

# GENAI SVARBŪS STOROSIOS ŽARNOS VĖŽIO PATOGENEZĖJE

**DANGUOLĖ RAULINAITYTĖ, RASA UGENSKIENĖ, RASA JANČIAUSKIENĖ,  
ELONA JUOZAITYTĖ, LAURA KAIREVIČĖ**

*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Onkologijos institutas*

**Raktažodžiai:** storosios žarnos vėžys, genai, molekuliniai mechanizmai.

## **Santrauka**

Storosios žarnos vėžys vystosi kaupiantis genetiniams ir epigenetiniams pokyčiams, dėl kurių normalios epitelio ląstelės virsta invazine karcinoma. Kiekviename storosios žarnos naviko formavimosi etape dalyvauja skirtingi genai. Manoma, kad naviko iniciacijai svarbūs APC ir MMR genų pokyčiai, tolesnei progresijai - KRAS, BRAF, malignizacijos procesui - TP53, DCC ir kt. Normalių ląstelių piktybėjimas vyksta dėl chromosominio ir mikrosatelitų nestabilumų bei CpG salų metilinimo. Šie genomo persitvarkymai sąlygoja onkogenų aktyvinimą, naviką slopinančių genų inaktyvaciją ir pokyčius DNR reparacijos genuose.

## **IVADAS**

Storosios žarnos vėžys yra piktybinis navikas, augantis tiesiosios ir/ar gaubtinės žarnos sienelėje. Pagal sergamumą onkologinėmis ligomis, ši vėžio forma pasaulyje užima trečią vietą, o Lietuvoje yra viena iš penkių dažniausiai pasitaikančių vėžio lokalizacijų. Apie 90 proc. šios ligos atvejų yra sporadiniai ir tik ~10 proc. paveldimi. Kol kas nėra tiksliai žinoma, kokios yra šios ligos priežastys, tačiau manoma, kad gyvenimo būdas ir genetiniai bei epigenetiniai veiksniai yra itin svarbūs storosios žarnos vėžio formavimuisi.

Storosios žarnos vėžys vystosi kaupiantis genetiniams ir epigenetiniams pokyčiams, dėl kurių normalios epitelio ląstelės virsta invazine karcinoma. Tai daugiaetapis procesas, kuriame gali dalyvauti daugiau kaip 20 skirtingų genų, svarbių WNT-β-katenino, TGF-β, EGFR-MAPK ir PI3K signalo perdavimo sistemose.

**Straipsnyje apžvelgiami** molekuliniai mechanizmai bei genai, svarbūs storosios žarnos navikų etiopatogenezeje.

## **DARBO OBJEKTAS**

**Molekuliniai mechanizmai, svarbūs storosios žarnos vėžio formavimuisi.** Normalių ląstelių piktybėjimas gali

vykti dėl keleto molekulinų mechanizmų: chromosominio nestabilumo (angl. *chromosomal instability CIN*), mikrosatelitų nestabilumo (angl. *microsatellite instability MSI*) ir CpG salų metilinimo (angl. *CpG island methylator phenotype CIMP*). Dažniausiai storosios žarnos navikuose nustatomas chromosomų nestabilumas (~85 proc.), kurį lemia laipsniškas mutacijų kaupimasis. Tuomet vyksta chromosomų struktūros persitvarkymai, heterozigotiškumo praradimas, translokacijos, amplifikacijos ir delecijos. Nepaisant didelio CIN dažnio, tikslūs mechanizmai, sukeltantys šio tipo genetinius pokyčius, nėra dar iki galo aiškūs.

Kitas genetinis mechanizmas - mikrosatelitų nestabilumas. Jis storosios žarnos navikuose sutinkamas ~15 proc. dažniu. Mikrosatelitai yra 20-200 bazių porų (bp) ilgio DNR sekos, sudarytos iš 1-5 bp pasikartojimų. Jos sudaro apie 3 proc. viso genomo. Skirtingai nuo chromosominio nestabilumo, mikrosatelitų nestabilumo priežastys yra pakankamai aiškios. Dėl pažaidų DNR nesuporuotų nukleotidų reparacijos sistemoje (angl. *mismatch repair MMR*) kaupiasi replikacijos klaidos ir pasikartojančios sekos įgauna ar praranda pasikartojančius vienetus - susiformuoja mikrosatelitų nestabilumas.

CpG salų metilinimas yra trečiasis, epigenetinis, mechanizmas svarbus formuojantis storosios žarnos vėžiui. Netipiškas, aberantinis šių salų metilinimas sukelia naviką slopinančių genų, DNR reparacijos ir ląstelės ciklą reguliuojančių genų transkripcinį „nebylumą“, tokiu būdu prisidėdamas prie storosios žarnos vėžio vystymosi.

Šie genomo persitvarkymai inicijuoja pokyčius proto-onkogenuose, naviką slopinančiuose genuose ar DNR reparacijos genuose. Dėl mutacijų proonkogenuose, įprastuose žmogaus genuose, susidaro neįprastai aktyvūs onkogenai. Jų produktai, onkobaltymai, sustiprina augimo ir dalijimosi signalų sklaidimą ląstelėje, slopina mirties signalus ir taip skatina ląstelių piktybėjimą ir metastazavimą. Priešingai, naviką slopinantys genai stabdo ląstelės piktybėjimą. Jie kontroliuoja ląstelės dalijimosi, DNR reparacijos, apoptozės ir kitus svarbius procesus. Mutacijos inaktyvina naviką slopinančius genus ir sumažina jų koduojamų baltymų raišką bei aktyvumą. Daugybė specifinių mutacijų, įvykusių minėtuose genuose, suteikia navikinėms ląstelėms naujų

savybių, tokių kaip sugebėjimas išvengti apoptozės, pasipriešinti antiproliferaciniams signalams, stimuliuoti angiogenezę ir galiausiai metastazuoti. Mutacijos DNR reparacijos genuose stipriai padidina mutacijų dažnį ir sąlygoja mutacijų kaupimąsi onkogenuose ir naviką slopinančiuose genuose.

#### **Genai svarbūs storosios žarnos vėžio iniciacijai.**

**APC.** Storosios žarnos vėžio formavimasis yra daugiatapis procesas, prasidedantis nuo ankstyvos adenomos ir per keletą stadijų pereinantis į vėlyvą metastazinę karcinomą. Dažniausiai (80 proc. atvejų) navikai formuojasi iš gerybinių polipų, rečiau - *de novo*, t.y. normalioje žarnos gleivinėje (~20 proc. atvejų). Gerybinių polipų formavimąsi inicijuoja APC (angl. *adenomatous polyposis coli*) geno inaktyvacija, kuri sukelia *Šeiminės adenominės polipozės* sindromą (*ŠAP*). Nepašalinti polipai turi polinkį piktybėti ir, kaupiantis kitų genų mutacijoms, progresuoti į storosios žarnos vėžį. APC geno mutacijos yra vieni dažniausių (~80 proc.) genetinių pokyčių storosios žarnos vėžio genezėje (1).

