

EME1 介导 AKT 信号通路与结肠癌的关系研究进展

罗可宛¹, 刘博伦², 李珊珊², 黄子璇³, 黄胜利^{2*}

¹ 华北理工大学中医学院 河北唐山

² 华北理工大学附属医院胃肠肿瘤外科 河北唐山

³ 华北理工大学临床医学院 河北唐山

【摘要】结肠癌是常见消化系统恶性肿瘤之一,其发病机制涉及多个过程,而 DNA 损伤修复便是其中之一。EME1 基因是 DNA 损伤修复基因之一,其变异和缺失可增加肿瘤易感性,已报道与多种肿瘤相关。故抑制 EME1 基因介导的 DNA 损伤修复机制有可能提高肿瘤化疗的敏感性,为结肠癌临床诊治提供一个有效的分子标志物和治疗靶点。

【关键词】EME1; AKT 信号通路; 结肠癌

【收稿日期】2025 年 4 月 18 日

【出刊日期】2025 年 5 月 25 日

【DOI】10.12208/j.ijcr.20250237

Research progress on the relationship between EME1-mediated AKT signaling pathway and colorectal cancer

Kewan Luo¹, Bolun Liu², Shanshan Li², Zixuan Huang³, Shengli Huang^{2*}

¹School of Traditional Chinese Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei

²Department of Gastrointestinal Oncology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei

³School of Clinical Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei

【Abstract】Colorectal cancer is one of the common malignant tumors of the digestive system, and its pathogenesis involves multiple processes, including DNA damage repair. The EME1 gene is one of the DNA damage repair genes; its mutations and deletions can increase tumor susceptibility and have been reported to be associated with various tumors. Therefore, inhibiting the DNA damage repair mechanism mediated by the EME1 gene may enhance the sensitivity of chemotherapy for tumors, providing an effective molecular marker and therapeutic target for clinical diagnosis and treatment of colorectal cancer.

【Keywords】EME1; AKT signaling pathway; Colorectal cancer

1 结肠癌的特点和危害

结肠癌(CRC)是我国常见的消化道恶性肿瘤之一^[1],其发病率呈逐年升高趋势和年轻化趋势。CRC 的病理进程是一个涉及多因素、多阶段、多基因的过程,遗传因素、饮食因素与疾病的转归有关,原癌基因激活、抑癌基因失活也与疾病的发展有关。迄今为止,在 CRC 病理进程中发挥关键作用的基因仍未阐明。

CRC 是全球高发癌症,其发病人数、死亡人数、标化发病率(Standardized incidence rate, SIR)、标化死亡率(Standardized mortality rate, SMR)在各癌种中

均处于高位。中国 CRC 发病、死亡趋势与全球趋势一致,但由于中国人口基数大,CRC 发病人数、死亡人数占全球 CRC 发病人数、死亡人数的比例较高。有研究显示,人类发展指数(Human development index, HDI)水平与结肠癌 SIR、SMR 及死亡发病比(Mortality to incidence ratio, M/I)显著相关,CRC 发病人数、死亡人数、SIR、SMR 呈现出年龄、性别差异。绝大部分 CRC 病例(约 70%)为散发性,生活方式、饮食习惯(饮酒)、肠道炎症、肥胖等是其常见的影响因素,而这些影响因素绝大部分可通过采取措施改变。

作者简介:罗可宛(2004-)女,汉族,福建省南平市,本科,研究方向:中西医结合治疗。刘博伦(2000-)男,汉族,河北省邯郸市,研究生,医师,研究方向:普通外科恶性肿瘤的综合治疗。李珊珊(1986-)女,汉族,河北省唐山市,本科,主管护师,研究方向:普通外科肿瘤术后相关护理。黄子璇(2004-)男,汉族,福建省厦门市,本科生,研究方向:临床检验分析;

*通讯作者:黄胜利(1999-)男,汉族,河北省张家口市,研究生,医师,研究方向:消化道肿瘤发病机制及手术的综合治疗。

来自美国和英国的恶性肿瘤治疗机构统计了 59000 例结肠肿瘤患者的临床资料, 其中结肠癌术后 3 年和 5 年的生存率分别为 66% 和 45.2%。究其原因考虑与手术根治性切除率低, 导致患者术后局部复发率和远处转移率增高有关, 最终导致患者手术治疗效果差, 术后远期生存率降低。因此, 对于开展 CRC 的多种学科联合治疗模式和发现新的发病机制, 提高结肠癌的手术根治性切除率, 降低 CRC 患者术后的远处转移率和局部复发率, 提高患者术后生存时间和生活质量是目前 CRC 治疗中急需解决的问题。

