

散发性结直肠癌发病分子机制研究进展

毛盈颖,李迎君,陈 坤

(浙江大学公共卫生学院,浙江 杭州 310058)

摘要:结直肠癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一,其病因和发病机制十分复杂。自1974年Morson提出结直肠腺瘤癌变序贯学说以来,随着现代分子生物学技术的飞速发展,研究者对结直肠癌发病的分子机制进行了深入研究。目前认为,结直肠癌的发生是一个多因素、多步骤、内外因交互作用的结果,且具有鲜明的分子特征,主要包括癌基因的激活、抑癌基因的失活及基因组不稳定现象等。全文主要围绕结直肠癌发病分子机制的最新研究进展作一综述。

关键词:结直肠癌;发病机制;染色体不稳定;微卫星不稳定; CpG 甲基化表型

中图分类号:R735.3⁺4 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2014)02-0097-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.02.A004

Research Progress in Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer

MAO Ying-ying, LI Ying-jun, CHEN Kun

(Department of Epidemiology and Biostatistics, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract:Colorectal cancer(CRC) is one of the most common digestive system malignancies, and the etiological factors and pathogenetic mechanisms underlying CRC development appear to be complex and heterogeneous. Since Morson first proposed "the adenoma-carcinoma sequence" in 1974, the pathogenesis of CRC has been extensively studied with the rapid advancement of the molecular biological techniques. The development of CRC is recognized as a multi-factorial, multi-stage process with intense crosstalk of both genetic and environmental risk factors, and has distinct molecular characteristics, such as activation of oncogenes, loss-of-function of tumor suppressor genes, and genomic instability. In this review, the most up-to-date progresses in the study of molecular pathogenesis of CRC are discussed.

Key words:colorectal cancer; pathogenetic mechanisms; chromosomal instability; microsatellite instability; CpG island methylator phenotype

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的消化系统恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率在全球仍呈上升趋势。据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)报道,2008年全球约有123万结直肠癌新发病例,约60万人死于结直肠癌^[1]。在我国,1991~2005年结直肠癌是发病率上升最快的三大恶性肿瘤之一^[2]。据2012年肿瘤登记年报报道,我国结直肠癌发病率已跃居恶性肿瘤发病率的第三位,死亡率居第五位。

80%左右的结直肠癌为散发性。与遗传性结直肠癌相比,散发性结直肠癌的病因和发病机制十分复

杂。随着现代分子生物学技术的飞速发展和研究工作不断深入,目前认为散发性结直肠癌的发生是一个多因素、多步骤、内外因交互作用的结果,且具有鲜明的分子特征。本文主要就散发性结直肠癌发病分子机制的最新研究进展作一介绍。

1 结直肠腺瘤癌变序贯学说

Morson^[3]于1974年最先提出了结直肠腺瘤癌变的序贯学说(the adenoma-carcinoma sequence),认为绝大多数结直肠癌起源于腺瘤,因此将腺瘤视作癌前病变。1986年,Herrera等^[4]发现APC基因与家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis,

收稿日期:2013-10-24;修回日期:2013-12-09

基金项目:国家自然科学基金(81072356,81373087)

通讯作者:陈坤,E-mail:ck@zju.edu.cn

FAP)及散发性结直肠癌的发病密切相关。1990年, Fearon等^[5]在总结了结直肠癌发病机制研究成果的基础上提出了结直肠癌从正常黏膜上皮-腺瘤-腺癌的组织发生过程中癌基因和抑癌基因渐次改变的经典分子模型。这些遗传学和表观遗传学改变不断累积引发重要信号通路的功能紊乱是结直肠癌发生的关键因素,其中 *APC*、*KRAS*、*SMAD4*、*DCC*、*TP53* 和 DNA 错配修复基因的突变是最常见也是最具特征性的分子事件^[6]。

APC 基因位于染色体 5q21~22,被认为是上皮细胞复制的“看门基因”,其突变通常发生在正常黏膜上皮向腺瘤转变的早期阶段。约有 80% 的结直肠腺瘤和腺癌中存在 *APC* 基因失活突变^[7]。*APC* 参与 Wnt 信号通路,而 Wnt 信号通路是调控细胞增殖、分化的关键通路之一,在胚胎发育及肿瘤发生发展过程中起着重要作用^[8]。当 *APC* 基因发生突变使其编码的蛋白无法与 β -catenin 结合形成 β -catenin-Axin-APC-GSK3 β 复合体时, β -catenin 被持续激活并大量蓄积在细胞核和细胞质中,导致 Wnt 信号通路功能紊乱、下游的靶基因如 c-myc 转录持续增加,从而引发细胞的增殖失控^[9]。此外,*APC* 蛋白亦可通过与 β -catenin 和 E-cadherin 相互作用调节细胞之间的黏附,通过与微管蛋白相互作用影响细胞的迁移,因此,当 *APC* 发生失活突变时,细胞的黏附-迁移功能也会出现失常^[9]。