APC yra naviką slopinantis genas, esantis 5q21 lokuose ir koduoja 312 kDa baltymą, kuris atlieka pastolinio baltymo funkciją. Jis veikia ląstelių adheziją, migraciją ir yra svarbus ląstelių ciklo kontrolei, nes inhibuoja ląstelių judėjimą iš  $G_0/G_1$  į S fazę. APC dalyvauja WNT signalo perdavimo kelyje, kuris reguliuoja  $\beta$ -katenino fosforilinimą ir degradaciją. Esant APC geno mutacijai,  $\beta$ -kateninas kaupiasi citoplazmoje ir rišasi prie Tcf transkripcijos faktorių, keisdamas kitų genų, įtakančių ląstelių proliferaciją, diferenciaciją, migraciją ir apoptozę, ekspresiją.

APC geno mutacijos laikomos ankstyviausiu įvykiu storosios žarnos vėžio patogenezėje. Šio geno mutacijų buvo rasta mažiausiose pirminėse adenomose ir jų dažnis išliko pastovus tolesniuose ląstelių piktybėjimo procesuose. Daugumoje atvejų nustatomi abiejų APC geno alelių pokyčiai: vieno alelio delecija, o kito mutacija, arba abiejų alelių mutacijos. Dažniausiai sutinkamos rėmelio poslinkio (68 proc.), *nonsense* (beprasmės mutacijos) (30 proc.) tipo mutacijos, rečiau - stambios delecijos (2 proc.), kurios gali sukelti baltymo sutrumpėjimą C-terminaliniame regione ar visišką baltymo inaktyvaciją. Mutacijos dažniausiai įvyksta 15-to egzono, 5' gale, kitaip dar vadiname *mutacijų kaupimosi regione*, kuriame dažniausiai mutuoja kodonai, esantys 1061 ir 1309 pozicijose. Nustatyta, kad net 80 proc. APC mutacijų įvyksta būtent šiame mutacijų kaupimosi regione (2).

**MMR.** Storosios žarnos vėžio vystymasis normalioje žarnos gleivinėje yra susijęs su *Lynčo* sindromu arba kitaip paveldimu *nepolipoziniu storosios žarnos vėžiu* (angl. *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer HNPCC*). Šį sindromą inicijuoja DNR nesuporuotų nukleotidų reparacijos

(*MMR*) genų mutacijos, sukeliančios mikrosatelitų nestabilumą (*MSI*). Šių genų mutacijos yra susijusios su padidėjusia (70-80 proc.) storosios žarnos vėžio rizika. *Lynčo* sindromo atveju APC mutacijos gali įvykti po *MMR* genų mutacijų (3).

*MMR* sistema palaiko genominių stabilumą, atpažindama ir pašalindama insercines ar delecines mutacijas, kurios įvyksta per DNR replikaciją. Pilnai *MMR* sistemai yra reikalingi mažiausiai šeši skirtingi baltymai: hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH3, hMSH6. Įvykus DNR pažaidoms jie dalyvauja poreplikacinėje reparacijoje, o kuomet DNR pažaidų ištaisyti neįmanoma – apoptozėje. Šiuos baltymus koduojančių genų mutacijos dažniausiai įvyksta hMSH2 (38 proc.) ir hMLH1 (49 proc.), rečiau - MSH6 (10 proc.) ir PMS (<5 proc.) genuose. Nustatyta, kad hMSH2 ir hMLH1 genų mutacijos yra svarbios *nepolipozinio* storosios žarnos vėžio vystymosi pradžia (4).

hMSH2 genas, esantis 2p21 lokuse, koduoja baltymą, kuris formuoja heterodimerą su hMSH6 ar hMSH3 baltymais (priklausomai nuo pažaidos tipo) ir jungiasi prie pažaidos vietos. hMSH2 ir hMSH6 kompleksas vadinamas hMut $\alpha$ ; jis yra būtinas ištaisyti vienos bazės neatitikimą. hMSH2 ir hMSH3 kompleksas vadinamas hMut $\beta$  ir yra reikalingas ištaisyti insercijos – delecijos kilpą. hMLH1 genas, esantis 3p21-23 lokuse, koduoja baltymą, kuris kartu su hPMS2 baltymu jungiasi su hMut $\alpha$  ir hMut $\beta$  į neatitikimų atpažinimo kompleksą. Pastarasis vėliau kartu su kitais baltymais dalyvauja DNR iškirpimo, resintezės ir sujungimo procesuose (4).

hMLH1 ir hMSH2 genų inaktyvaciją gali sukelti mutacijos arba geno promotoriaus hipermetilinimas, kuris dažnai nustatomas sergantiems storosios žarnos vėžiu. Išjungus *MMR* genus, kaupiasi replikacijos klaidos ir susiformuoja trumpų pasikartojančių nukleotidų sekų, mikrosatelitų, nestabilumas. Mikrosatelitų aleliai įgauna ar praranda pasikartojančius vienetus, dėl kurių pasikeičia jų ilgis. Su *MSI* susiję *MMR* genų pokyčiai nustatomi 20 proc. visų storosios žarnos vėžių, 15-20 proc. sporadinių ir 85 proc. paveldimų navikų (5).

**Genai, dalyvaujantys premalignizacijos procese.** Nors APC genas yra iniciatorius storosios žarnos vėžio patogenezėje, vien tik šio geno mutacijų nepakanka tolimesnei adenomos progresijai. Daugelis adenomų lieka mažos. BRAF, KRAS ir PIK3CA genų mutacijos įvyksta ankstyvoje adenomos vystymosi fazėje ir, manoma, kad šie pokyčiai gali sudaryti sąlygas tolesniam adenomų augimui. Šių genų mutacijos laikomos sekančiais pirmais genetinėmis įvykiais storosios žarnos karcinogenezėje, dar prieš ląstelių malignizaciją.

**KRAS.** KRAS genas yra vienas iš RAS onkogenų šei-

mos narių. Jis dalyvauja Ras/Raf/MEK/MAP kinazių kaskadoje, kuri svarbi viduląsteliniam signalo perdavimams nuo aktyvuotų ląstelės paviršiaus receptorių iki transkripcijos faktorių ląstelės branduolyje. Visi RAS šeimos mutuoti onkogenai (*KRAS*, *HRAS* ir *NRAS*) gali transformuoti ląsteles, tačiau *KRAS* geno mutacijos yra dažniausiai nustatomos sergantiems storosios žarnos vėžiu (6).

