式发挥生理作用, 其中

MCM2-7 复合体是参与 DNA 合成的核蛋白,以细胞周期特异性的方式与染色质结合,在具有解旋酶活性的增殖细胞中含量较高。MCM2-7 复合体是 AAA+ATPase,有助于 DNA 复制所需的前复制复合体 (pre-replicative complex, pre-RC) 的形成^[7]。在 MCM2-7 复合体中,不同的亚基以头对头的方式形成六角体,2 个不同亚基之间的相互作用仅发生 2 次^[8]。两项研究表明,降低 MCM2-7 复合体在 S 期的含量会迅速减少 DNA 的合成^[7-9]。在 DNA 损伤同源修复过程中,MCM8-MCM9 二聚体同样发挥着解旋酶功能,可以协助 radiation sensitive 51 (RAD51) 重组酶有效地装载到受损 DNA 链末端上,促进 DNA 损伤的同源修复^[10]。研究发现,在 MCM 蛋白的不同组合产生的几种稳定的复合体中,仅有 MCM4-MCM6-MCM7 三聚体具有依赖 DNA 的单链 ATPase、依赖 ATP 的单链 DNA 结合和 DNA 解旋酶活性。而功能强大的 MCM2-7 六聚体需在细胞分裂周期蛋白 45 (cell division cycle protein 45, Cdc45)、细胞周期依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 和 cell division cycle 7 (CDC7)-Dbf4 依赖性激酶的协同作用下方能激活其 DNA 解旋酶活性^[11]。有研究表明,MCM3-MCM5 二聚体主要是参与调节 MCM4-MCM6-MCM7 三聚体的活性,二者的相互作用会导致 MCM4-MCM6-MCM7 三聚体的解体 and DNA 解旋酶活性的丧失^[12]。

2 MCM6 在消化系统恶性肿瘤中的研究进展

消化系统恶性肿瘤发病率居高不下,尽管检查设备、手术技术和放化疗手段在近年来得到飞速发展,但消化系统恶性肿瘤患者的预后及生存质量仍较差,因此寻找新的诊断标志物和治疗靶点刻不容缓。MCM6 基因也称 *p105Mcm* 或 *Mis5*。其在 DNA 复制前主要与 MCM 家族中其他成员高度有序组装形成 MCM2-7 环状异六聚体 (MCM2-MCM6-MCM4-MCM7-MCM3-MCM5),从而发挥生理功能。MCM6 在正常组织和癌旁组织中很少表达,但在胃癌、肝癌、结直肠癌和胰腺癌等消化系统恶性肿瘤中高表达,发挥着致癌基因的作用^[13]。

2.1 MCM6 与肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)

HCC 是原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC)

的一种,是常见的恶性肿瘤,也是世界上第二大癌症相关死亡原因^[14]。MCM6 在促进 HCC 发生和发展中的具体作用机制仍未明确。研究者应用实时定量 PCR 检测 HCC 组织、患有肝硬化的肝脏和正常肝脏中 MCM6 的表达情况发现,HCC 中 MCM6 表达高于患有肝硬化的肝脏和正常肝脏^[15-16]。MCM6 有望成为 HCC 的特异性诊断生物标志物。使用免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 发现,MCM6 蛋白主要分布在肝细胞核内,部分分布在细胞质中^[15]。MCM6 mRNA 表达与 HCC 患者的病理分级和 TNM 分期呈正相关,与生存时间呈负相关。应用癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 和基因表达综合 (Gene Expression Omnibus, GEO) 数据库对 HCC 患者的差异表达基因进行生存分析发现,MCM6 高表达的患者总生存 (overall survival, OS) 率和无瘤生存 (disease-free survival, DFS) 率低于 MCM6 低表达患者^[17]。体外实验表明,MCM6 在 HCC 的高转移潜能细胞株 (HCCLM3 和 SMMC7721) 中的表达高于低转移潜能细胞株 PLC/PRF5 和 HepG2^[18]。利用细胞增殖与毒性检测实验法 (cell counting kit-8, CCK-8)、克隆形成和细胞增殖试验发现,敲除 MCM6 抑制 SMMC7721 和 HCC-LM3 细胞的增殖。小鼠体内实验也证实,MCM6 能够促进肝癌的体内生长和转移^[18]。因此,MCM6 可能是影响 HCC 患者疾病进展的因素及病情预测的理想生物标志物。基于 TCGA 数据库和 LinkedOmics 绘制所有 HCC 患者的 Pearson 成对相关图发现,MCM6、CDC20 和增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的 mRNA 表达水平与 G₂ 和 S 期表达 -1 (G₂ and S-phase expressed 1, GTSE1) 的 mRNA 表达均呈正相关,提示三者可能具有协同作用;MCM6、PCNA 和 CDC20 可能与 GTSE1 协同影响 HCC 的细胞周期调控及预后不良^[19]。研究显示,中国南方壮族人群中,HCC 患者 MCM6 表达水平也和病理分级及 TNM 分期呈正相关,和生存呈负相关^[20]。研究进一步发现,MCM6 与 Wee1 G₂ 检查点激酶 (WEE1 G₂ checkpoint kinase, WEE1)、增殖标志物 Ki-67 (marker of proliferation Ki-67, MKI67) 和 tripartite motif containing 28 (TRIM28) 可以相互作用,且与 HCC 的进展相关。因此,MCM6 可与相关蛋白协同作用,进一步影响 HCC 病情进展。MCM6 可通过激活丝裂原活化细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal-