原癌基因 *RAS* 的活化突变发生在腺瘤恶性转变的早期阶段。在大于 1cm 的结直肠腺瘤中约有 50% 可检测到 *RAS* 家族(*HRAS*、*KRAS* 及 *NRAS*)中至少一个基因发生突变。在小于 1cm 的结直肠腺瘤中,其突变率与腺瘤不典型增生程度相关。绝大部分 *RAS* 家族基因突变为 *KRAS* 基因的第 12、13 和 61 密码子的错义突变^[10]。*KRAS* 基因的突变可以异常激活其下游分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路,引起 MAPK 信号级联反应,促进细胞的增殖;同时,*KRAS* 突变也可以异常激活 AKT 和 PIK3 信号通路,抑制凋亡的发生^[11]。

TGF- β 信号通路参与细胞的增殖、分化、迁移以及凋亡,其功能紊乱在中期结直肠腺瘤转变为晚期腺瘤过程中起了重要的作用。抑癌基因 *SMAD4* 位于染色体 18q21.1,编码 TGF- β 信号通路下游信号转导蛋白 Smad4。约 60% 的结直肠腺瘤中存在 *Smad4*

基因缺失或其所在染色体 18q 片段的缺失,另有 35% 的结直肠腺瘤中存在 *Smad4* 基因突变。*Smad4* 基因的功能缺失可以导致细胞过度增殖,促进结直肠腺瘤向高级别瘤转变或癌变^[12]。

约 50% 的晚期腺瘤和 70% 左右的结直肠腺瘤组织中可以检测出染色体 18q21 区域的杂合性缺失 (loss of heterozygosity, LOH), 从该区域克隆出一个新基因,命名为 *DCC* (deleted in colorectal carcinoma) 基因。目前研究认为,*DCC* 为抑癌基因,在结直肠腺瘤中表达很低。体内外实验发现,增加 *DCC* 的表达可以抑制肿瘤生长^[13]。其机制可能是 *DCC* 基因编码的蛋白在序列上与神经细胞黏附分子相似,在调节细胞与环境相互作用中发挥功能,因而 *DCC* 基因在结直肠腺瘤中失活可能引起细胞对来自其他细胞、胞外基质或可溶性分子等细胞外信号分子的识别发生变化,从而获得某些恶性表型,但尚存在争议^[13]。

TP53 基因位于 17 号染色体短臂上,是目前研究地最多的抑癌基因之一。*p53* 在细胞周期的各个阶段发挥调节作用以确保 DNA 修复系统的正常工作。近年来关于细胞凋亡的研究发现,*TP53* 亦与凋亡诱导相关,在大多数肿瘤中发生突变、重排或易位,导致 *p53* 蛋白功能被抑制。*TP53* 基因突变导致的 *p53* 通路功能紊乱是结直肠腺瘤发生的关键步骤。约有 50% 以上的结直肠腺瘤病例出现染色体 17 号短臂部分丢失,而在腺瘤病例中则很少见,因而 *TP53* 突变属于结直肠腺瘤进展后期的分子标志物^[14]。

DNA 错配修复 (mismatch repair, MMR) 系统是目前研究相对较多的肿瘤相关分子通路。许多结直肠腺瘤病例中存在 DNA 错配修复基因的突变,包括 *MSH2*、*MLH1*、*PMS1*、*PMS2*、*MSH6* 等^[15,16]。DNA 错配修复基因的突变可以引起 DNA 错配修复系统的功能下降或缺陷,从而使得 DNA 复制错误累积,引起遗传物质不稳定,增加细胞自发突变的频率,进而促进结直肠腺瘤的发生。

此外,除了上述这些癌基因的激活和抑癌基因的失活外,候选基因关联研究、全基因组关联分析、拷贝数变异分析以及二代测序等高通量研究亦发现了不少与结直肠腺瘤发生相关但突变频率较低的基因,如 *PARK2*^[17]、*IRS2*^[18] 等。以结直肠腺瘤全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 为例,目前共发现近 40 个与结直肠腺瘤易感性相关的单