*KRAS* genas, esantis 12p12.1 lokuse, koduoja GTP (guanozin-5'-trifosfatas) rišančius baltymus. Jie dalyvauja perduodant signalus iš receptorinių tirozino kinazių, tokių kaip epidermio augimo faktoriaus receptorių (EGFR). *KRAS* turi dvi konfigurasijas: aktyvią *KRAS*-GTP ir neaktyvią *KRAS*-GDP. *KRAS*-GTP/GDP balansą griežtai reguliuoja guanino nukleotido pasikeitimo faktoriai ir GPTazės aktyvuojantys baltymai. Bet koks *KRAS*-GTP/GDP balanso sutrikdymas skatina naviko vystymąsi (7).

*KRAS* geno mutacijos įvyksta ankstyvoje storosios žarnos tumorigenezės stadijoje. Įvykus *KRAS* mutacijai, panaikinamas GPTazės aktyvumas bei sukeliama nevaldoma ląstelių proliferacija ir piktybiniai pakitimai. Aktyvuojančios *KRAS* mutacijos lemia nuo EGFR nepriklausomą RAS/MAPK signalo perdavimo kelio stimuliaciją, kuri sustiprina ląstelės augimą, proliferaciją ir išgyvenamumą. Mutuotas *KRAS* randamas 30-50 proc. storosios žarnos karcinomos atvejų. Didžioji dauguma aktyvuojančių *KRAS* geno mutacijų nustatoma antrame egzone: ~80 proc. - 12 kodone, ~20 proc. - 13 kodone. Mažiau kaip 10 proc. visų mutacijų randama trečiame (61 ir kiti kodonai) ir ketvirtame egzonuose (146 kodonas). Dažniausi mutacijų tipai sutinkami šiuose egzonuose yra G→A tranzicija ir G→T transversija (7).

**BRF.** *BRAF* yra kitas svarbus genas, dalyvaujantis vystantis karcinomai iš ankstyvos adenomos. Šio geno (7q34 lokusas) koduojamas baltymas priklauso RAF baltymų šeimai, kuri koduoja serino/treonino kinazes. Šios kinazės dalyvauja Ras/Raf/MEK/MAP signalo perdavimo sistemoje bei stimuliuoja signalo perdavimą per MEK/MAPK.

*BRAF* yra svarbus ląstelių proliferacijai, diferenciacijai ir apoptozei. Mutavus *BRAF*, hiperaktyvinama signalų perdavimo sistema ir sukeliamas neribotas ląstelės augimas. Dažniausiai *BRAF* geno mutacijos įvyksta 11 (468 kodonas) ir 15 egzonuose (596, 600 kodonai). Daugiau kaip 95 proc. visų *BRAF* mutacijų sudaro 15 egzono *V600E* taškinė mutacija, kurios metu glutaminas pasikeičiamas valinu dėl įvykusios T>A transversijos (8).

*BRAF* genų mutacijos (4-12 proc.) sutinkamos ankstyvoje storosios žarnos vėžio stadijose. Nors *KRAS* ir *BRAF* yra to pačio signalinio kelio nariai, jų mutacijos yra nesuderinamos, t.y. mutuoja arba *KRAS* arba *BRAF*. Mutacijos

šiuose genuose vyksta dėl skirtingų mechanizmų. Skirtingai nuo *KRAS*, *BRAF* mutacijos susiję su CpG salų metiliniu ir mikrosatelitų nestabilumu. Nustatyta, kad *BRAF* geno mutacijos yra daug dažnesnės (~50 proc.) navikuose su MSI, negu navikuose su stabiliais mikrosatelitais (~5 proc.) (9). Šio geno mutacijų dažnis priklauso ir nuo storosios žarnos vėžio lokalizacijos. M Kalady ir kt. nerado *BRAF* geno mutacijų tiesiosios žarnos karcinomose, bet nustatė mutavusį *BRAF* (17 proc.) gaubtinės žarnos navikuose (10).

**PIK3CA.** Fosfatidilinozitolio 3-kinazės (PI3K) yra lipidinių kinazių šeima, kuri reguliuoja ląstelių proliferaciją, išgyvenamumą, adheziją, diferenciaciją, citoskeleto persitvarkymą bei intraląstelinį judėjimą. PI3K yra heterodimeras, sudarytas iš reguliacinio p85 ir katalizinių p110 subvienetų. Žinoma keletas katalizinio subvieneto izoformų, tarp kurių tik  $\alpha$ -tipo katalizinį subvienetą koduojančiame *PIK3CA* gene buvo rastos mutacijos ir amplifikacijos, svarbios įvairių žmogaus navikų patogenezėje. Reguliacinis p85 subvienetas gali specifiskai surišti baltyminius faktorius ir aktyvuoti *PIK3CA*.

*PIK3CA*, esantis 3q26.3 lokuse, susideda iš 20 egzonų bei koduoja iš 1068 amino rūgščių susidedantį peptidą. *PIK3CA* veikia kaip onkogenas. Šis baltymas katalizuoja fosfatidilinozitolio-4,5-bifosfato (PIP2) fosforilinimą iki fosfatidilinozitolio-3,4,5-trifosfato (PIP3), kuris yra svarbus ląstelių augimui, proliferacijai ir išgyvenamumui. Mutavus *PIK3CA*, stimuliuojamas AKT fosforilinimas, lemiantis padidėjusią PI3K/AKT signalinio kelio aktyvaciją, ląstelių proliferaciją, invaziją ir neoangiogenezę (11).

Apie 10-30 proc. storosios žarnos navikų randamos *PIK3CA* geno mutacijos. 80 proc. visų šio geno mutacijų nustatoma helikaziniame (9 egzonas) ir kinaziniame (20 egzonas) domenuose, kurie yra mutacijų kaupimosi karštieji taškai (12). Žinoma *PIK3CA* geno amplifikacija. Jehan ir kt. nustatė, kad *PIK3CA* geno amplifikacija yra dažna storosios žarnos navikuose ir yra susijusi su *p110* baltymo ekspresijos padidėjimu. Šio geno amplifikacija buvo rasta ne tik karcinomoje, bet ir adenomoje, todėl laikoma svarbiu mechanizmu adenomos – karcinomos transformacijoje (13).

