مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره نوزدهم، شماره ۱۲، آذر ۱۳۹۶، صفحه ۲۷-۲۲

گزارش کوتاه

بررسی جهش در بخشی از اگزون ۱۵ ژن APC در مبتلایان به پولیپوز آدنوماتوز فامیلی در استان گیلان

مهرناز احمدشعربافی (MSc)[۱]، نجمه رنجی (PhD)[۲*]

۱-دانشکده علوم پایه، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی
۲-گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی

دریافت: ۹۶/۴/۲۹، اصلاح: ۹۶/۷/۲۲، پذیرش: ۹۶/۸/۲۱

خلاصه

سابقه و هدف: پولیپوز آدنوماتوز فامیلی (Familial adenomatous polyposis) FAP یک سرطان کلورکتال در اثر جهش در ژن *APC* است که بصورت اتوزومی غالب به ارث می‌رسد. در مبتلایان به FAP بعد از ۲۰ سالگی، آدنوم‌ها شکل گرفته که یک یا دو دهه بعد به تومور بدخیم پیشرفت می‌کنند. هدف از این مطالعه بررسی جهش در اگزون ۳ و بخشی از اگزون ۱۵ در ژن *APC* از مبتلایان به FAP در استان گیلان می باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی مبتلایان به FAP با داشتن بیش از صد پولیپ در کلورکتال، از بین ۱۰۰ فرد مبتلا به سرطان کلورکتال شناسایی و پنج سی سی خون از بیماران تهیه شد. اگزون ۳ و بخشی از اگزون ۱۵ ژن *APC* بواسطه واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) تکثیر شد و برای تعیین نوع جهش های کوچک تحت تعیین توالی مستقیم قرار گرفتند.

یافته‌ها: در این مطالعه یک جهش بی معنی (c.3184C>T, p.Q1062X) در یک فرد مبتلا به FAP کلاسیک با پولیپوز شدید شناسایی شد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که پولیپوز شدید در فرد مبتلا به FAP با جهش بی معنی که منجر به تولید پروتئین کوتاه شده APC شد، مرتبط می باشد.

واژه‌های کلیدی: ژن APC، FAP، جهش، PCR، سکوئنسینگ.

مقدمه

پولیپوز آدنوماتوز فامیلی (Familial adenomatous polyposis) FAP یک سندرم مستعد کننده فرد به سرطان کلورکتال است (۱) که با الگوی اتوزومی غالب به ارث می‌رسد (۳و۲) و به طور تقریبی یک در هر پنج تا ده هزار نفر در هر جمعیت شیوع دارد (۴). این بیماری با ایجاد صدها تا هزاران پولیپ آدنوماتوزی در کولون و رکتوم در دهه دوم تا سوم زندگی تظاهر می‌یابد (۵). سیگموئیدسکوپی دوره ای کلورکتال از ده سالگی و کولکتومی از ۲۰ سالگی برای جلوگیری از سرطانی شدن پولیپ ها پیشنهاد می‌شود (۴). علت ژنتیکی FAP، جهش ژرمینال در ژن *APC*(Adenomatous Polyposis Coli) است. بلندترین اگزون آن، اگزون ۱۵ بوده که نقاط داغ جهش پذیری (کدون های ۱۰۶۱ و ۱۳۰۹) در مبتلایان به FAP در این اگزون قرار دارند. در مطالعات مختلف در ایران (۶) و دیگر کشورها (۸و۷) جهش هایی که منجر به حذف چند نوکلئوتیدی در این دو ناحیه شده در مبتلایان به FAP گزارش شده است. در FAP کلاسیک، پولیپ‌های آدنوماتوزی معمولا از ۱۶ سالگی ظاهر می شوند و به بیش از صد پولیپ در کلورکتال می‌رسند و در صورت عدم درمان، بروز سرطان کلورکتال در ۴۰ سالگی حتمی است (۹). AFAP(Attenuated FAP) فرم خفیف‌تری از پولیپوزآدنوماتوز فامیلی است که نسبت به FAP کلاسیک، دیرتر و با تعداد کمتر پولیپ (۱۰ تا ۱۰۰) در کلورکتال ظاهر می‌شود(۱۰). با توجه به اینکه FAP یک بیماری اتوزومی غالب با احتمال مرگ در جوانی در صورت عدم درمان است، لازم است افراد در خطر بیماری از سنین کم مورد غربالگری های بالینی قرار گیرند. با توجه به طول زیاد ژن لازم است در هر منطقه نقاط داغ جهش پذیری ژن شناسایی شود. با هدف شناسایی جهش‌های شایع در استان گیلان در این مطالعه جهش‌های ژن *APC* در مبتلایان به FAP در اگزون ۳ و بخشی از اگزون ۱۵ به روش PCR- سکونسینگ، بررسی شد.

