مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/دوره هجدهم /تابستان ۱۳۹۲ /۲۵-۱۸

گزارش یک موتاسیون ژرم لاین جدید در ژن *PMS2* در بیمار مبتلا به سرطان ارثی روده بزرگ

مهدی منتظر حقیقی[۱]، محمد یعقوب طالقانی[۲]، زهرا اکبری[۳]، مائده علیدادی[۴]، احسان ناظم الحسینی مجرد[۵]، مهسا مولایی[۶]، محمد رضا زالی[۷].

۱.دکتری ژنتیک مولکولی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران (مؤلف مسؤول) تلفن: ۲۲۴۳۲۵۲۵-۰۲۱، mah_haghighi@hotmail.com

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد، زیست شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد ، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳.کارشناس ارشد زیست شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد ، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴. دانشجوی کارشناسی ارشد، زیست شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات علوم پایه و اپیدمیولوژی بیماری‌های دستگاه گوارش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵.دانشجوی دکتری تخصصی پژوهشی، زیست شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۶. استادیار گروه پاتولوژی، زیست شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۷. استادگروه داخلی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: سرطان ارثی کلون و رکتوم (HNPCC) یک سندرم اتوزومال غالب است. معمولا در این سندروم پیشرفت سرطان در سنین جوانی افراد، اغلب ۴۰ تا ۵۰ سالگی، خود را نشان می دهد. موتاسیون در ژن‌های مسوول ترمیم ژنوم می‌تواند سبب این بیماری شود. یکی از ژن‌های درگیر در این بیماری ژن *PMS2* می باشد. در این مقاله، بیماری معرفی می‌شود که موتاسیون ژرم لاین جدیدی در ژن *PMS2* دارا می باشد. هدف از این مطالعه بررسی ژن PMS2 و تعیین موتاسیون‌های احتمالی در این ژن می باشد.

معرفی مورد: مردی ۷۷ ساله که به علت تشخیص کارسینومای کولورکتال برای انجام آزمایش‌های ژنتیک معرفی شد. وی از یک پولیپ کارسینوما به اندازه ۶/۸ سانتیمتر در بخش کبدی کولون (Hepatic flexure) رنج می برد. اگرچه که این بیمار نه شاخص‌های بتسدا (Bethesda) و نه آمستردام ۲ (Amsterdam II) را داشت ولی غربالگری HNPCC این بیمار بعلت یافته‌های آشکار بافت‌شناسی انجام شد. نمونه‌ی خون برای بررسی موتاسیون‌های ژن ها و بلوک‌های پارافینی برای آنالیز ناپایداری توالی‌های تکراری MSI مورد استفاده قرار گرفت.

نتیجه‌گیری: یک موتاسیون انتقالی (Transition) در موقعیت ۶۷۶ که باعث تغییر نوکلئوتید گوانین(G) به آدنین (A) و متعاقبا باعث تبدیل اسیدآمینه گلایسین به گلوتامیک اسید می شد، با بررسی توالی های بدست آمده از بخش‌های کد کننده ژن PMS2 مورد شناسایی قرار گرفت. آزمون ایمونوهیستوشیمی نیز در این بیمار غیر نرمال بودن بیان PMS2 را نشان داد و سنجش MSI نیز ناپایداری توالی های تکراری را در این بیمار نشان داد.

واژگان کلیدی: سرطان ارثی کلون و رکتوم (HNPCC)، ژن PMS2، ناپایداری توالی‌های تکراری (MSI).

وصول مقاله:۹۰/۱۲/۲۰ اصلاحیه نهایی:۹۱/۹/۲ پذیرش:۹۲/۱/۱۸

مقدمه

امروزه سرطان روده بزرگ یک چالش جدی برای وضعیت بهداشت در دنیا به وجود آورده است و یکی از مهم ترین دست آوردهایی که در قرن ۲۱ حاصل شد اقدامات پیشگیری و تشخیص زودرس این سرطان بوده است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-18]

سرطان کولون و رکتوم بر اساس مکانیسم‌های مولکولی مختلف، به دو گروه ارثی و غیر ارثی تقسیم می شود که سرطان ارثی کلون و رکتوم Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC) شایع‌ترین نوع ارثی می باشد. سرطان ارثی کلون و رکتوم (HNPCC) یا سندرم لینچ (Lynch Syndrome) با الگوی توارثی اتوزومال غالب، تهاجم اولیه در سن پایین و احتمال ابتلا به سرطان‌های دیگر شناخته می شود (۳-۱).