regulated kinase, MEK) / 细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路发挥肿瘤促进剂的作用, 进而调节 HCC 的转移和上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) [18]。通过敲除 HCC 细胞中 *MCM6* 基因发现, HCC 中的 CDK2、CDK4、CyclinA、CyclinB1、CyclinD1 和 CyclinE 的表达下调, 这表明 *MCM6* 的表达下调可以通过抑制细胞周期检查点来延缓细胞周期 S/G₂ 的进展, 从而进一步抑制 HCC 发展 [15]。苯巴比妥一直以来是作为镇静催眠抗惊厥类药物。但实验表明, 苯巴比妥可以通过干扰 *MCM6* 水平来促进啮齿动物非遗传性肝癌的发生 [21], 而用于抗癌治疗的去甲斑蝥素 (norcantharidin) 则可以降低 HCC 中 *MCM6* 表达 [22]。这两项研究表明, 已有药物能够抑制 *MCM6* 表达, 这可能是 HCC 的潜在治疗方案。以上研究提示, *MCM6* 的表达上调会调节 MEK/ERK 等下游信号从而促进 HCC 的发生和发展, 表明 *MCM6* 可能是 HCC 的诊断和预后指标, 同时也是治疗的潜在靶点。

2.2 MCM6 与胰腺癌

胰腺癌是一种高度致命性的恶性肿瘤, 全世界每年死亡 >20 万例 [23]。胰腺癌早期诊断率低、预后差且缺乏有效的诊断策略。有研究基于 TCGA 和 GTEX 数据库获得的 112 例接受胰十二指肠切除术的早期胰腺导管癌患者的 RNA 测序数据集分析发现, *MCM6* 在胰腺癌组织中表达上调 [24]。通过对 140 例胰腺癌患者作生存分析发现, *MCM2*、*MCM4*、*MCM6*、*MCM8* 和 *MCM10* 的表达与 DFS 呈负相关 [25]。上述研究表明, *MCM6* 可能是胰腺癌相关诊断和预后的潜在标志物。

2.3 MCM6 与食管癌

食管癌包括食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 和食管腺癌 (esophageal adenocarcinoma, EAC), 是一种常见的消化道恶性肿瘤。通过应用 Oncomine、基因表达谱互动分析 (Gene Expression Profiling Interactive Analysis, GEPIA) 和 UALCAN 数据库评估 *MCM6* 的表达水平发现, 食管癌组织中 *MCM6* mRNA 水平高于正常组织 [26]。IHC 研究也验证 ESCC 组织中 *MCM6* 表达水平高于正常组织 [26]。此外, 通过采用 CCK-8、流式细胞仪、细胞划痕实验 (Wound Healing) 和 transwell 实验检测 ESCC 的增殖、凋亡、细胞周期、迁移和侵袭情况表明, *MCM6* 与 ESCC 细胞的增殖、迁移和侵袭呈正相关, 与癌细胞的凋