مواد و روش‌ها

نمونه‌گیری از بیماران: این مطالعه مقطعی، پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی لرستان با کد اخلاق LUMS.REC.۱۳۹۵.۸۰ طی یک دوره شش ماهه بر روی ۵ بیمار مبتلا به FAP از بین ۱۰۰ فرد مبتلا به سرطان کلورکتال مراجعه کننده به مطب متخصصین دستگاه گوارش و کبد و انکولوژی با داشتن ۵ تا ۱۰۰ پولیپ (AFAP) و بیش از ۱۰۰ پولیپ در کلورکتال (FAP کلاسیک) (۱۱) انجام شد. بعد از تکمیل فرم رضایت نامه، از بیماران خون گیری انجام شد. نمونه‌های خونی در لوله های فالکون ۱۵ سی سی حاوی EDTA ۰/۵ M (به عنوان ماده ضد انعقاد خون) به آزمایشگاه منتقل شد.

این مقاله حاصل پایان نامه مهرناز احمدشعربافی دانشجوی کارشناسی ارشد رشته ژنتیک دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان می باشد.

*مسئول مقاله: دکتر نجمه رنجی
آدرس: رشت، پل تالشان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت، گروه زیست شناسی. تلفن: ۰۱۳-۳۳۴۲۴۰۸۰
E-mail: n_ranji@iaurasht.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.12.4.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.19.12.22]

استخراج DNA ژنومی: تخلیصDNA با استفاده از کیت DynabioTM Blood/Tissue DNA Extraction mini kit (تکاپوزیست، تهران) طبق دستورالعمل شرکت سازنده صورت گرفت. جهت اطمینان از سالم بودن DNA تخلیص شده، نمونه ها در ژل آگارز ۱/۵٪ الکتروفورز گردید.

واکنش PCR و تعیین‌توالی: بعد از تخلیص DNA، اجزای واکنش PCR در حجم نهایی۲۵ µl با استفاده از کیت Golden double helix (شرکت Golden double helix، کره جنوبی) با افزودن DNA ژنومی، جفت پرایمر (۲۰ µM) و آب استریل به محلول PreMix (حاوی آنزیم، کوفاکتور و بافر مخصوص) آماده شد. پرایمرهای مورد استفاده در این تحقیق (اگزون ۳ و بخشی از اگزون ۱۵) با استفاده از نرم افزار CLC main workbench v3.5 صورت گرفته و از نظر منحصر بودن با نرم افزار آنلاین BLAST مورد بررسی قرار گرفت. سپس سنتز پرایمرها توسط شرکت Macrogen (کره جنوبی) صورت گرفت (جدول ۱). واکنش PCR با استفاده از ترموسایکلر Analaytik Jena (آلمان) طبق برنامه یک مرحله واسرشت شدن ابتدایی در ۹۴°C بمدت ۵ دقیقه انجام شد، ۳۰ سیکل به ترتیب در دمای ۹۴°C بمدت ۱ دقیقه، ۶۵°C بمدت ۱ دقیقه و ۷۲°C بمدت ۱ دقیقه و یک مرحله گسترش نهایی در دمای ۷۲°C بمدت ۵ دقیقه انجام شد. بعد از اطمینان از تک باند بودن محصولات PCR با طول مشخص در ژل آگارز ۲٪، نمونه ها با حفظ زنجیره سرمایی توسط شرکت نوین ژن شمال (ایران، رشت) به شرکت Macrogen کره جنوبی ارسال گردید. نمونه ها توسط شرکت Macrogen تعیین توالی شد. سپس نتایج حاصل از تعیین توالی به کمک نرم افزار CLC main workbench v3.5 و نرم افزار آنلاین BLAST از نظر وجود جهش در نمونه‌های بیمار در مقایسه با نمونه رفرنس موجود در سایت NCBI (NG_008481.4) مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه پنج فرد مبتلا به FAP شناسایی شدند. یک فرد مبتلا به FAP خفیف(۴۸ ساله) و ۴ فرد مبتلا به FAP کلاسیک(۳۰ تا۴۰ ساله) بودند(جدول ۲).