Table 1 Single nucleotide sites related to hereditary predisposition of colorectal cancer

Author(year)	Primary screening samples	Multi-duplicated samples	SNPs	Loci	Gene	OR(95%CI)
Zanke et al. ^[19] (2007)	1257/1336	6223/6443	rs10505477	8q24.2		1.17 (1.12~1.23)
Tomlinson et al. ^[20] (2007)	930/960	7334/5246	rs6983267	8q24.2		1.21 (1.15~1.27)
Broderick et al. ^[21] (2007)	940/965	7473/5984	rs4939827	18q21.1	SMAD7	0.85 (0.81~0.89)
			rs12953717	18q21.1	SMAD7	1.17 (1.12~1.22)
			rs4464148	18q21.1	SMAD7	1.15 (1.09~1.21)
Tomlinson et al. ^[22] (2008)	3813/3836	15018/14704	rs16892766	8q23		1.25 (1.19~1.32)
			rs10795668	10p14		0.89 (0.83~0.91)
Tenesa et al. ^[23] (2008)	3069/3123	14500/13294	rs4939827	18q21.1	SMAD7	1.20 (1.16~1.24)
			rs7014346	8q24.2		1.19 (1.15~1.23)
			rs12953717	18q21.1		1.18 (1.12~1.23)
			rs3802842	11q23.1	C11orf93	1.11 (1.08~1.15)
Houlston et al. ^[24] (2008)	6780/6843	13406/14012	rs11213809	11q23.1	C11orf53	1.11 (1.07~1.16)
			rs961253	20p12		1.12 (1.08~1.16)
			rs355527	20p12		1.12 (1.08~1.17)
			rs4444235	14q22		1.11 (1.08~1.15)
			rs10411210	19q13.1	RHPN2	0.87 (0.83~0.91)
			rs9929218	16q22	CDH1	0.91 (0.89~0.94)
			rs1862748	16q22	CNH1	0.91 (0.88~0.94)
			rs7259371	19q13.1	RHPN2	0.89 (0.85~0.93)
Houlston et al. ^[25] (2010)	3334/4628	18095/20197	rs66901170	1q41		1.06 (1.03~1.09)
			rs11169552	12q13.1		0.92 (0.90~0.95)
			rs4925386	20q13.3	LAMA5	0.93 (0.91~0.95)
			rs6687758	1q41		1.09 (1.06~1.12)
			rs10936599	3q26.2	MYNN	0.93 (0.91~0.96)
Cui et al. ^[26] (2011)	1583/1898	4809/2973	rs713602	12q13.1		1.06 (1.04~1.08)
			rs7758229	6q25.3	SLC22A3	1.28 (1.18~1.39)
			rs6983267	8q24.2		1.18 (1.11~1.25)
			rs7837328	8q24.2		1.17 (1.10~1.24)
Peters et al. ^[27] (2012)	2906/3416	8161/9101	rs4779584	15q13.3		1.18 (1.11~1.24)
			rs4939827	18q21.1	SMAD7	0.88 (0.85~0.93)
			rs16892766	8q23.3		1.24 (1.14~1.34)
			rs3802842	11q23.1	C11orf93	1.14 (1.08~1.20)
Dunlop et al. ^[28] (2012)	8682/9649	21096/19555	rs1321311	6p21		1.10 (1.07~1.13)
			rs3824999	11q13.4	POLD3	1.08 (1.05~1.10)
			rs5934683	Xp22.2	SHROOM2	1.07 (1.04~1.10)
Fernandez-Rozadilla et al. ^[29] (2013)	881/667	1481/1850	rs12080929	1p33		0.73 (0.62~0.86)
			rs11987193	8p12		0.69 (0.59~0.82)
Jia et al. ^[30] (2013)	2098/5749	5358/5922	rs647161	5q31.1		1.17 (1.11~1.22)
			rs2423279	20p12.3		1.14 (1.08~1.19)
			rs10774214	12p13.32		1.17 (1.11~1.23)
			rs1665650	10q26.12		1.13 (1.08~1.19)