亡呈负相关, 且敲除 *MCM6* 使 ESCC 细胞的细胞周期停滞在 G₂ 期 [26]。有研究在 ESCC 中通过免疫沉淀和质谱方法筛选出 *MCM6* 与 DNA 损伤检查点 1 (mediator of DNA-damage checkpoint 1, MDC1) 存在联系, 并通过谷胱甘肽 S- 转移酶下拉实验证实二者的相互作用 [27]。对博来霉素诱导的 DNA 损伤情况下 MDC1 的病灶形成情况进行分析发现, 敲除 *MCM6* 能够抑制 ESCC 细胞 MDC1 的病灶的形成。综上所述, *MCM6* 的过表达能够促进食管癌的发生和发展, 且 *MCM6* 通过与 MDC1 之间的相互关联影响 DNA 复制。这表明 *MCM6* 有潜力成为食管癌的诊断及预后标志物。

2.4 MCM6 与胃癌

胃癌是全球第四大常见癌症和第二大癌症死亡原因 [28]。近年, 尽管胃癌的治疗策略有所进步, 但患者的远期预后仍然不尽如人意, 因此寻找新的治疗靶点和新的生物标志物对于预测胃癌的发展和预后迫在眉睫。通过 Oncomin 数据库、GEPIA2 和 UALCAN 分析发现, *MCM6* mRNA 在胃癌组织中表达高于正常组织; 人类蛋白质图谱 (Human Protein Atlas) 验证 *MCM6* 在胃癌组织中高表达; UALCAN 网站分析发现 *MCM6* mRNA 在 II 期胃癌中表达最高; *MCM6* 高表达与良好的 OS 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 有关 [29]。这些结果提示 *MCM6* 是提高胃癌生存率和预后准确性的潜在预后标志物。有学者先后通过质谱分析、免疫共沉淀、Western blot 和免疫荧光等实验发现, 细胞周期蛋白依赖性激酶 5 调节亚单位相关蛋白 3 (cyclin dependent kinase 5 regulatory subunit associated protein 3, CDK5RAP3) 与 *MCM6* 相互作用, 并阻止 *MCM6* 进入细胞核 [30]。此外, *MCM6* 的表达降低逆转了 CDK5RAP3 在 HGC-27 和 AGS 细胞中的下调作用, 提示 *MCM6* 可能介导 CDK5RAP3 在胃癌中的抑癌作用 [30]。单因素和多因素分析表明, *MCM6* 与胃癌患者 OS 呈负相关, 且是预后的独立因素 [30]。综上所述, *MCM6* 与胃癌的发生和发展关系密切, 且与预后相关, 可能是胃癌诊断和预后的潜在标志物。

2.5 MCM6 与结直肠癌

结直肠癌是世界范围内最常见的消化道肿瘤之一。从 TCGA 和 CEO 数据库相关研究显示, *MCM6* 是结直肠癌的潜在关键靶基因 [31]。通过免疫共沉淀技术和 GST 下拉实验发现, 结直肠癌细胞中 *MCM6* 与同源重组修复蛋白 RAD51 相互作用,

抑制 MCM6 表达后 RAD51 染色质比例和病灶形成减少^[32]。这表明 RAD51 与 MCM6 之间的相互作用对于结直肠癌细胞中 RAD51 染色质比例、病灶形成和 DNA 损伤修复是必不可少的。通过对 619 例结直肠癌患者样本分析发现, MCM6 表达率高于拓扑异构酶 II α (topoisomerase II α), 且两种增殖标志物之间存在相关性; MCM6 和拓扑异构酶 II α 在结直肠癌中的高表达和不良预后相关^[33]。通过顺式表达数量性状基因座 (expression quantitative trait loci, eQTL) 检测显示, MCM6 表达增加与结直肠癌发病风险相关; 阿司匹林可以通过抑制 MCM6 的表达来降低结直肠癌的发病率^[34]。MCM6 在结直肠癌中的发生和发展中的具体功能尚未有确切结论。其内在机制是今后的研究重点。