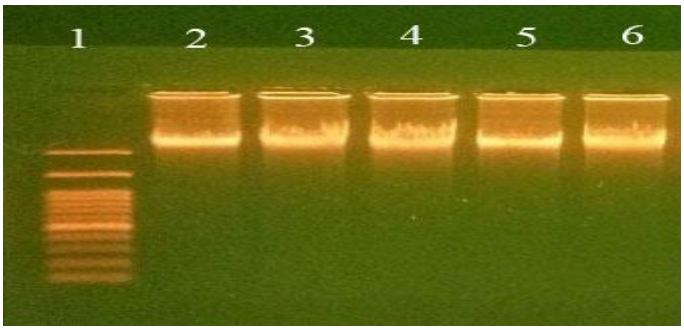
تعیین توالی اگزون ۳ و بخشی از اگزون ۱۵ ژن *APC*: بعد از اطمینان از صحت استخراج DNA (شکل ۱) و واکنش PCR (شکل ۲ و شکل ۳)، نتایج سکوئنسینگ گردید. نتایج آنالیز تعیین توالی نشان داد که هیچ یک از بیماران در اگزون ۳ جهش ندارند (شکل۴). در این مطالعه در بیمار شماره ۳ با داشتن پولیپوز شدید و سابقه فامیلی FAP، یک جهش خاموش (c.3183A>G, p.K1061K) با تغییر AAA>AAG در کدون ۱۰۶۱(شکل۵) و یک جهش بی معنی (c.3184C>T, p.Q1062X) با تغییر CGA>TGA در کدون ۱۰۶۲(شکل۶) گزارش شد که جهش بی معنی در این فرد باعث تبدیل آمینو اسیدگلوتامین به کدون پایان گردید.

جدول۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در واکنش PCR

طول محصول PCR	توالی پرایمر	نام پرایمر	شماره اگزون
۴۳۱bp	5'-TTTTACCCTGACCCAAGTGGAC -3'	APC- F1	اگزون ۳
	5'-CAATAAACTGGAGTACACAAGGC -3'	APC- R1	
۷۸۸bp	5'-GAACAAAAGGAGATGTGGAATACTTGG-3'	APC- F2	اگزون ۱۵
	5'- TTCTGTTGCTGGATGGTAGTTGCC-3'	APC- R2	
۷۹۴bp	5'-CAGTGTTACCCAGCTCCTCTTCATC -3'	APC-F3	اگزون ۱۵
	5'-AAAATGTGGTTGGAACTTGAGGTGT -3'	APC-R3	

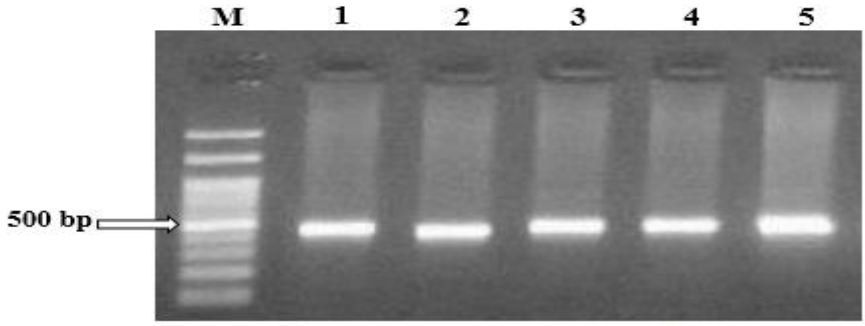
جدول ۲. اطلاعات فردی و پاتولوژیکی بیماران

کد شناسایی بیمار	جنسیت	میزان پولیپ	قومیت	خویشاوند بیمار	نوع سرطان در خویشاوندان
۱	مرد	پولیپوز شدید	گیلک	–	–
۲	زن	پولیپوز خفیف	گیلک	چندین خویشاوند بیمار	سرطان روده بزرگ
۳	زن	پولیپوز شدید	گیلک	چندین خویشاوند بیمار	–
۴	مرد	پولیپوز شدید	گیلک	–	–
۵	مرد	پولیپوز شدید	گیلک	پدر و برادر	سرطان روده بزرگ