**Genai, dalyvaujantys storosios žarnos vėžio progresijoje.** Piktybinė transformacija – tai biologiškai sudėtingas procesas, dažnai atsirandantis dėl aktyvuotų onkogenų ir inaktyvuotų naviką slopinančių genų. Sutrikdomas normalus balansas tarp ląstelių proliferacijos ir apoptozės. Adenomos virtimą karcinoma sąlygoja daug mutuotų genų, nuo kurių priklauso tolesnė kancerogenezės eiga ir sudėtingumas. Manoma, kad *TP53* genas yra kaip tarpinė grandis. Šio geno mutacijos lemia ląstelių piktybėjimą (pvz., ade-

nomos transformaciją į karcinomą) (14). Tolesniuose malignizacijos procesuose nustatomi kitų svarbių genų (*DCC*, *PTEN* ir kt.) pokyčiai. Jie dalyvauja karcinomos formavimosi, invazijos ir metastazavimo procesuose.

**TP53.** *TP53* yra naviką slopinantis genas, esantis 17p13.1 lokuse. Šis genas koduoja p53 baltymą, kuris tiesiogiai rišasi su DNR ir veikia kaip transkripcijos faktorius. Aktyvuotas p53 sustabdo ląstelės ciklą pažaidų ištaisymui arba indukuoja ląstelės apoptozę, kai pažaidų ištaisymas neįmanomas. Mutuotas p53 gali prisidėti prie navikinių ląstelių proliferacijos ir angiogenezės aktyvinimo bei navikinių ląstelių apoptozės ir hipoksijos sumažinimo (15).

*TP53* mutacijos itin dažnos įvairiose žmogaus vėžinėse ląstelėse. Tai vienas iš svarbių genetinių mechanizmų storosios žarnos karcinogenezėje. Daugelio autorių duomenimis, 40–60 proc. storosios žarnos navikų nustatomas mutavęs *TP53*, ypač vėlyvoje adenomos virsmo karcinoma stadijoje (16). Pokyčiai šiame gene rodo blogą prognozę, kuri priklauso nuo mutacijos lokalizacijos. Nustatyta, kad septinto egzono mutacijos labiausiai paplitę paskutinėse storosios žarnos vėžio stadijose ir lemia blogiausią prognozę, palyginus su mutacijomis kituose egzonuose (17).

Daugumoje navikų nustatoma vieno *TP53* alelio delecija ir kito alelio mutacija. Apie 95 proc. *TP53* geno mutacijų įvyksta 5–8 egzonuose. Šis regionas svarbus tretinės baltymo struktūros stabilizavimui ir tiesioginiam rišimuisi prie DNR. Mutacijų spektras labai įvairus. Dažniausios (~85 proc.) yra *missense* (klaidingos prasmės mutacijos) (175, 245, 248, 273 ir 282 kodonuose), retesnės - *nonsense* ir rėmelio poslinkio mutacijos (15).

**DCC.** Storosios žarnos karcinomai būdingas 18q chromosomos heterozigotiškumo praradimas (angl. *loss of heterozygosity LOH*). Šis procesas nėra dažnas mažose adenomose, todėl manoma, kad 18q LOH labiau prisideda prie storosios žarnos vėžio progresavimo, o ne prie ligos iniciacijos. Daugiau kaip 90 proc. ankstyvų storosios žarnos karcinomų turi alelių praradimo regioną, kuriame yra *DCC* (angl. *deleted in colon cancer*) genas (18).

*DCC* yra gana didelis naviką slopinantis genas, esantis 18q21.2 lokuse, sudarytas iš 57 egzonų ir ~1,2 milijono bazių porų. *DCC* genas koduoja keletą skirtingų baltymų, kurie atsiranda dėl alternatyvaus splaisingo (sukirpimo). Visos šio baltymo izoformos yra transmembraniniai glikoproteinai, panašūs į nervinėse ląstelėse randamą adhezijos molekulių šeimą (18). Šio geno koduojamas transmembraninis baltymas dalyvauja adhezijos procese, svarbus ląstelių augimui ir diferenciacijai, indukuoja apoptozę, reguliuoja ląstelių išgyvenamumą, tokiu būdu slopindamas piktybinės transformacijos iniciaciją. Inaktyvavus *DCC*, pastebėta mažesnė ląstelių tarpusavio sąveika, prasta dife-

renciacija ir padidėjusi ląstelių proliferacija (19).

Apie 50–70 proc. storosios žarnos navikų nustatoma *DCC* geno ekspresijos sumažėjimas ar visiškas jos nebuvimas. Tai palyginti vėlyvas įvykis storosios žarnos karcinogenezėje ir yra siejamas su ląstelių metastazavimu. Tipiškai naviką slopinančių genų inaktyvacija įvyksta dėl vieno alelio praradimo (LOH) ir kito alelio mutacijų. Dažniausiai *DCC* ekspresijos sumažėjimas nustatomas praradus vieno alelio funkciją, labai retai – abiejų (20). Storosios žarnos navikuose nustatyta keletas *nonsense*, *missense* mutacijų koduojančioje *DCC* geno sekoje, taip pat mutacijų sukuriančių naujas akceptorines kirpimo sritis. *DCC* genui būdinga ir insercinė mutagenezė.

**TGFBR2.** TGF-β signalinis kelias svarbus reguliuojant proliferaciją, diferenciaciją, apoptozę, migraciją ir ląstelių homeostazę. Jis gali veikti kaip ląstelių inhibicijos sistema, slopinanti ne tik normalių epitelinių, bet ir vėžinių ląstelių dauginimąsi pradinėse neoplazijos stadijose. Storosios žarnos navikams būdinga TGF-β signalinio kelio disreguliacija (21).

Signalų perdavimas prasideda TGF-β ligandui prisijungus prie TGF-β II tipo receptoriaus. Jis yra serino/treonino kinazė, katalizuojanti I tipo receptoriaus ir jo reguliuojamos R-SMAD (SMAD2/3) fosforilinimą. R-SMAD gali jungtis prie ko-SMAD (SMAD4). Susidarę R-SMAD/ko-SMAD kompleksai patenka į branduolį, kur veikia kaip transkripcijos faktoriai ir dalyvauja reguliuojant genų – taikinių raišką (22). TGF-β signalinio kelio disreguliaciją lemia signalo perdavime dalyvaujančių receptorių mutacijos.