سندرم لینچ با موتاسیون‌های ژرم لاین در ژن‌های ترمیم‌کننده اسید نوکلئیک (Mismatch repair genes) ایجاد می شود. نقص در این توالی‌ها می‌تواند سبب تغییر در توالی اسیدآمینه این پروتئین‌ها شود که به نوبه خود می‌تواند سبب ایجاد اختلال در عملکرد آنها و در نتیجه ایجاد خطا در فرآیند ترمیم اسید نوکلوئیک و به دنبال آن اختلال در توالی DNA گردد (۶-۳). این امر خود آغازگر تحولی عظیم در پاتوژنز سرطان کولون و رکتوم محسوب می شود. از طرفی موتاسیون ژن‌های MMR می‌تواند سبب تغییر عمده در توالی‌های تکراری (Microsatellite) و در نتیجه ناپایداری توالی‌های تکراری(Microsatellite instability or MSI) گردد (۸و۷).

از مهمترین ژن‌هایی که در سیستم ترمیم اسید نوکلئیک نقش دارند می‌توان به MLH1، MSH2، MSH6، PMS2 اشاره نمود (۱۰و۹ و ۴). بررسی MSI و جهش در ژن‌های نامبرده نقش به سزایی در تشخیص و پاتوژنز سرطان کلون و رکتوم ایفا می‌کند، علاوه بر جنبه‌های تشخیصی، بررسی فاکتورهای مذکور در انتخاب روند درمانی و اقدامات مراقبتی مناسب نیز می‌تواند مفید باشد (۱۱و۸). در این مطالعه ضمن تشخیص یک موتاسیون جدید ژرم لاین پاتوبیولوژی این موتاسیون نیز مورد بررسی قرار گرفته شد.

شرح مورد

بیمار یک مرد ۷۷ ساله که به علت تشخیص کارسینومای کولورکتال بستری شده بود.آنالیز هیستوپاتولوژی یک پولیپ کارسینوما به اندازه ۶/۸ سانتیمتر در بخش کبدی کولون (Hepatic flexture) را نشان می داد. اگرچه که این بیمار نه شاخص‌های بتسدا (Bethesda) را داشت و نه آمستردام ۲ (Amsterdam II) ولی غربالگری HNPCC این بیمار به علت یافته‌های آشکار بافت شناسی انجام شد. نمونه‌ی خون برای بررسی موتاسیون‌های ژن‌ها و بلوک‌های پارافینی برای آنالیز ناپایداری توالی‌های تکراری MSI مورد استفاده قرار گرفت.

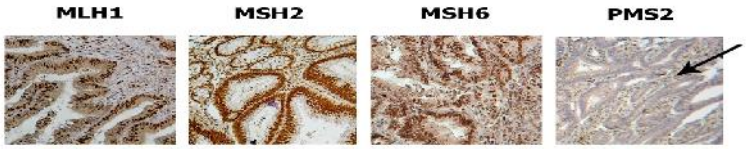
استخراج DNA از ۱۰ سی‌سی خون محیطی مطابق روش استاندارد استخراج فنل– کلروفرم صورت گرفت و برای استخراج DNA از بلوک‌های پارافینی، ۳ برش با ضخامت ۱۰µm انتخاب شد و از کیت QIAGEN (QIAamp) DNA Mini kit به منظور استخراج DNA از بافت استفاده شد.