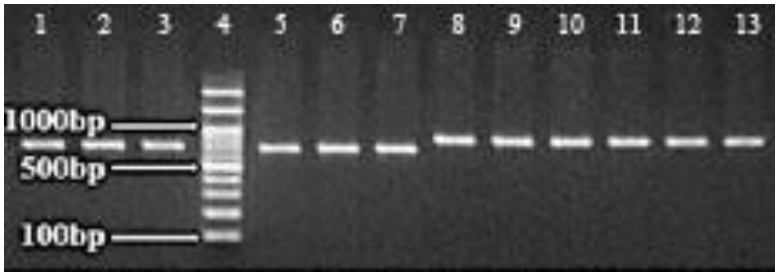


شکل ۱. الکتروفورز نمونه های تخلیص شده DNA در ژل آگارز ۱/۵٪. نمونه ۱ مربوط به مارکرDNA (۱۰۰ bp) است. نمونه های ۲ تا ۶ مربوط به DNAهای تخلیص شده بیماران می باشد.

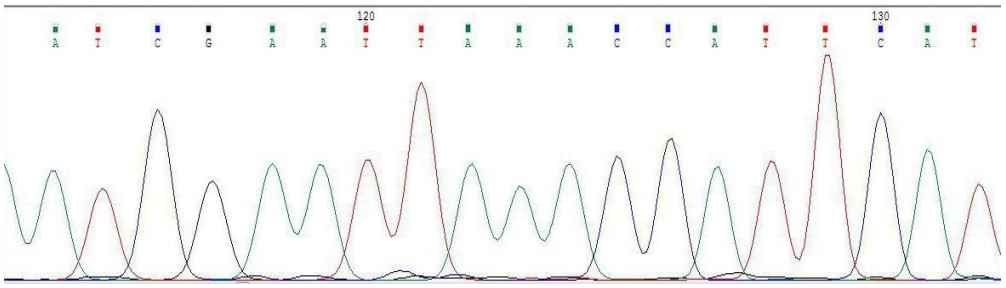
[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.12.4.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.19.12.22]



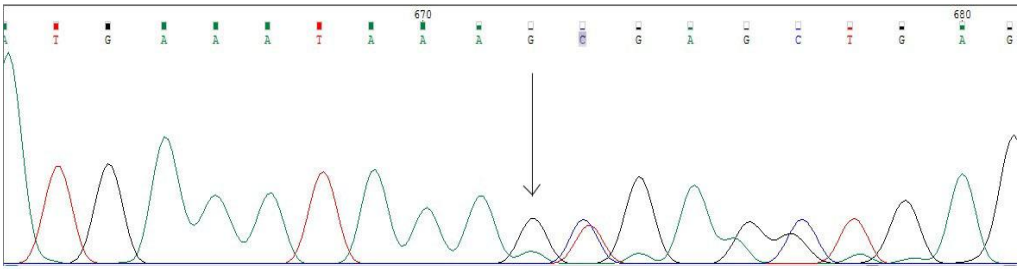
شکل ۲. الکتروفورز محصولات PCR حاصل از تکثیر با جفت پرایمر۳ برای اگزون ۳ در ژن APC در ژل آگارز ۲٪. در چاهک های ۱ تا ۵ مشاهده می شود. طول این قطعات، ۴۳۱ جفت باز است که پایینتر از قطعه ۵۰۰ جفت بازی مارکر قرار گرفته اند. M: مارکر مولکولی ۱۰۰ جفت بازی است



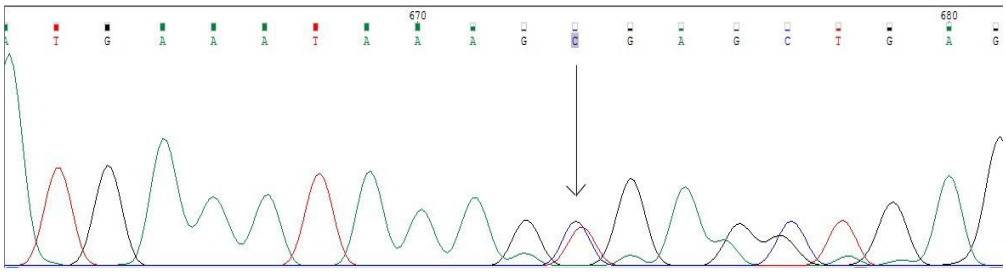
شکل ۳. الکتروفورز محصولات PCR حاصل از تکثیر با جفت پرایمر ۱ و ۲ به ترتیب با طول ۷۸۸ جفت باز (نمونه های ۱ تا ۷) و ۷۹۴ جفت باز (نمونه های ۸ تا ۱۳) برای اگزون ۱۵ ژن APC در ژل آگارز ۲ ٪ می باشد. مارکر مولکولی (نمونه ۴) ۱۰۰ جفت بازی است