3 结 语

MCM6 具有调节 DNA 复制和细胞周期等功能。生物信息学分析、实验和临床研究表明, MCM6 积极参与消化系统恶性肿瘤的发生和发展过程。MCM6 的持续高表达通过破坏基因组的稳定和推动细胞周期的进程来促进消化系统恶性肿瘤的发生和发展。上调和下调研究表明, MCM6 调节细胞周期、增殖、转移和 DNA 复制系统的维持。MCM6 还可以调节 MEK/ERK 等下游信号, 从而促进肿瘤的发生。因此, 异常表达的 MCM6 可能成为消化系统恶性肿瘤的早期诊断和预后的肿瘤生物标志物。另外, 相关药物如阿司匹林、苯巴比妥和去甲斑蝥素能干扰 MCM6 的水平, 从而影响癌症进展。这些研究均提示, MCM6 可能是消化系统恶性肿瘤的潜在诊断和治疗靶点。目前的研究虽然表明, MCM6 在消化系统恶性肿瘤的发生和发展中具有积极作用, 但还有许多重要问题需要进一步探讨。首先, 对于 MCM6 在消化系统恶性肿瘤中的调控机制还缺乏深入的研究, 包括 MCM6 在消化系统恶性肿瘤中的上下游调控因子有哪些和 MCM6 是怎样通过转录或转录后来调节 MCM6 表达的等问题。其次, 对于开发靶向治疗来说, 有必要阐明 MCM6 蛋白在消化系统恶性肿瘤中的遗传和表观遗传学的研究。总之, 随着日后研究的不断深入, MCM6 有望为消化系统恶性肿瘤的诊断和治疗带来新的曙光。

参考文献:

- [1] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.
- [2] Forsburg SL. Eukaryotic MCM proteins: beyond replication initiation[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2004, 68(1): 109-131.
- [3] Maiorano D, Lutzmann M, Méchali M. MCM proteins and DNA replication[J]. Curr Opin Cell Biol, 2006, 18(2): 130-136.
- [4] Holthoff HP, Hameister H, Knippers R. A novel human MCM protein: homology to the yeast replication protein Mis5 and chromosomal location[J]. Genomics, 1996, 37(1): 131-134.
- [5] Qin YY, Jiao X, Simpson JL, et al. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities[J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(6): 787-808.
- [6] Cannone G, Visentin S, Palud A, et al. Structure of an octameric form of the minichromosome maintenance protein from the archaeon *Pyrococcus abyssi*[J]. Sci Rep, 2017, 7: 42019.
- [7] Labib K, Tercero JA, Diffley JF. Uninterrupted MCM2-7 function required for DNA replication fork progression[J]. Science, 2000, 288(5471): 1643-1647.
- [8] Xu M, Chang YP, Chen XS. Expression, purification and biochemical characterization of *Schizosaccharomyces pombe* Mcm4, 6 and 7[J]. BMC Biochem, 2013, 14: 5.
- [9] Tye BK. MCM proteins in DNA replication[J]. Annu Rev Biochem, 1999, 68: 649-686.
- [10] Natsume T, Nishimura K, Minocherhomji S, et al. Acute inactivation of the replicative helicase in human cells triggers MCM8-9-dependent DNA synthesis[J]. Genes Dev, 2017, 31(8): 816-829.
- [11] Lee JK, Hurwitz J. Isolation and characterization of various complexes of the minichromosome maintenance proteins of *Schizosaccharomyces pombe*[J]. J Biol Chem, 2000, 275(25): 18871-18878.
- [12] Stead BE, Sorbara CD, Brandl CJ, et al. ATP binding and hydrolysis by Mcm2 regulate DNA binding by MCM complexes[J]. J Mol Biol, 2009, 391(2): 301-313.
- [13] Zeng T, Guan Y, Li YK, et al. The DNA replication regulator MCM6: an emerging cancer biomarker and target[J]. Clin Chim Acta, 2021, 517: 92-98.
- [14] 聂慧芳, 孙百军, 吕艺. 2011—2017 年沈阳市城区居民肝癌发病与死亡趋势分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(6): 490-495.
- [15] Liu ZK, Li J, Chen J, et al. MCM family in HCC: MCM6 indicates adverse tumor features and poor outcomes and promotes S/G₂ cell cycle progression[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 200.