اندازه تومور توسط پاتولوژیست با اندازه‌گیری بزرگ‌ترین قطر تومورها بر حسب سانتی‌متر مربع به دست آمد. تومورهایی که از سکوم تا خم طحالی بودند به عنوان پروگزیمال و آنهایی که در کولون صعودی تا انتهای رکتوم بودند دیستال در نظر گرفته شدند (۱۲). نوع پاتوژنیک تومور، Staging و Grading تومور با بررسی مجدد میکروسکوپی لام‌های اولیه تأیید شدند. براساس طبقه‌بندی بافت شناسی سازمان بهداشت جهانی Grading تومور تعیین گردید. تومورها با ساختمان غددی منظم به عنوان خوب تمایز یافته (Well differentiated)، آنهایی که ساختمانی مابین خوب و تمایز یافته ضعیف داشتند، به عنوان تمایز یافته متوسط (Mode differentiated) و آنهایی که اکثرا Soild/trabeculor داشتند و یا حاوی سلول‌های مترشحه بودند به عنوان تمایز یافته ضعیف (Poor differentiated)، در نظر گرفته شدند (۱۳).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-18]

بعد از تهیه برش‌های مخصوص، رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای بررسی بیان پروتئین‌های *MSH6*، *MSH2*، *MLH1*، *PMS2* با استفاده از آنتی بادی‌های اختصاصی انجام شد. رنگ آمیزی لام‌ها به منظور آنالیز IHC و بررسی بیان پروتئین‌ها مطابق روش EnVision انجام گردید (۱۴).

بررسی ایمونوهیستوشیمی در این فرد نشان داد که فقدان بیان پروتئین *PMS2* وجود دارد (شکل ۱).



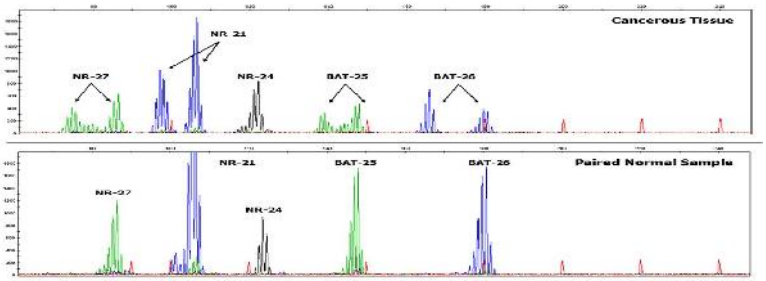
شکل ۱ - رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی که فقدان بیان برای پروتین *PMS2* و میزان بیان نرمال برای پروتئین های دیگر ژن‌های ترمیمی را نشان می دهد.

بر اساس پروتکل‌های استاندارد، در مواردی که نقص در بیان حداقل یکی از پروتئین‌های MMR وجود داشته باشد نمونه برای آنالیز MSI و بررسی ژنوتیپ به بخش ژنتیک ارجاع داده می شود.

بررسی ناپایداری توالی‌های تکراری (Microsatellite instability) بر روی DNA بافت تومورال و DNA ژنومیک استخراج شده از خون همان فرد به عنوان نمونه کنترل انجام گرفت. برای این منظور ۵ جایگاه ژنی با استفاده از مارکرهای ارائه شده توسط انستیتو سرطان امریکا (BAT26, BAT25, NR-24, NR-21, NR-27) مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۱). برای بررسی ناپایداری بافت‌های توموری از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز(PCR) مطابق با روش انستیتو سرطان امریکا استفاده شد و طبقه‌بندی میزان ناپایداری مارکرها بر اساس سه الگوی ۱- ناپایداری کم توالی‌های تکراری۲- ناپایداری شدید توالی‌های تکراری و۳- پایداری توالی‌های تکراری انجام شد. اگر فردی از ۵ مارکر استفاده شده برای بیش از یک مارکر ناپایدار باشد آن فرد جز گروه ناپایداری شدید توالی‌های تکراری (MSI-high) محسوب می‌شد و اگر یکی از مارکرها ناپایدار باشد آن شخص جز گروه ناپایداری کم توالی‌های تکراری (MSI-low) به حساب می آمد و اگر فردی برای هیچکدام از مارکرها ناپایداری نشان نداد آن شخص به عنوان فردی که دارای توالی‌های تکراری پایدار است (MSS) شناخته می‌شد (۱۷-۱۵).