*TGFBR2* yra naviką slopinantis genas, koduojantis TGF-β II-tipo receptorių. Jis inhibuoja ląstelių proliferaciją. Šiam genui būdinga ilga mononukleotido adenino seka trečiame egzone ir GT mikrosatelitinė seka penktame ir septintame egzonuose. Mikrosatelitų sekos yra linkusios į replikacijos klaidas, ypač esant *MMR* genų inaktyvacijai. Esant mikrosatelitų nestabilumui, daugiau kaip 90 proc. *TGFBR2* geno mutacijų įvyksta šiame regione. Mutacijos sukelia geno inaktyvaciją ir yra būdingos storosios žarnos navikams (~30 proc.). Dažniausiai nustatomos rėmelio poslinkio (~80 proc.), rečiau (~15 proc.) - *missens* mutacijos, ypač vėlyvoje adenomos stadijoje. *TGFBR1* geno, koduojančio TGF-β I-tipo receptorių, mutacijos nėra dažnai sutinkamos storosios žarnos navikuose. B. Pasche ir kt. nustatė, kad *TGFBR1* geno mutacijos skatina ląstelių proliferaciją ir prisideda prie storosios žarnos vėžio išsivystymo (23).

**SMAD2/3/4.** TGF-β signalinio kelio inaktyvaciją gali sukelti *SMAD2/3/4* baltymus koduojančių genų delecijos ir mutacijos. *SMAD4* genas (18q21.1 lokusas) koduoja baltymą, kuris veikia ir kaip transkripcijos faktorius, kontroliuodamas tam tikrų genų veiklą ir kaip naviką slopinantis

genas, inhibuodamas nevaldomą ląstelių augimą. 10–25 proc. storosios žarnos navikų nustatoma šio geno delecija ar ekspresijos inaktyvacija. *SMAD4* gene randamos rėmelio poslinkio, *nonsense* ir *missense* mutacijos, kurios daugiau kaip 80 proc. įvyksta MH2 regione, kurio 361 kodonas yra *missense* mutacijų karštasis taškas. *SMAD4* geno mutacijos siejamos su *Jaunatviniu polipoziniu sindromu*, kuriam būdingas hamartominių polipų ir storosios žarnos vėžio išsivystymas. Tiriant visas storosios žarnos vėžio stadijas nustatyta, kad *SMAD4* geno inaktyvacija yra vėlyvas įvykis storosios žarnos karcinogenezėje (22). Panašius tyrimus atlikęs S Biswas ir kt. patvirtino, kad *SMAD4* geno funkcijos praradimas įvyksta vėlesnėse navikų piktybėjimo stadijose. Šio geno mutacijų dažnis didėja progresuojant karcinogenezei; daugiausia šio geno mutacijų buvo surasta invazinėse ir metastazinėse karcinomosė (24).

*SMAD2* veikia kaip naviką slopinantis genas ir yra visai šalia *SMAD4* geno, 18q chromosomoje. Šio geno koduojamas baltymas dalyvauja TGF- $\beta$  signalo perdavimo kelyje ir prisideda prie ląstelių proliferacijos, diferenciacijos ir apoptozės reguliavimo. Mutuotas *SMAD2* sutrikdo normalų signalo perdavimą tarp ląstelės membranos receptorių ir branduolio ir sudaro galimybę ląstelėms išvengti TGF- $\beta$  antiproliferacinio efekto. Šio geno mutacijos sutinkamos ~6 proc. dažnumu ir būdingos ankstyvoms storosios žarnos vėžio stadijoms (23).

*SMAD3* genas, esantis 15q22.33 lokuse, koduoja baltymą, kuris kaip ir kiti *SMAD* šeimos baltymai dalyvauja TGF- $\beta$  signalo perdavime. Šio geno mutacijos labai retai nustatomos žmogaus storosios žarnos navikuose, tačiau pelėms įgimta homozigotinė *SMAD3* mutacija sąlygoja storosios žarnos adenokarcinomos išsivystymą. Manoma, kad šio geno mutacijos nėra svarbios storosios žarnos karcinogenezėje (23).

**PTEN.** *PTEN* (*fosfato ir tenzino homologas*) yra svarbus naviką slopinantis genas, esantis 10q23.3 lokuse. Jis koduoja 47 kDa specifinę lipidų ir baltymų fosfatazę *PTEN*, kurios pagrindinis substratas yra antrinis signalo perdavėjas *PIP3*. *PTEN* veikia priešingai nei *PI3K* t.y. defosforilina  $PIP_3$  į  $PIP_2$  ir inhibuoja *AKT* signalinį kelią. *PTEN* taip pat gali defosforilinti pagrindinę adhezijos kinazę (*FAK*) bei slopinti *shc* fosforilinimą taip blokuodamas *RAS/MAP* signalinio kelio aktyvumą. *PTEN* dalyvauja ląstelių adhezijos, plitimo ir atpažinimo procesuose. Sutrikus *PTEN* funkcijai, padidėja *PIP3* koncentracija, hiperaktyvuojamas *AKT*. Šis baltymas kontroliuoja ląstelių proliferaciją ir apsaugo ląsteles nuo apoptozės, todėl, įvykus *AKT* hiperaktyvacijai, ląstelės išvengia apoptozinių signalų (25).

*PTEN* inaktyvuojamas dėl alelio heterozigotiškumo praradimo, geno mutacijų, delecijų ar promotoriaus hiper-

metilimo. Dažniausios šio geno mutacijos, insercijos ir delecijos nustatomos septintame ir aštuntame egzonuose, adenino bazių poli(A) uodegoje (26). Storosios žarnos navikuose *PTEN* geno inaktyvacija susijusi su mikrosatelitų nestabilumu (*MSI*). Nustačius *MSI*, šio geno pokyčių sutinkama iki 30 proc., o stabilių mikrosatelitų atveju ~9 proc. (27).

Manoma, kad *PTEN* dalyvauja storosios žarnos karcinomos progresijoje, nes šio baltymo ekspresija laipsniškai mažėja normalaus epitelio-adenomos-adenokarcinomos-metastatinės adenokarcinomos sekoje. Tikėtina, kad *PTEN* prisideda prie karcinomos augimo, invazijos ir metastazavimo (28). Paveldimos *PTEN* geno mutacijos sukelia *Cowdeno* sindromą, kurio metu visame kūne formuojasi daugybinės hamartomos, kurios gali padidinti storosios žarnos vėžio tikimybę ~10 proc. (29). Rustgi ir bendraautorai mano, kad *Cowdeno* sindromas nedidina storosios žarnos vėžio rizikos (30).

**FBXW7.** *FBXW7* (arba kitaip *CDC4*) yra naviką slopinantis genas (4q31.3 lokusas) ir koduojantis *FBXW7* (F-dėžutė/WD pasikartojimą turintis baltymas 7) baltymą. *FBXW7* yra ubikvitino ligazės komponentas. Jis reguliuoja kelių onkobaltymų (pvz. *ciklino E*, *c-Myc*, *c-Jun* ir *Notch*) degradaciją. Šie baltymai kontroliuoja ląstelės dalijimąsi, vystymąsi ir diferenciaciją.