2 EME1 介导 AKT 通路

2.1 减数分裂结构特异性内切酶 1

EME1 (减数分裂必需结构特异性核酸内切酶 1) 基因定位于人类 17 号染色体长臂 q21.33 区段, 其基因组序列跨度约 20kb, 包含 9 个外显子。该基因编码的 EME1 蛋白 (分子量 65kDa) 隶属于 EME1/MMS4 蛋白家族, 其分子结构特征表现为: 一个中心核酶催化结构域、C 末端含有两个螺旋-转角-螺旋 (HhH) 基序、一个螺旋连接区以及柔性结构域适配体, 这些结构特征赋予其精准识别 DNA 结合位点的功能^[2,3]。在分子进化研究方面, Mus81 基因最早于酵母中发现。Boddy 团队后续在裂殖酵母中证实, EME1 蛋白通过与 Mus81 蛋白 C 端结构域形成复合物, 可特异性解离 Holliday 交叉结构, 促进双链 DNA 线性化。机制研究表明, 这种异源二聚体内切酶复合物能有效切割多种异常 DNA 结构, 在 DNA 损伤修复和基因组稳定性维持中发挥重要作用^[4]。近年研究发现, EME1 除参与 DNA 修复外, 还介入细胞体积调控、增殖迁移等生物学过程。临床证据显示其表达水平与膀胱癌复发风险呈正相关, 尤其在神经胶质瘤和前列腺癌中表现出显著相关性^[5]。在消化系统肿瘤领域, 多项研究提示 EME1 高表达可能预示胰腺癌患者不良预后。值得注意的是, TP 等学者通过对 280 个 DNA 修复相关基因的 mRNA 表达谱分析发现, EME1 在食管腺癌组织中的异常上调与患者总生存期缩短显著相关, 提示其可能作为该肿瘤的潜在生物标志物^[6]。

尽管现有证据表明 EME1 在多种恶性肿瘤发生发展中具有关键作用, 但关于其在结肠癌中的具体作用机制仍存在诸多未解问题: 包括 EME1 在结直肠癌组织中的表达特征、是否参与肿瘤发生发展进程, 以及可能涉及的分子通路等均有待深入阐明。作为恶性肿瘤综合治疗的重要组成部分, 放射治疗和化学治疗通过引发肿瘤细胞基因组损伤实现抗肿瘤效应。然而, DNA

损伤修复系统的激活可能削弱这一治疗效果, 导致肿瘤细胞产生治疗抵抗。当基因组完整性受损时, DNA 损伤应答机制 (DDR) 被激活以维持 DNA 复制的准确性和完整性。值得注意的是, 恶性肿瘤中普遍存在 DDR 通路功能障碍, 这一特征已被传统抗癌策略所利用——通过放射线或烷化剂等直接造成 DNA 损伤的治疗手段。基于相同原理研发的 DDR 抑制剂已成功应用于临床, 显著推动了肿瘤精准治疗的发展。但需注意的是, 过度的 DNA 损伤或 DDR 功能失调可能引发染色体不稳定性。