شکل ۴. الکتروفروگرام مربوط به نمونه شماره ۱ (اگزون۳). در این نمونه جهشی مشاهده نشد



شکل ۵. الکتروفروگرام مربوط به ژن *APC* در بیمار شماره ۳ توسط پرایمر۲ (اگزون۱۵). در این نمونه جهش خاموش K1061K (c.3183A>G) گزارش شد



شکل ۶. الکتروفروگرام مربوط به ژن *APC* در بیمار شماره ۳ توسط پرایمر ۲ (اگزون۱۵). در این نمونه جهش بی معنی Q1062X (c.3184C>T) گزارش شد

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.12.4.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.19.12.22]

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه با بررسی پنج فرد مبتلا به FAP در یکی از بیماران، جهش Q1062X در اگزون ۱۵ ژن APC شناسایی شد. با توجه به اینکه افراد مبتلا به FAP در منطقه به دلیل ابتلا به سرطان دارای شرایط نامساعدی بودند و یا دارای چندی مورد مرگ سرطانی در خویشاوندان بودند، نمونه گیری از همه افراد مبتلا در استان امکان پذیر نبود. با این حال پنج فرد مبتلا غیرخویشاوند در این مطالعه مشارکت داشتند. با توجه به طول زیاد ژن APC و نیاز به صرف هزینه بالا برای تعیین توالی طول کامل ژن بخشی از ژن APC که حاوی نقاط داغ جهش پذیری بود (۱۲) مورد بررسی قرار گرفت. همچنین به دلیل اینکه یکی از افراد مبتلا، دچار AFAP بود لازم بود نواحی محتمل تر جهش پذیری در این فرد بررسی شود که در این تحقیق اگزون ۳ ژن APC به عنوان یکی از نواحی جهش پذیر در افراد AFAP (۱۳) مورد مطالعه قرار گرفت. در مطالعه حاضر هیچ یک از بیماران در اگزون ۳ جهشی نداشتند.

هرچند در افراد مبتلا به AFAP انتظار می رود جهش در انتهای '۵ ژن (پنج اگزون ابتدای ژن)، در ناحیه با اسپلایسینگ متغیر اگزون ۹ و انتهای '۳ ژن (بعد از کدون ۱۵۸۰) بیشتر رخ دهد(۱۳) اما در بیمار مورد مطالعه در این تحقیق در اگزون ۳ به عنوان یکی از نواحی محتمل تر جهش در این افراد، جهشی شناسایی نشد. بررسی نواحی جهش پذیر ژن APC در اگزون ۱۵ به روش تعیین توالی مستقیم نشان داد که یک بیمار مبتلا به FAP دارای جهش بی معنی Q1062X (c.3184C>T) است. جهش در کدون ۱۰۶۲ به عنوان یکی از کدون های داغ جهش پذیری در چندین مطالعه گزارش شده بود. در مطالعه Papp و همکاران جهش بی معنی Q1062X در اثر حذف پنج نوکلئوتیدی c.3183_3187del5 گزارش شد (۱۴). همچنین در مطالعه Khan و همکاران جهش بی معنی Q1062X با حذف پنج نوکلئوتیدی c.3183_3187del5 شناسایی شد (۷).