سنجش MSI در این بیمار نشان داد که چهار مارکر از ۵ مارکر مونونوکلئوتیدی که عبارت بودند از NR-27,NR-21,BAT-25,BAT26 دارای ناپایداری هستند و بنابراین وضعیت این فرد از نظر سنجش MSI بصورت MSI-H در نظر گرفته شد (شکل۲).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-18]



شکل ۲- الگوی ناپایداری توالی‌های تکراری (Microsatellite instability) بر روی DNA بافت سرطانی و نمونه نرمال

جدول ۱- توالی های پرایمرهای مارکرها برای آنالیز **MSI**

نام مارکر	ژن	شماره **Genbank**	تکرار نوکلئوتید	توالی پرایمر	سایز قطعه تکثیر شده(bp)
NR-27	Inhibitor of apoptosis protein-1	AF070674	27 A 5'UTR	F: AACCATGCTTGCAAACCACT R:CGATAATACTAGCAATGACC	۸۷
NR-21	SLC7A8	XM 033393	21 T 5'UTR	F: GAGTCGCTGGCACAGTTCTA R: CTGGTCACTCGCGTTTACAA	۱۰۹
NR-24	Zinc finger 2	X60152	24 T 3'UTR	F: GCTGAATTTTACCTCCTGAC R: ATTGTGCCATTGCATTCCAA	۱۳۱
BAT-25	c-kit	X06182	25 T intron 16	F: TACCAGGTGGCAAAGGGCA R: TCTGCATTTTAACTATGGCTC	۱۵۳
BAT-26	hMSH2	U04045	26 A intron 5	F: CTGCGGTAATCAAGTTTTTAG R: AACCATTCAACATTTTTAACCC	۱۸۳

مناطق کد کننده و نواحی بین اگزون‌ها و اینترون‌های ژن *PMS2* بوسیله روش PCR بر اساس پرایمرهایی که برای تکثیر ۱۵ اگزون طراحی شده بود، تکثیر شدند (۱۸). توالی پرایمرهای اگزون ۶ مربوط به محل جهش پیدا شده در جدول۲ آمده است. قطعات تکثیر شده از هر اگزون به منظور اطمینان بیشتر بصورت دو طرفی توالی‌یابی شدند و توالی یابی با استفاده از دستگاه سکونسینگ انجام شد و سپس با استفاده از نرم افزار Lasergene 6 آنالیز شدند. با بررسی نتایج بدست آمده یک موتاسیون ژرم لاین جدید در ژن *PMS2* برای اولین بار تعیین گردید که در افراد کنترل مشاهده نشد (جدول ۳). این موتاسیون در اگزون ۶ در موقعیت ۶۷۶ باعث تغییر یک نوکلئوتید پورینی به نوکلئوتید پورینی دیگر یعنی آدنین به گوانین می شود. بنابراین این موتاسیون یک موتاسیون انتقالی است که در کدون ۲۰۷ باعث تغییر اسید آمینه گلایسین به اسید آمینه گلوتامیک اسید می شود (شکل ۳). شماره گذاری نوکلئوتیدها در ژن *PMS2* مطابق توالی [gi: 102470225] (NM_000535) (GenBank cDNA انجام گرفت. یعنی در حالیکه نوکلئوتیدآدنین (A) در کدون آغازی ترجمه (ATG) در موقعیت۸۷ مشاهده شد، شماره۱ + برای آن در نظر گرفته شد به این ترتیب موقعیت موتاسیون بصورت 676G>A، مشخص شد. در پایان جهت تایید موتاسیون بودن جهش پیدا شده و رد احتمال SNP بودن، احتمال پلی مورفیسم بودن این موتاسیون با مطالعه و مقایسه دقیق بانک اطلاعات مربوط به موتاسیون ژنهای MMR (www.INSIGHT-group.org) رد شد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-18]

جدول ۲- توالی پرایمرهای **PCR**

ژن و اگزون	اندازه اگزون (bp)	طول پرایمر(mer)	Ta (°C)	سایز قطعه تکثیر شده (bp)	Primers Sequence
PMS2 **اگزون۶**	165	20	62.1	443	F: GCGATGATGTGAGAACCTTG R: GAGCCAAGACAACACCACTG

جدول۳- اطلاعات مربوط به جهش ها در ژن ***PMS2***

شماره بیمار	ژن	اگزون	کدون	*تغییر نوکلئوتید	نتیجه	IHC نتیجه	وضعیتMSI	شماره دسترسی به ژن
882230H	*PMS2*	6	207	c.676G>A	p.Gly207Glu	Neg.PMS2	MSI-H	EF583852

بحث

سرطان کولون و رکتوم یکی از بهترین الگوهای سرطان، به منظور پیشگیری و تشخیص زودرس است. تغییر ماهیت سلول اپی‌تلیال به پولیپ آدنوماتوز و سپس به سرطان، طولانی است و این فرصت هم برای بیمار و هم برای پزشکان از اهمیت خاصی برخوردار است تا با اقدام مناسب و شناسایی ضایعه مشکوک و پولیپ، این فرآیند را متوقف کرده و مانع ایجاد سرطان شوند.