实验研究显示, 在 p53 野生型细胞模型中, AH54 和 AH63 可显著诱导 G2 期阻滞及程序性细胞死亡。值得注意的是, EME1 和 MUS81 蛋白缺陷的结直肠癌细胞对铂类药物的敏感性显著增强。尽管这两种化合物在体外模型中均表现出抗肿瘤活性, 但奥沙利铂耐药现象仍值得关注。以顺铂为代表的铂类药物虽在多种实体瘤中具有确切疗效, 但获得性耐药常导致治疗失败, 这已成为限制其临床应用的主要瓶颈。最新临床证据表明, 相较于 ERCC1 和 Rad51 等传统标志物, EME1 表达水平对顺铂敏感性的预测价值更为显著^[7]。Weinandy 团队发现, 西妥昔单抗可能通过稳定 EME1 蛋白的调控通路促进 DNA 修复, 进而降低基于 DDR 靶向治疗的有效性。从临床预后角度看, EME1 的表达水平与凋亡抑制因子 BIRC5 (编码 Survivin 蛋白) 存在显著相关性。Survivin 作为胚胎发育期特异性表达的调控因子, 在恶性肿瘤中异常活化, 通过抑制细胞凋亡参与化疗耐药机制。特别是在胃癌中, Survivin 的高表达状态被证实与治疗抵抗相关。研究显示, 敲除 Survivin 可激活 p53 信号通路, 显著增强肿瘤细胞对 PARP 抑制剂的敏感性。其机制可能涉及同源重组修复 (HR) 功能受损, 表现为 HR 相关基因转录下调及 MUS81/EME1 核酸内切酶复合物功能障碍。目前认为, 癌基因诱发的 DNA 复制压力是驱动肿瘤发生的重要机制。尽管 HR 修复在维持基因组稳定性中发挥关键作用, 但其在体细胞中的主要修复类型、损伤来源及关键蛋白功能仍待阐明。值得注意的是, 多数自发性 HR-Holliday 连接 (HJ) 病灶并非源于双链断裂, 而是复制压力导致的单链 DNA 损伤。最新研究提示 EME1 可能作为胃癌中关键的 HJ 解离酶参与这一过程^[8]。

2.2 丝氨酸/苏氨酸激酶

丝氨酸/苏氨酸激酶 (serine/threonine kinases, AKT) 作为重要的原癌基因产物, 在细胞增殖、代谢调控、基因转录及蛋白合成等生命活动中发挥核心调控作用。

其信号通路的异常激活已被证实与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关。AKT 家族包含三个高度同源的成员: AKT1、AKT2 和 AKT3。经典激活途径中, PDK1 介导的苏氨酸 308 位点磷酸化是 AKT 活化的必要条件, 但该单一修饰尚不足以实现其完全活化。AKT 蛋白的功能激活还需依赖 mTOR 激酶在丝氨酸 473 位点的协同磷酸化作用。值得注意的是, mTOR 作为分子量约 289 kDa 的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 通过形成 mTORC1 和 mTORC2 两种复合物发挥不同功能。在凋亡调控机制方面, AKT 通过磷酸化修饰促凋亡因子 (如 BAD 和 caspase-9) 发挥双重抑制作用。BAD 磷酸化可逆转其与 Bcl-x1 的结合抑制效应, 恢复后者的抗凋亡功能; 而 caspase-9 的催化活性则因 AKT 介导的磷酸化修饰显著降低。此外, AKT 还能通过抑制 FOXO 转录因子对 Fas 配体 (FASL)、p27 和 p21 等靶基因的调控作用, 进而影响细胞周期进程[9]。临床研究显示, 相较于原发灶, 转移性病灶中 AKT 表达显著上调, 提示其在肿瘤侵袭转移过程中的关键作用。Twist 作为重要的胚胎发育调控因子, 通过上调 N-钙粘蛋白、BMI1、AKT2 及 YB-1 等 EMT 相关标志物的表达驱动上皮-间质转化进程。研究证实 AKT 信号通路可正向调控 Twist 蛋白表达水平, 而基因沉默干预则显著削弱其生物学效应。临床预后分析表明 Twist 异常高表达与胃癌患者 5 年生存率降低显著相关, 提示其作为预后评估标志物的潜在价值。值得注意的是, AKT 介导的 Twist 磷酸化修饰可增强 TGF- β 信号通路的转录激活效应。Snail 和 Slug 等转录因子通过特异性结合 E-cadherin 启动子区域抑制其表达, 同时上调纤连蛋白、MMP-2/9、 β -catenin 及 vimentin 等间质标记物, 共同促进 EMT 进程。在此过程中, AKT 通过磷酸化 GSK3 β 诱导其泛素化降解, 从而阻断该激酶对转录因子的降解作用, 最终维持 EMT 相关调控因子的稳定性。

多项研究表明, Hp 和 EBV 通过激活 PI3K/AKT 信号通路促进胃上皮细胞增殖^[10]。Hp 可以通过 CagA 毒力因子, 进一步加强 AKT 和 PDK1 相互作用, 并使 AKT 磷酸化增加。同时 VacA 毒力因子, 通过诱导 GSK3 β 和 AKT 磷酸化, 激活 PI3K/AKT 通路。此外, AKT 活化与 DDR、基因组不稳定相关。激活的 AKT 磷酸化 XRCC4, 加速了其 DNA 连接酶 IV/XRCC4 复合物的分离并促进了基因组的不稳定性。比如 AKT 通过磷酸化检查点激酶 1 (Chk1) 或 DNA 拓扑异构酶 2 结合蛋白 1, 并抑制复制蛋白 A (RPA) 和 RAD51 重组酶作为双链断裂切除因子。