این مطالعات و دیگر مطالعات مشابه آنها از نظر نوع تغییر بازی با مطالعه حاضر تفاوت داشت اما نتیجه جهش در این ناحیه در همه مطالعات تبدیل کدون آرژنین به کدون خاتمه می باشد. حذف پنج نوکلئوتیدی با شروع از کدون ۱۰۶۱ (c.3183-3187delACAAA) و یا با شروع از کدون ۱۳۰۹ -(c.3927 3931delAAAGA) به عنوان شایعترین جهش ها و در نتیجه به عنوان نقاط داغ جهش پذیری گزارش شده است (۱۶و۱۵). در مطالعه Gómez-Fernández و همکاران در ۹ خانواده مبتلا به FAP این دو جهش با فراوانی بالا گزارش شدند (۱۷). در حالیکه در مطالعه حاضر با جابجایی نوکلئوتیدی در کدون ۱۰۶۲ منجر به ختم پروتئین سازی در کدون ۱۰۶۲ می شود اما در مطالعات ذکر شده حذف با شروع از کدون ۱۰۶۱ منجر به ختم پروتئین سازی در کدون ۱۰۶۲شده است. از سوی دیگر جهش Q1062X از نوع جابجایی نوکلئوتیدی بوده و باعث ختم پروتئین سازی در کدون ۱۰۶۲ گردید. فرد مبتلا دچار پولیپوز شدید بود و چندین خویشاوند بیمار نیز داشت. در این بیمار، جهش ذکر شده باعث شد APC موتانت به جهت نداشتن توالی های تکراری ۱۵ و ۲۰ آمینو اسیدی قادر به اتصال کامل به بتا-کاتنین و در نتیجه تنظیم این پروتئین نباشد. بنابراین حذف بخشی از توالی های تکراری ۱۵ آمینواسیدی(۱۲) به تنهایی تاثیر چندانی در سرطان زایی ندارد و دلیل بیماریزا بودن جهش در این ناحیه به علت فقدان نواحی C ترمینال ازجمله توالی تکراری ۲۰ آمینواسیدی می‌باشد (۱۴).

برای تنظیم مقدار سیتوپلاسمی β کاتنین حداقل سه توالی ۲۰ آمینواسیدی درAPC لازم است که حذف همه یا اغلب آنها در تومورها دیده شده است (۱۲). همچنین این پروتئین کوتاه شده فاقد دیگر توالیهای C ترمینال چون توالی‌های قابل اتصال به میکروتوبولهای میتوزی و EB1 می‌باشد که سبب اختلال در تفکیک کروموزومها شده و ایجاد سلولهای آنیوپلوئید و ناپایداریهای کروموزومی نماید. در واقع نتیجه چنین جهشی در سلولهای ژرمینال مبتلایان، بروز پولیپوز آدنوماتوز فامیلی در سنین جوانی است که در صورت عدم درمان به موقع، امکان پیشرفت آدنوم به کارسینوم و سرطانی شدن پولیپ‌ها در این افراد وجود دارد. با توجه به توارث اتوزومی غالب بیماری FAP، لازم است اقدامات پیشگیرانه برای بروز سرطان در افراد در خطر بیماری در نظر گرفته شود. به این منظور لازم است افراد در خطر از سنین پایین از نظر جهش ژنی مورد غربالگری قرار گرفته تا در صورت وجود جهش، آزمایشات و مداخلات پزشکی پیشگیرانه سرطان در آنها مورد استفاده قرار گیرد. قابل ذکر است بین موقعیت جهش (ژنوتایپ) و فنوتایپ این بیماری ارتباط وجود داشته و از این نظر با شناسایی جهش می توان از راهکارهای درمانی مناسبی برای این افراد بهره برد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از متخصصین دستگاه گوارش و کبد و متخصصین انکولوژی که در تهیه نمونه های بیماران همکاری داشتند تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.12.4.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.19.12.22]

Investigation of Mutation in a Part of Exon 15 of APC Gene in Patients with Familial Adenomatous Polyposis in Gilan Province

M. Ahmad Sharbafi (MSc)[1], N. Ranji (PhD)*[2]

1.Faculty of Basic Sciences, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, I.R.Iran
2.Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 19(12); Dec 2017; PP: 22-7
Received: Jul 20th 2017, Revised: Oct 14th 2017, Accepted: Nov 12th 2017.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Familial adenomatous polyposis (FAP) is a colorectal cancer caused by the mutation in the APC gene, inherited as an autosomal dominant. In patients with FAP, adenomas are formed after the age of 20, which develop malignant tumors one or two decades later. The aim of this study was to determine the mutation in a part of exon 15 of APC gene in patients with familial adenomatous polyposis in Gilan province.

METHODS: In this study, a nonsignificant mutation (c.3184C > T, p.Q1062X) was identified in a person with a classic FAP with severe polyposis.

FINDINGS: In this study one nonsense mutation (c.3184C>T, p.Q1062X) was identified in a classic FAP patient with severe polyposis.

CONCLUSION: The results of the study showed that severe polyposis was associated with a nonsignificant mutation that resulted in the production of short APC protein in a person with FAP.