*FBXW7* geno inaktyvacija gali įvykti dėl bialelinės mutagenozės ar vieno alelio mutacijos, o kito *LOH* (31). *FBXW7* mutacijos *WD* ir *F-dėžutės* domenuose trukdo *ciklino E* jungimąsi ir inhibuoja šio baltymo proteolizę. Nustatyta, kad *FBXW7* funkcijos praradimas ir padidėjusi *ciklino E* ekspresija aktyvina nuo *ciklinų priklausanti kinazė 2* (*CDK2*) ir sukelia *CDKN1B* baltymo, kuris veikia kaip ląstelės ciklo inhibitorius, pašalinimą iš ląstelės (32).

Storosios žarnos navikuose *FBXW7* geno mutacijos sutinkamos 6–8 proc. dažnumu. Vieni dažniausių pakitimų yra *missens* mutacijos *WD* domenuose, kurios mažina substrato sujungimą, rečiau nustatomas *FBXW7* baltymo sutrumpėjimas  $NH_2$ - terminalinio galo *WD* pasikartojimuose (31). 69 proc. visų šio geno mutacijų įvyksta trečiame, ketvirtame ir penktame *WD* pasikartojančiuose domenuose, kurie tarpininkauja atpažįstant substratus, o apie 19 proc. - *F-dėžutėje*, kuri dalyvauja substrato ir ubikvitino sujungime (33). Iwatsuki ir kt. nustatė, kad *FBXW7* genitinių pakitimų dažnis didėja progresuojant ligai (34). Storosios žarnos adenomoje nustatoma apie 4–6 proc., o karcinomoje apie 7–12 proc. *FBXW7* geno mutacijų (35).

**Epigenetiniai pokyčiai, svarbūs storosios žarnos vėžio formavimuisi.** Epigenetiniai veiksniai yra neatsiejama genomo dalis, valdanti daugelį ląstelinį procesų, tarp jų ir ląstelės piktybėjimą. Epigenetinės pažaidos – tai paveldimi pokyčiai ląstelės genetinėje medžiagoje (*DNR* ir chroma-

tine), dėl kurių sutrinka genų raiškos reguliacija. Skirtingai nuo genetinių, epigenetinės pažaidos nesukelia DNR nukleotidų sekos pokyčių (mutacijų, delecijų ir kt.) ir yra grįžtamos, eliminavus toksinį veiksnį. Viena pagrindinių epigenetinių pažaidų yra pakitęs DNR metilinimas.

DNR metilinimas – tai procesas, kurio metu, katalizuojant fermentui metiltransferazei, metilo grupė (-CH<sub>3</sub>) kovalentiškai prijungiama prie citozino anglies molekulės 5 pozicijoje ir susidaro metilintas citozinas (metilcitozinas). Dažniausiai citozinas metilinamas citozino ir guanino (CpG) dinukleotiduose, citozinui esant prieš guaniną. Žinduolių ir žmonių ląstelėse metilinama apie 70 – 80 proc. CpG citozinų. DNR regionai turintys didesnę CpG koncentraciją, vadinami CpG salomis. CpG salos – tai DNR sritys, kuriose daugiau kaip 55 proc. visų bazių sudaro citozinas ir guaninas. Normaliose ląstelėse CpG salos nemetilinamos, išskyrus moterų X chromosomų inaktyvinimo ir genomo imprintingo atvejus. CpG salos dažnai siejamos su genų reguliacinėmis sritimis – promotoriais ir/ar pirmu egzonu. Šias salas turi apie 60 proc. žmogaus genų, kurie dalyvauja svarbiuose ląstelės procesuose (36).

Epigenetiniai pokyčiai yra svarbūs storosios žarnos vėžio patogenezėje. Pakitęs DNR metilinimas dažnai nustatomas tiriant storosios žarnos navikus. Vėžinėms ląstelėms būdingi trys su metilnimu susiję procesai: genomo hipometilinimas (angl. *genome-wide hypomethylation*), DNR metiltransferazių aktyvumo padidėjimas ir genų promotorių sekų, CpG salų, metilinimas (angl. *hypermethylation, aberrant methylation*).

Genomo hipometilinimas - tai bendro metilcitozino kiekio sumažėjimas genome. Nors tikslūs mechanizmai nėra aiškūs, manoma, kad genomo hipometilinimą sąlygoja metiltransferazę koduojančio *DNMT1* geno homozigotinės delecijos. Metilcitozino kiekio sumažėjimas genome daugiausia nustatomas CpG dinukleotiduose, esančiuose pasikartojančiuose DNR sekose, tokiose kaip LINE-1 ar satelitiniai pasikartojimai (37). DNR hipometilinimas gali sukelti kelių onkogenų aktyvaciją (*SI00A4, c-myc, ciklinas D240 ir kt.*), imprintingo (angl. *imprint* - žymė, atspaudas) praradimą (angl. *loss of imprinting LOI*), taip pat gali būti genomio nestabilumo priežastimi. Tyrimai su *Dnmt1*<sup>+/-</sup> pelėmis parodė, kad genomo hipometilinimas (per genominių nestabilumą) gali prisidėti prie navikų formavimosi. Nustatyta, kad imprintingo praradimas gali padidinti *Igf2* ekspresiją ir predisponuoti onkologines ligas (38). Genominio metilcitozino kiekio sumažėjimas yra būdingas adenominiam polipams ir yra apibūdinamas kaip ankstyvas įvykis storosios žarnos navikogenezėje (39).

Padidėjusi DNR metiltransferazių ekspresija būdinga daugumai onkologinių ligų, tarp jų ir storosios žarnos navi-

kams. Tyrimuose su gyvūnais ir ląstelių kultūromis nustatyta, kad padidėjusi DNMT1 ir DNMT3b fermentų ekspresija indukuoja aberantinį CpG salų metilinimą. Metiltransferazių aktyvumo padidėjimas vertinamas kaip ankstyvas įvykis storosios žarnos kancerogenezėje. Nustatyta, kad navikui progresuojant metiltransferazių kiekis didėja (40).