核苷酸位点,见 Table 1。这些研究发现了大量结直肠癌易感性位点,为深入研究结直肠癌发病的生物学机制提供了线索。

2 基因组不稳定性

除上述结直肠腺瘤癌变的序贯学说之外,基因

组不稳定性(genomic instability)亦被认为是结直肠癌发生的基础性机制。基因组不稳定性主要有三种形式:染色体不稳定性、微卫星不稳定性和 CpG 岛甲基化表型。这些基因组的不稳定现象可以引起众多癌基因的激活和抑癌基因的失活。其中,染色体不稳定性通常与 APC 基因突变相关,而微卫星不稳定性则通常与 DNA 错配修复基因缺陷相关。

2.1 染色体不稳定性

染色体不稳定性(chromosomal instability,CIN)是遗传不稳定最常见的表现形式之一,通常表现为染色体的获得或缺失、染色体易位、重排等,是结直肠癌的一种特殊表型。研究显示,约有85%的结直肠癌患者的基因组存在染色体不稳定现象,常见的染色体不稳定包括1p和8p的删除、17p和18q的杂合性缺失和20q的扩增。其发生原因尚不十分明了,目前认为细胞周期相关基因出现异常均可能导致染色体不稳定现象的发生,包括编码有丝分裂检测点蛋白如BUB1和BUB1B基因的突变、与中心体相关的丝氨酸激酶AURKA异常扩增、中心体数目和功能异常、有丝分裂过程中姐妹染色单体分离异常、DNA损伤修复及检测点功能异常、纺锤体检测点功能缺陷以及端粒异常等^[31,32]。

2.2 微卫星不稳定性

微卫星是由2~6个核苷酸组成的,具有高度多态性的简单串联重复序列,在1981年被首次发现^[33]。微卫星广泛分布与整个基因组DNA序列中,常见的有2、3、4核苷酸重复序列,尤以二核苷酸的重复序列(CA/GT)最为常见。微卫星不稳定性(microsatellite instability,MSI)是指微卫星序列中重复单位的增加或减少,是发生在核苷酸水平的不稳定现象,最早在结直肠癌中被发现^[34]。目前研究认为,微卫星不稳定性是遗传性非息肉病性结直肠癌(hereditary non-polyposis colorectal cancer,HNPCC)及部分散发性结直肠癌发生的重要原因。在微卫星不稳定的结直肠癌病例中,经常可以观察到DNA错配修复功能缺陷,尤其是MLH1启动子区的高甲基化沉默。微卫星不稳定性可导致多种抑癌基因如转化生长因子 β 受体2(TGFBR2)和编码BAX蛋白的基因失活,以及BRAF基因的活化,从而促进结直肠癌的发生^[35]。目前微卫星不稳定的检测主要采用1997年1月美国国立癌症研究所(National Cancer Institute,NCI)

推荐的一组微卫星标记,包括BAT25、BAT26、D2S2123、D5S346和D17S250。以上5个分子标记中2个或者2个以上发生微卫星不稳定现象称为MSI-H,仅一个发生微卫星不稳定称为MSI-L,没有发生微卫星不稳定则称为微卫星稳定(Microsatellite stable,MSS)。Timmermann等^[36]对MSI和MSS结直肠癌进行了全基因组外显子测序,发现MSI结直肠癌中存在359个功能性突变,而MSS中仅有45个,表明MSI结直肠癌具有高频突变表型。

2.3 CpG 岛高甲基化表型

表观遗传学修饰的改变出现在肿瘤发生发展过程中的不同阶段,主要包括组氨酸修饰、染色质重构和DNA甲基化。其中,DNA异常甲基化是研究较多的肿瘤发生机制之一,主要表现为整个基因组的低甲基化,以及一些抑癌基因如DNA修复基因启动子区的高甲基化。DNA甲基化在结直肠癌的发生发展过程中扮了重要的角色。1999年,Toyota等^[37]提出了CpG岛甲基化表型(CpG island methylator phenotype,CIMP),反映结直肠癌组织中多个抑癌基因启动子区的过度甲基化状态,包括MLH1、CDKN2A、MGMT、IGF2、RUNX3及SOCS1等。抑癌基因的过度甲基化可以导致基因的失表达,因此近有学者指出,多基因启动子过度甲基化可以作为一种新的基因组不稳定性机制。CpG岛甲基化表型出现在约10%~20%的结直肠癌组织中,与BRAF基因突变相关,以DNA错配修复基因MLH1高甲基化沉默最为常见,但其发生机制尚不明确^[38]。虽然目前CIMP和MSI是目前应用最为广泛的分子分型标记,但CIMP能否作为独立的分子分型标记仍有待进一步研究加以验证。