سندروم لینچ تقریبا ۵-۲٪ سرطان‌های روده بزرگ را شامل می‌شود. این بیماری به صورت ارثی و الگوی اتوزومال غالب منتقل می‌شود. معمولا افراد در سنین جوانی اغلب ۵۰-۴۰ سالگی مبتلا می شوند. افرادی که حامل موتاسیون ژن هستند حدود ۸۰٪ در طول عمر دچار سرطان کولون و رکتوم می شوند (۱۹).

با این که میزان جهش‌های یافت شده در ژن PMS2 کمتر از دیگر ژن‌های دخیل در سیستم MMR گزارش شده است، ولی براساس مطالعه Niessen و همکاران در سال ۲۰۰۹، ۴٪ جهش‌های یافت شده در ۹۷ بیمار مبتلا به سندروم لینچ مربوط به این ژن می‌باشند (۲۰). همچنین بر اساس مطالعه senter و همکاران در سال ۲۰۰۸ افرادی که بر اساس آنالیز ایمونوهیستوشیمی عدم بیان پروتیین PMS2 را نشان دادند، دارای ۶۰٪ نرخ بالاتری از جهش در این ژن بودند (۲۱). در مطالعه حاضر، بیمار یک جهش بی معنی (Missense) را در اگزون ۶ ژن PMS2 نشان داد که منجر به جایگزینی اسید آمینه گلایسن با گلوتامیک اسید شد. همانطور که می دانیم گلایسین یک اسید آمینه خطی است با زنجیره جانبی غیر قطبی، در حالیکه گلوتامیک اسید یک اسید آمینه اسیدی است که می تواند بدون بار باشد و یا دارای بار منفی که این موضوع بستگی به شرایط محیطی دارد.

گلوتامیک اسید اغلب در جایگاه‌های فعال پروتئین‌ها یا آنزیم‌ها یافت می‌شود جایی که حلقه ایمیدازول می تواند بین این مو قعیت‌ها به منظور کاتالیز و شکست و بست پیوندها بطور یکنواختی جابجا شود، بنابراین این موتاسیون می تواند شکل فضایی پروتئین نرمال را تغییر دهد. نتایج ایمونوهیستوشیمی فقدان بیان پروتئین PMS2 را نشان داد و آنالیز MSI ناپایداری شدید مارکرهای تکراری را آشکار کرد. بطوریکه که این بیمار برای ۴ مارکر از ۵ مارکر، ناپایداری نشان می داد بنابراین دارای MSI-High می‌باشد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-18]

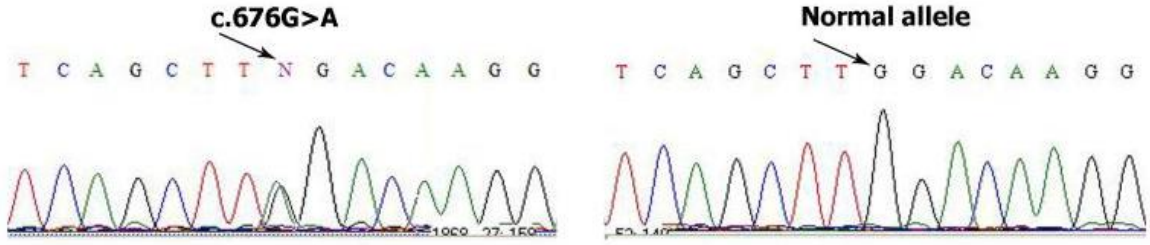
تشخیص موتاسیون در ژن PMS2 به علت حضور ژن‌های کاذب، پروسه‌ای سخت می باشد که البته با طراحی پرایمر مناسب و دقیق این کار عملی است بسیاری از جهش‌ها در این ژن منحصر به فرد و شناخته شده می باشند که البته در مواردی جهش‌های جدید و ناشناخته عامل ابتلا می باشد.