CpG salų metilinimas yra dažnas įvykis storosios žarnos karcinogenezėje. Manoma, kad šis epigenetinis pokytis inaktyvuoja daugiau genų, negu genetinės mutacijos. Aberantinis CpG salų metilinimas sukelia naviką slopinančių genų (*VHL, CDKN2A, CDKN2B* ir kt.), DNR reparacijos ir ląstelės ciklą reguliuojančių genų transkripcijos represiją. Jis gali būti kaip alternatyvus mechanizmas (mutacijoms) šių genų inaktyvacijai. CpG metilinimas gali sutrikdyti svarbius signalo perdavimo kelius, dalyvaujančius visose vėžio stadijose: iniciacijoje, progresijoje, invazijoje ir metastazavime. Pavyzdžiui, DNR reparacijos genų, tokių kaip *hMLH1, MGMT* ar *HIC1* CpG salų metilinimas gali inicijuoti navikogenezę, sukeldamas mikrosatelitų nestabilumą bei kitų svarbių genų, tokių kaip *TP53* ir *KRAS*, mutacijas. *CDKN2A* ir *CDHI* genų epigenetinis nutildymas siejamas su ląstelės ciklo kontrolės praradimu bei pokyčiais ląstelių migracijos ir invazijos procesuose (40).

Normaliose ląstelėse CpG salos nemetilinamos. Nuo metilnimo jas saugo apsauginis barjeras, t.y. specifinės DNR sekos ir prie jų prisijungiantys baltymai, kurie neleidžia metilnimui plisti į geno promotoriaus sritis (41). Apsauginio barjero molekuliniai mechanizmai nėra tiksliai žinomi. Manoma, kad vėžinėse ląstelėse šis barjeras gali būti suardomas dėl baltymų ir transkripcijos veiksnių pokyčių bei metiltransferazės aktyvumo padidėjimo. Aberantinio CpG salų metilnimo metu, MBD (*Methyl-CpG-binding domain*) baltymas, atpažįstantis metilintas DNR sekas, prisitvirtina prie metilintos CpG salos vietos. Jis pritraukia kitus baltymus, tokius kaip histonų deacetilazės. Šis baltymų kompleksas pertvarko chromatiną į uždara konformaciją, kuri pašalina transkripcijos faktorius iš promotorių srities ir sukelia genų transkripcijos nutildymą (42).

#### APIBENDRINIMAS

Storosios žarnos vėžio formavimasis yra daugiaetapis procesas, sąlygojamas genetinių ir epigenetinių pokyčių. Manoma, kad vieni svarbiausių molekulinų mechanizmų, dalyvaujančių šiame procese, yra chromosominis ir mikrosatelitų nestabilumai bei aberantinis CpG salų metilinimas. Dėl šių pokyčių ląstelėje aktyvinami onkogenai, sukeliama naviką slopinančių genų inaktyvacija bei pažaidos DNR reparacijos genuose. Tai keičia svarbius ląstelinius procesus, tokius kaip proliferacija, migracija, diferenciacija, adhezija, apoptozė, DNR stabilumas ir reparacija. Kiekvie-

name storosios žarnos vėžio formavimosi etape dalyvauja skirtingi genai: iniciacijai svarbūs *APC*, *MMR*, tolesniam vystymuisi - *KRAS*, *BRAF*, malignizacijos procesui - *TP53*, *DCC* ir kt. genai. Manoma, kad daugiau kaip 20 skirtingų genų gali dalyvauti storosios žarnos tumorogenezėje. Tikėtina, kad storosios žarnos karcinogenezės procese svarbiau ne konkrečių pavienių genų mutacijos, bet signalinių kelių, tokių kaip *WNT-β-katenino*, *TGF-β*, *EGFR-MAPK* ir *PI3K*, disreguliacija.

Storosios žarnos etiopatogenezėje svarbių genetinių ir epigenetinių mechanizmų išsamūs tyrimai leidžia geriau suprasti storosios žarnos vėžio atsiradimo priežastis. Nustatčius genų, svarbių ligos iniciacijai ir progresijai, mutacijas galima prognozuoti ligos eigą, sunkumą, atsaką į gydymą. Onkologinės ligos įvertinimas molekuliniam lygyje yra svarbus žingsnis personalizuotos medicinos terapijos link.