3 结直肠癌的分子分型

目前,研究者根据上述分子事件的发生情况将结直肠癌分为5个分子亚型^[39],分别为:(1)高CpG岛甲基化表型、高微卫星不稳定、MLH1启动子高甲基化、BRAF突变、染色体稳定的结直肠癌,通常称为散发性MSI-H型,约占12%,与息肉性增生和锯齿状腺瘤有关;(2)高CpG岛甲基化表型、低微卫星不稳定或微卫星稳定、MLH1启动子部分甲基化、BRAF突变、染色体稳定型,通常起源于锯齿状腺

瘤,约占8%;(3)低 CpG 岛甲基化表型、低微卫星不稳定或微卫星稳定、*KRAS* 突变、*MGMT* 启动子高甲基化、染色体不稳定型,通常起源于管状、管状绒毛样或锯齿状腺瘤,约占20%;(4)无 CpG 岛甲基化表型、微卫星稳定、染色体稳定型,起源于传统的结直肠癌腺瘤,约占57%;(5)遗传性 DNA 错配修复基因突变所致的 Lynch 综合征、无 CpG 岛甲基化表型、高微卫星不稳定、染色体稳定、无 *BRAF* 突变型,起源于传统腺瘤和少部分锯齿状腺瘤,约占3%。这些分子特征在病变的早期即已形成,其中1型和2型主要为锯齿状腺瘤,4型和5型主要为传统腺瘤,而3型包括了锯齿状和传统腺瘤。

4 结 语

结直肠癌是一种在生物学上高度异质的肿瘤,其病因和发病分子机制十分复杂。虽然目前研究取得了很大进步,但仍存在许多不足,如不少基因与结直肠癌的关系众说纷纭,且某些信号通路的作用机制尚不完全清楚,仍有待进一步证实。明确结直肠癌的病因和发病机制对于识别肿瘤组织学来源、预测肿瘤进展、复发转移风险或治疗敏感性等具有重要的意义,是实现结直肠癌个体化诊治的必然要求。因此,基于分子标志物研究为基础的分子分型将会使得结直肠癌的治疗方案更匹配肿瘤的生物学行为和发展规律,显著改变以往肿瘤的治疗策略,改善患者的预后。相信随着现代分子生物学技术的进步,结直肠癌发病分子机制研究可以为今后确定高危人群进行筛检、早期诊断和分子靶向治疗提供新的方向。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Yang L, Parkin DM, Li LD, et al. Estimation and projection of the national profile of cancer mortality in China: 1991-2005 [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(11): 2157-2166.
- [3] Morson BC. Evolution of cancer of the colon and rectum [J]. *Cancer*, 1974, 34(3): s845-s849.
- [4] Herrera L, Kakati S, Gibas L, et al. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q [J]. *Am J Med Genet*, 1986, 25(3): 473-476.
- [5] Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis [J]. *Cell*, 1990, 61(5): 759-767.
- [6] Arends MJ. Pathways of colorectal carcinogenesis [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2013, 21(2): 97-102.
- [7] Luchtenborg M, Weijenberg MP, Roemen GM, et al. APC mutations in sporadic colorectal carcinomas from The Netherlands Cohort Study [J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(7): 1219-1226.
- [8] Kolligs FT, Bommer G, and Goke B. Wnt/beta-catenin/tcf signaling: a critical pathway in gastrointestinal tumorigenesis [J]. *Digestion*, 2002, 66(3): 131-144.
- [9] Fodde R. The APC gene in colorectal cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2002, 38(7): 867-871.
- [10] Brink M, De Goeij AF, Weijenberg MP, et al. K-ras oncogene mutations in sporadic colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study [J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24(4): 703-710.
- [11] Parsons BL and Meng F. K-RAS mutation in the screening, prognosis and treatment of cancer [J]. *Biomark Med*, 2009, 3(6): 757-769.
- [12] Bellam N and Pasche B. Tgf-beta signaling alterations and colon cancer [J]. *Cancer Treat Res*, 2010, 155: 85-103.
- [13] Mehlen P and Fearon ER. Role of the dependence receptor DCC in colorectal cancer pathogenesis [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(16): 3420-3428.
- [14] Iacopetta B. TP53 mutation in colorectal cancer [J]. *Hum Mutat*, 2003, 21(3): 271-276.
- [15] Wheeler JM, Bodmer WF, and Mortensen NJ. DNA mismatch repair genes and colorectal cancer [J]. *Gut*, 2000, 47(1): 148-153.
- [16] Poulogiannis G, Frayling IM, Arends MJ. DNA mismatch repair deficiency in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome [J]. *Histopathology*, 2010, 56(2): 167-179.
- [17] Poulogiannis G, McIntyre RE, Dimitriadis M, et al. PARK2 deletions occur frequently in sporadic colorectal cancer and accelerate adenoma development in Apc mutant mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(34): 15145-15150.
- [18] Day E, Poulogiannis G, McCaughan F, et al. IRS2 is a candidate driver oncogene on 13q34 in colorectal cancer [J]. *Int J Exp Pathol*, 2013, 94(3): 203-211.
- [19] Zanke BW, Greenwood CM, Rangrej J, et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on chromosome 8q24 [J]. *Nat Genet*, 2007, 39(8): 989-994.
- [20] Tomlinson I, Webb E, Carvajal-Carmona L, et al. A genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility variant for colorectal cancer at 8q24.21 [J].