در مطالعه‌ای که توسط Clendenning و همکاران در سال ۲۰۰۶ صورت گرفت از روش تکثیر Long-range برای شناسایی موتاسیون‌های PMS2 استفاده شد که در این مطالعه پنج موتاسیون جدید c.705+1G>T, c.736_741del6ins11، c.862_863del c.1688G>T و c.2007-1G>A ، شناسایی شده و از این موتاسیون‌ها به عنوان مارکر پیش آگهی دهنده کاربردی مطرح می‌شود (۲۲).

همچنین در سال ۲۰۰۶ از میان ۷۷۵ تومور ۷ موتاسیون جدید با استفاده از روش DGGE در نمونه‌های فاقد بیان PMS2 ، شناسایی شد که از این میان ۴ مورد از نوع بازآرایی ژنومی و ۳ جهش نقطه‌ای وجود داشت (۲۳).

همچنین در مطالعه‌ای که توسط Vasovcak و همکاران در سال ۲۰۱۲ صورت گرفته پروفایل موتاسیون های مرتبط با عدم بیان پروتیین TDG، DNA glycosylases که مسئول ترمیم آسیب‌های دآمیناسیون می باشد، و همزمانی معنی دار آن با فقدان بیان PMS2 ارائه شده است (۲۴).

شاخص‌های متفاوتی برای بیان که یک موتاسیون جدید پاتوژنیک وجود دارد. از جمله این موارد، تغییر منطقه به شدت حفظ شده توسط موتاسیون و یا به هم ریختگی جفت شدن بازها را می‌توان اشاره کرد. باید در نظر گرفت که موتاسیون مورد نظر در نمونه‌های کنترل دیده نشود و در چندین شجره‌نامه با فنوتیپ مشابه دیده شود و همچنین یک ارتباط بین میزان DNA موتانت و شدت علایم نیز وجود داشته باشد. در این تحقیق دو شاخص اول مورد بررسی قرار گرفت که هر دو مورد صادق بود.



شکل ۳- محل موتاسیون Missense ژرم لاین c.676G>A (G207E) و توالی نرمال را در ژن *PMS2*

نتیجه گیری

در کنار تشخیص بالینی سرطان های ارثی، تعیین تاریخچه بستگان و انجام تست های ژنتیک نقش بسیار مهمی در درمان، پیشگیری و شناسایی ابعاد این بیماری ارثی ایفا می‌کند. باید یادآور شد که زمانی تست های ژنتیک ارزش دارد که در بستر یک تاریخچه فامیل دقیق قرار گیرد. پیشنهاد می شود همراه با شجره نامه ها، بررسی موتاسیون ها در ژنهای درگیر در این سرطان مورد بررسی قرار گیرد. همچنین جهت اطمینان از استفاده موتاسیون یافت شده و تعمیم آن به عنوان بیو مارکری در تشخیص HNPCC در بیماران مبتلا در جمعیت ایران ،افراد بیشتری مورد مطالعه و ارزیابی قرار گیرند.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-18]

تشکر و قدردانی

با تشکر فراوان از مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که هزینه انجام این مطالعه را بر عهده گرفت.