ATR/Chk1 信号的抑制及同源重组的修复, 破坏了基因组稳定性。引人注目的是, AKT 具有核心作用, 其功能导致 PI3K 通路的有效激活。激活 AKT 通路, 既能诱导细胞存活和转移, 也促进了凋亡基因的失调, 使更多的癌细胞逃避凋亡。在 CRC 治疗方面, 目前 AKT 抑制剂之类的靶向疗法已导致临床挑战, 大多数肿瘤对药物产生耐药性, 挖掘新分子提高 AKT 抑制剂在 GC 中的敏感性十分重要, 可以拓宽药物的应用范围。

2.3 减数分裂结构特异性内切酶 1 与丝氨酸/苏氨酸激酶通路的关系

EME1 的互作蛋白主要集中在同源重组和维持染色体稳定等方面, 与参与同源重组及 DNA 修复的 MUS81、RAD51, 以及细胞增殖相关蛋白 IRS1、PIK3CA、AKT1 有着密切的联系, 推测 EME1 可能参与了 IRS1/PI3K/AKT 通路调节 HCC 细胞的增殖, 与肿瘤的发生发展有着密切的联系。

3 EME1 介导 AKT 信号通路促进结肠癌细胞的增殖、生长、迁移和侵袭的作用及可能机制及展望

综合现有研究证据表明, 作为 DNA 修复通路的关键组成成分, EME1 基因的遗传变异或功能性缺失可显著提升个体对肿瘤的易感风险。其异常表达已被证实与多种恶性肿瘤的发生发展存在关联, 值得注意的是, 基础研究数据提示通过调控 EME1 介导的 DNA 损伤应答系统, 可能有效增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。该基因产物在人体各组织中呈现广泛分布特征, 尤其在结直肠癌 (CRC) 病理机制中, 其与 AKT 信号通路的交互调控网络展现重要生物学效应。这些发现不仅为 CRC 的分子分型提供了潜在生物标志物, 更揭示了值得深入探索的治疗靶点。

参考文献

- [1] 田艳涛, 康文哲. 全球癌症发病情况研究新进展[J]. 中国医药, 2021, 16(10):1446-1447.
- [2] Ciccia A, Constantinou A, West SC. Identification and characterization of the human mus81-emel endonuclease[J]. J Biol Chem, 2003, 278(27):25172-8.
- [3] Chang JH, Kim JJ, Choi JM, et al. Crystal structure of the Mus81-Emel complex[J]. Genes Dev, 2008, 22(8):1093-106.
- [4] Osman F, Whitby MC. Exploring the roles of Mus81-Emel/Mms4 at perturbed replication forks[J]. DNA Repair (Amst), 2007, 6(7):1004-17.
- [5] Schweizer MT, Sivakumar S, Tukachinsky H, et al.

- Concordance of DNA Repair Gene Mutations in Paired Primary Prostate Cancer Samples and Metastatic Tissue or Cell-Free DNA. *JAMA Oncol*.2021.
- [6] MacGregor TP, Carter R, Gillies RS, et al. Translational study identifies XPF and MUS81 as predictive biomarkers for oxaliplatin-based peri-operative chemotherapy in patients with esophageal adenocarcinoma. *Sci Rep*.2018.8(1):7265.
- [7] Tomoda Y, Katsura M, Okajima M, et al. Functional evidence for Emel as a marker of cisplatin resistance[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(12):2997-3001.
- [8] Minocherhomji S, Ying S, Bjerregaard VA, et al. Replication stress activates DNA repair synthesis in mitosis[J]. *Nature*, 2015, 528(7581):286-90.
- [9] Yip PY. Phosphatidylinositol 3-kinase-AKT-mammalian target of rapamycin (PI3K-Akt-mTOR) signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(2):165-76.
- [10] Xu W, Huang Y, Yang Z, et al. Helicobacter pylori promotes gastric epithelial cell survival through the PLK1/PI3K/Akt pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:5703-13.
- 版权声明:** ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**OPEN ACCESS**