- Nat Genet, 2007, 39(8): 984–988.
- [21] Broderick P, Carvajal-Carmona L, Pittman AM, et al. A genome-wide association study shows that common alleles of SMAD7 influence colorectal cancer risk [J]. Nat Genet, 2007, 39(11): 1315–1317.
- [22] Tomlinson IP, Webb E, Carvajal-Carmona L, et al. A genome-wide association study identifies colorectal cancer susceptibility loci on chromosomes 10p14 and 8q23.3 [J]. Nat Genet, 2008, 40(5): 623–630.
- [23] Tenesa A, Farrington SM, Prendergast JG, et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21 [J]. Nat Genet, 2008, 40(5): 631–637.
- [24] Houlston RS, Webb E, Broderick P, et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies four new susceptibility loci for colorectal cancer [J]. Nat Genet, 2008, 40(12): 1426–1435.
- [25] Houlston RS, Cheadle J, Dobbins SE, et al. Meta-analysis of three genome-wide association studies identifies susceptibility loci for colorectal cancer at 1q41, 3q26.2, 12q13.13 and 20q13.33 [J]. Nat Genet, 2010, 42(11): 973–977.
- [26] Cui R, Okada Y, Jang SG, et al. Common variant in 6q26-q27 is associated with distal colon cancer in an Asian population [J]. Gut, 2011, 60(6): 799–805.
- [27] Peters U, Hutter CM, Hsu L, et al. Meta-analysis of new genome-wide association studies of colorectal cancer risk [J]. Hum Genet, 2012, 131(2): 217–234.
- [28] Dunlop MG, Dobbins SE, Farrington SM, et al. Common variation near CDKN1A, POLD3 and SHROOM2 influences colorectal cancer risk [J]. Nat Genet, 2012, 44(7): 770–776.
- [29] Fernandez-Rozadilla C, Palles C, Carvajal-Carmona L, et al. BMP2/BMP4 colorectal cancer susceptibility loci in northern and southern European populations [J]. Carcinogenesis, 2013, 34(2): 314–318.
- [30] Jia WH, Zhang B, Matsuo K, et al. Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer [J]. Nat Genet, 2013, 45(2): 191–196.
- [31] Barber TD, Mcmanus K, Yuen KW, et al. Chromatid cohesion defects may underlie chromosome instability in human colorectal cancers [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(9): 3443–3448.
- [32] Pino MS and Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer [J]. Gastroenterology, 2010, 138(6): 2059–2072.
- [33] Miesfeld R, Krystal M, and Arnheim N. A member of a new repeated sequence family which is conserved throughout eucaryotic evolution is found between the human delta and beta globin genes [J]. Nucleic Acids Res, 1981, 9(22): 5931–5947.
- [34] Boland CR and Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer [J]. Gastroenterology, 2010, 138(6): 2073–2087 e3.
- [35] Soreide K, Janssen EA, Soiland H, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer [J]. Br J Surg, 2006, 93(4): 395–406.
- [36] Timmermann B, Kerick M, Roehr C, et al. Somatic mutation profiles of MSI and MSS colorectal cancer identified by whole exome next generation sequencing and bioinformatics analysis [J]. PLoS One, 2010, 5(12): e15661.
- [37] Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, et al. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(15): 8681–8686.
- [38] Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer [J]. Nat Genet, 2006, 38(7): 787–793.
- [39] Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features [J]. Histopathology, 2007, 50(1): 113–130.