References

1. Stephenson BM, Finan PJ, Gascoyne J, Garbett F, Murday VA, Bishop DT. Frequency of familial colorectal cancer. Br J Surg 1991; 78:1162-6.
2. Wagner A, Tops C, Wijnen JT, Zwinderman K, van der Meer C, Kets M, et al. Genetic testing in hereditary non-polyposis colorectal cancer families with a MSH2, MLH1, or MSH6 mutation. J Med Genet 2002; 39:833-7.
3. Lagerstedt Robinson K, Liu T, Vandrovcova J, Halvarsson B, Clendenning M, Frebourg T,and et al. Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) Diagnostics. J Natl Cancer Inst 2007; 99:291-9.
4. Liu SR, Zhao B, Wang ZJ, Wan YL, Huang YT. Clinical features and mismatch repair gene mutation screening in Chinese patients with hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. World J Gastroenterol 2004; 10:2647-51.
5. Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, Nicolaides NC, Lynch HT, Watson P, et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. Nat Med 1996; 2:169-74.
6. Peltomäki P, Gao X, Mecklin JP. Genotype and phenotype in hereditary nonpolyposis colon cancer: a study of families with different vs. shared predisposing mutations. Fam Cancer 2001; 1:9-15.
7. Mead LJ, Jenkins MA, Young J, Royce SG, Smith L, St John DJ, et al. Microsatellite instability markers for identifying early-onset colorectal cancers caused by germ-line mutations in DNA mismatch repair genes. Clin Cancer Res 2007; 13: 2865- 69.
8. Hatch SB, Lightfoot HM Jr, Garwacki CP, Moore DT, Calvo BF, Woosley JT, and et al. Microsatellite instability testing in colorectal carcinoma: choice of markers affects sensitivity of detection of mismatch repair-deficient tumors. Clin Cancer Res 2005; 11:2180-7.
9. Park JG, Kim DW, Hong CW, Nam BH, Shin YK, Hong SH, et al. Germ line mutations of mismatch repair genes in hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients with small bowel cancer: International society for gastrointestinal hereditary tumours collaborative study. Clin Cancer Res 2006; 12:3389-93.
10. Peltomäki P, Vasen HF. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. Gastroenterology 1997; 113:1146-58.
11. Mori Y, Selaru FM, Sato F, Yin J, Simms LA, Xu Y, et al. The impact of microsatellite instability on the molecular phenotype of colorectal tumors. Cancer Res 2003; 63:4577-82.
12. Ponz de Leon M, Sant M, Micheli A, Sacchetti C, Di Gregorio C, Fante R, et al. Clinical and pathologic prognostic indicators in colorectal cancer. Cancer 1992; 69:626-35.
13. Basil C Morson, Sobin LH. International histological classification of tumors. Diseases of the Colon & Rectum 1977; 8 : 697-99.
14. Jover R, Payá A, Alenda C, Poveda MJ, Peiró G, Aranda FI, et al. Defective mismatch-repair colorectal cancer: clinicopathologic characteristics and usefulness of immunohistochemical analysis for diagnosis. Am J Clin Pathol 2004; 122:389-94.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-18]

15. Buhard O, Suraweera N, Lectard A, Duval A, Hamelin R. Quasimonomorphic mononucleotide repeats for high-level microsatellite instability analysis. Dis Markers 2004; 20:251-7.
16. Burgart LJ. Testing for defective DNA mismatch repair in colorectal carcinoma: a practical guide. Arch Pathol Lab Med 2005; 129:1385-9.
17. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A national cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. Cancer Res 1998; 58:5248-57.
18. Jin HY, Liu X, Li VK, Ding Y, Yang B, Geng J, et al. Detection of mismatch repair gene germline mutation carrier among Chinese population with colorectal cancer. BMC Cancer 2008; 8:44.
19. Mangold E, Pagenstecher C, Friedl W, Mathiak M, Buettner R, Engel C, et al. Spectrum and frequencies of mutations in MSH2 and MLH1 identified in 1,721 German families suspected of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Int J Cancer 2005; 116: 692-702.
20. Niessen RC, Kleibeuker JH, Westers H, Jager PO, Rozeveld D, Bos KK, et al. PMS2 involvement in patients suspected of Lynch syndrome. Genes Chromosomes Cancer 2009;48:322-9.
21. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, Hampel H, Green J, Potter JD, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. Gastroenterology 2008;135:419-28.
22. Clendenning M, Hampel H, LaJeunesse J, Lindblom A, Lockman J, Nilbert M, et al. Long-range PCR facilitates the identification of PMS2-specific mutations. Hum Mutat 2006;27:490-5.
23. Hendriks YM, Jagmohan-Changur S, van der Klift HM, Morreau H, van Puijenbroek M, Tops C, et al. Heterozygous mutations in PMS2 cause hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome). Gastroenterology 2006;130:312-22.
24. Vasovcak P, Krepelova A, Menigatti M, Puchmajerova A, Skapa P, Augustinakova A, et al. Unique mutational profile associated with a loss of TDG expression in the rectal cancer of a patient with a constitutional PMS2 deficiency. DNA Repair (Amst) 2012;11:616-23.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-18]