KEY WORDS: *APC Gene, FAP, Mutation, PCR, Sequencing.*

Please cite this article as follows:
Ahmad Sharbafi M, Ranji N. Investigation of Mutation in a Part of Exon 15 of APC Gene in Patients with Familial Adenomatous Polyposis in Gilan Province. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(12):22-7.

* **Corresponding author: Ranji (PhD)**
Address: Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, I.R.Iran
Tel: +98 1333424080
E-mail: n_ranji@iaurasht.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.12.4.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.19.12.22]

References

1.Zhang Z, Liang S, Wang D, Li Y, Wang B, Jiang T, et al. A novel pathogenic single nucleotide germline deletion in APC gene in a four generation Chinese family with familial adenomatous polyposis. Sci Rep. 2017;7(1):12357.

2.Roncucci L, Pedroni M, Mariani F. Attenuated adenomatous polyposis of the large bowel: Present and future. World J Gastroenter. 2017;23(23):4135-9.

3.Ghorbanoghli Z, Bastiaansen BA, Langers AM, Nagengast FM, Poley JW, Hardwick JC, et al. Extracolonic cancer risk in Dutch patients with APC (adenomatous polyposis coli)-associated polyposis. J Med Gen. 2017.

4.Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol. 2007;61(2):153-61.

5.Plawski A, Banasiewicz T, Borun P, Kubaszewski L, Krokowicz P, Skrzypczak-Zielinska M, et al. Familial adenomatous polyposis of the colon. Hereditary cancer in clinical practice. 2013;11(1):15.

6.Sadighi S, Ghaffari-Moghaddam M, Saffari M, Mohagheghi MA, Shirkoohi R. A patient with desmoid tumors and familial fap having frame shift mutation of the apc gene. Acta medica Iranica. 2017;55(2):134-8.

7.Khan N, Lipsa A, Arunachal G, Ramadwar M, Sarin R. Novel mutations and phenotypic associations identified through apc, mutyh, nthl1, pold1, pole gene analysis in indian familial adenomatous polyposis cohort. Sci Rep. 2017;7(1):2214.

8.Dodaro C, Grifasi C, Florio J, Santangelo ML, Duraturo F, De Rosa M, et al. The role of mutation analysis of the APC gene in the management of FAP patients. A controversial issue. Ann Italian Di Chirurg. 2016;87:321-5.

9.Talseth-Palmer BA. The genetic basis of colonic adenomatous polyposis syndromes. Heredit Cancer Clin Prac. 2017;15:5.

10.Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:22.

11.Marabelli M, Molinaro V, Abou Khouzam R, Berrino E, Panero M, Balsamo A, et al. Colorectal adenomatous polyposis: heterogeneity of susceptibility gene mutations and phenotypes in a cohort of italian patients. Gen Test Molecul Biomarkers. 2016;20(12):777-85.

12.Masjedizade A FA, Galedari H, Ranji N. A study on mutations in hotspot sites of exon 15 of apc gene in familial adenomatous polyposis patients and their relatives in Iran Khuzestan province. Sci Med J. 2009;8(1):70-8.

13.Torrezan GT, da Silva FC, Santos EM, Krepischi AC, Achatz MI, Aguiar S, Jr., et al. Mutational spectrum of the APC and MUTYH genes and genotype-phenotype correlations in Brazilian FAP, AFAP, and MAP patients. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:54.

14.Papp J, Kovacs ME, Matrai Z, Orosz E, Kasler M, Borresen-Dale AL, et al. Contribution of APC and MUTYH mutations to familial adenomatous polyposis susceptibility in Hungary. Fam Cancer. 2016;15(1):85-97.

15.Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R, Mangold E, Pagenstecher C, Propping P, et al. Frequency and parental origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. Eur J Hum Genet. 2004;12(1):52-8.

16.Christie M, Jorissen RN, Mouradov D, Sakthianandeswaren A, Li S, Day F, et al. Different APC genotypes in proximal and distal sporadic colorectal cancers suggest distinct WNT/beta-catenin signalling thresholds for tumourigenesis. Oncogene. 2013;32(39):4675-82.

17.Gomez-Fernandez N, Castellvi-Bel S, Fernandez-Rozadilla C, Balaguer F, Munoz J, Madrigal I, et al. Molecular analysis of the APC and MUTYH genes in Galician and Catalonian FAP families: a different spectrum of mutations?. BMC Med Gen. 2009;10:57.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1396.19.12.4.7]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.19.12.22]