- [16] Zheng TH, Chen M, Han SY, et al. Plasma minichromosome maintenance complex component 6 is a novel biomarker for hepatocellular carcinoma patients[J]. *Hepatol Res*, 2014, 44(13): 1347–1356.
- [17] Liao XW, Liu XG, Yang CK, et al. Distinct diagnostic and prognostic values of minichromosome maintenance gene expression in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer*, 2018, 9(13): 2357–2373.
- [18] Liu MY, Hu QT, Tu MX, et al. MCM6 promotes metastasis of hepatocellular carcinoma via MEK/ERK pathway and serves as a novel serum biomarker for early recurrence[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 10.
- [19] Zheng YC, Shi Y, Yu S, et al. GTSE1, CDC20, PCNA, and MCM6 synergistically affect regulations in cell cycle and indicate poor prognosis in liver cancer[J]. *Anal Cell Pathol*, 2019, 2019: 1038069.
- [20] Jia WX, Xie L, Wang X, et al. The impact of MCM6 on hepatocellular carcinoma in a Southern Chinese Zhuang population[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 127: 110171.
- [21] Luisier R, Lempiäinen H, Scherbichler N, et al. Phenobarbital induces cell cycle transcriptional responses in mouse liver humanized for constitutive androstane and pregnane x receptors[J]. *Toxicol Sci*, 2014, 139(2): 501–511.
- [22] Chen SS, Qu XM, Wan P, et al. Norcantharidin inhibits pre-replicative complexes assembly of HepG2 cells[J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(3): 665–682.
- [23] 彭小波, 苏晓菊, 王一帆, 等. MicroRNA-122 抑制胰腺癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. *实用肿瘤杂志*, 2021, 36(1): 23–27.
- [24] Liao XW, Han CY, Wang XK, et al. Prognostic value of minichromosome maintenance mRNA expression in early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma patients after pancreaticoduodenectomy[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 3255–3271.
- [25] Peng YP, Zhu Y, Yin LD, et al. The expression and prognostic roles of MCMs in pancreatic cancer[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164150.
- [26] Li XB, Ren ZZ, Xiong C, et al. Minichromosome maintenance 6 complex component identified by bioinformatics analysis and experimental validation in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(3): 987–1002.
- [27] Yu JZ, Wang RJ, Wu JF, et al. Knockdown of minichromosome maintenance proteins inhibits foci forming of mediator of DNA-damage checkpoint 1 in response to DNA damage in human esophageal squamous cell carcinoma TE-1 cells[J]. *Biochemistry Moscow*, 2016, 81(10): 1221–1228.
- [28] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635–648.
- [29] Guo F, Kong WN, Feng YC, et al. Comprehensive analysis of the expression and prognosis for MCMs in human gastric cancer[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820970688.
- [30] Chen QY, Liu LC, Wang JB, et al. CDK5RAP3 inhibits the translocation of MCM6 to influence the prognosis in gastric cancer[J]. *J Cancer*, 2019, 10(19): 4488–4498.
- [31] Chen WG, Gao C, Liu Y, et al. Bioinformatics analysis of prognostic miRNA signature and potential critical genes in colon cancer[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 478.
- [32] Huang J, Luo HL, Pan H, et al. Interaction between RAD51 and MCM complex is essential for RAD51 foci forming in colon cancer HCT116 cells[J]. *Biochemistry Moscow*, 2018, 83(1): 69–75.
- [33] Hendricks A, Gieseler F, Nazzari S, et al. Prognostic relevance of topoisomerase II α and minichromosome maintenance protein 6 expression in colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 429.
- [34] Nounu A, Greenhough A, Heesom KJ, et al. A combined proteomics and Mendelian randomization approach to investigate the effects of aspirin-targeted proteins on colorectal cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(3): 564–575.

(收稿日期 : 2022-05-12)