#### Literatūra

1. Yang V. APC as a checkpoint gene: the beginning or the end? *Gastroenterology*. 2002;123(3):935-9.
2. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial Adenomatous Polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:385-398.
3. Huang J, Zheng S, Jin S, Zhang S. Somatic mutations of APC gene in carcinomas from hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2004;10(6):834-836.
4. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2073-2087.
5. De Jesus-Monge WE, Gonzalez-Keelan C, Zhao R, Hamilton S, Rodriguez-Bigas M, Cruz-Correa M. Mismatch repair protein expression and colorectal cancer in Hispanics from Puerto Rico. *Fam Cancer*. 2010;9(2):155-166.
6. Jimeno A, Messersmith WA, Hirsch FR, Franklin WA, Eckhardt SG. KRAS mutations and sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: practical application of patient selection. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1130-6.
7. Liu X, Jakubowski M, Hunt JL. KRAS gene mutation in colorectal cancer is correlated with increased proliferation and spontaneous apoptosis. *Am J Clin Pathol*. 2011;135(2):245-52.
8. Phillips B, Kalady M, Kim R. BRAF testing in advanced colorectal cancer: is it ready for prime time? *Clin Adv Hematol Oncol*. 2010;8(6):437-44.
9. Lubomierski N, Plotz G, Wormek M, Engels K, Kriener S, Trojan J, Jungling B, Zeuzem S, Raedle J. BRAF mutations in colorectal carcinoma suggest two entities of microsatellite unstable tumors. *Cancer*. 2005;104(5):952-61.
10. Kalady M, Sanchez J, Manilich E, Hammel J, Casey G, Church J. Divergent oncogenic changes influence survival differences between colon and rectal adenocarcinomas. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:1039-1045.
11. Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: Navigating downstream. *Cell*. 2007;129(7):1261-74.
12. Zhao L, Vogt PK. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. *Oncogene*. 2008;27(41):5486-96.
13. Jehan Z, Bavi P, Sultana M, Abubaker J, Bu R, Hussain A, Alsbeih G, Al-Sanea N, Abduljabbar A, Ashari LH, Alhounoud S, Al-Dayel F, Uddin S, Al-Kuraya KS. Frequent PIK3CA gene amplification and its clinical significance in colorectal cancer. *J Pathol*. 2009;219:337-346.
14. Ghavam-Nasiri MR, Rezaei E, Ghafarzagdegan K, Seilanian-Tosoli M, Malekifard H. Expression of p53 in colorectal carcinoma: correlation with clinicopathologic features. *Arch Iran Med*. 2007;10(1):38-42.
15. Fearon ER. Molecular Genetics of Colorectal Cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2011;6:479-507.
16. Akkiprik M, Ataizi-Celikel C, Düşünceli F, Sönmez O, Gulluoglu BM, Sav A, Ozer A. Clinical significance of p53, K-ras and DCC gene alterations in the stage I-II colorectal cancers. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16(1):11-7.
17. Iacopetta B. TP53 mutation in colorectal cancer. *Hum Mutat*. 2003;21(3):271-6.
18. Zaubler P, Solitare M, Marotta SP, Bishop T. Loss of Heterozygosity for Chromosome 18q and Microsatellite Instability. *J Appl Res*. 2008;8(1).
19. Mehlen P, Fearon ER. Role of the dependence receptor DCC in colorectal cancer pathogenesis. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3420-8.
20. Nighat P, Khan, Arshad A, Pandith, Mahboob U. I. Hussain, Adfar Yousuf. Loss of heterozygosity (LOH) of deleted in colorectal cancer (DCC) gene and predisposition to colorectal cancer: Significant association in colorectal cancer patients of Kashmir. *Journal of Cancer Research and Experimental Oncology*. 2011;3(8):88-94.
21. Handra-Luca A, Olschwang S, Fléjou JF. SMAD4 protein expression and cell proliferation in colorectal adenocarcinomas. *Virchows Arch*. 2011;459(5):511-9.
22. Miyaki M, Kuroki T. Role of Smad4 (DPC4) inactivation in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;306(4):799-804.
23. Xu Y, Pasche B. TGF-beta signaling alterations and susceptibility to colorectal cancer. *Hum Mol Genet*. 2007;16(1):14-20.
24. Biswas S, Trobridge P, Romero-Gallo J, Billheimer D, Myeroff LL, Willson JK, Markowitz SD, Grady WM. Mutational inactivation of TGFBR2 in microsatellite unstable colon cancer arises from the cooperation of genomic instability and the clonal outgrowth of transforming growth factor beta resistant cells. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008;47(2):95-106.
25. Nassif NT, Lobo GP, Wu X, Henderson CJ, Morrison CD, Eng C, Jalaludin B, Segelov E. PTEN mutations are common in sporadic microsatellite stable colorectal cancer. *Oncogene*. 2004;23(2):617-28.
26. Goel A, Arnold CN, Niedzwiecki D, Carethers JM, Dowell JM, Wasserman L, Compton C, Mayer RJ, Bertagnolli MM, Boland CR. Frequent inactivation of PTEN by promoter hypermethylation in microsatellite instability-high sporadic colorectal cancers. *Cancer Res*. 2004;64:3014-21.
27. Danielsen SA, Lind GE, Bjørnslett M, Meling GI, Rognum TO, Heim S, Lothe RA. Novel mutations of the suppressor gene PTEN in colorectal carcinomas stratified by microsatellite instability- and TP53 mutation-status. *Hum Mutat*. 2008;29:252-62.
28. Jang KS, Song YS, Jang SH, Min KW, Na W, Jang SM, Jun YJ, Lee KH, Choi D, Paik SS. Clinicopathological significance of nuclear PTEN expression in colorectal adenocarcinoma. *Histopathology*. 2010;56(2):229-239.
29. Kersseboom R, Dubbink H, Corver W, van Tilburg A, Poley J, van Leerdam M, Atmodimedjo P, van de Laar I, Collé J, Dinjens W, Morreau H, Wagner A. PTEN in colorectal cancer: a report on two Cowden syndrome patients. *Clin Genet*. 2012;81(6):555-562.
30. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev*. 2007;21:2525-38.
31. Kemp Z, Rowan A, Chambers W, Wortham N, Halford S, Sieber O, Mortensen N, von Herbay A, Gunther T, Ilyas M, Tomlinson I. CDC4 mutations occur in a subset of colorectal cancers but are not predicted to cause loss of function and are not associated with chromosomal instability. *Cancer Res*. 2005;65:11361-6.
32. Miyaki M, Yamaguchi T, Iijima T, Takahashi K, Matsumoto H, Mori T. Somatic Mutations of the CDC4 (FBXW7) Gene in Hereditary Colorectal Tumors. *Oncology*. 2009;76:430-434.

33. Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C. Inactivation of hCDC4 can cause chromosomal instability. *Nature*. 2004;428(6978):77-81.
34. Iwatsuki M, Mimori K, Ishii H, Yokobori T, Takatsuno Y, Sato T, Toh H, Onoyama I, Nakayama KI, Baba H, Mori M. Loss of FBXW7, a cell cycle regulating gene, in colorectal cancer: clinical significance. *Int J Cancer*. 2010;126(8):1828-37.
35. Welcker M, Singer J, Loeb KR, Grim J, Bloecher A, Gurién-West M, Clurman BE, Roberts JM. Multisite phosphorylation by Cdk2 and GSK3 controls cyclin E degradation. *Mol Cell*. 2003;12:381-92.
36. Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(12):686-700.
37. Feinberg, A.P. The epigenetics of cancer etiology. *Semin Cancer Biol*. 2004;14:427-432.
38. Cui H, Onyango P, Brandenburg S, Wu Y, Hsieh CL, Feinberg AP. Loss of imprinting in colorectal cancer linked to hypomethylation of H19 and IGF2. *Cancer Res*. 2002;62:6442-6.
39. Fearon E.R. Molecular Genetics of Colorectal Cancer. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis*. 2011;6:479-507.
40. Issa JP. The epigenetics of colorectal cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;910:140-53.
41. Caiafa, P, Zampieri M. DNA methylation and chromatin structure: the puzzling CpG islands. *J. Cell Biochem*. 2005;94:257-265.
42. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1079-99.

*GENES IMPORTANT IN THE PATHOGENESIS OF COLORECTAL CANCER*

*Danguolė Raulinaitė, Rasa Ugenskienė, Rasa Jančiauskienė, Elona Juozaitė, Laura Kairevičė*

*Summary*

*Key words: Colorectal cancer, genes, molecular mechanisms.*

*Colorectal cancer results from the intracellular accumulation of both genetic and epigenetic changes that transform normal glandular epithelium into invasive adenocarcinoma. Each stage of colorectal tumor formation involves different genes. It is believed that changes of MMR and APC genes are important for the initiation, KRAS and BRAF – for further development of the tumor, Tp53, DCC and other genes are important for the malignization process. Normal cells can turn malignant due to chromosomal instability, microsatellite instability and methylation of CpG islands. These genome alterations usually determine the activation of oncogenes, inactivation of tumor suppressor genes or changes in DNA repair genes.*

*Correspondence to: [danguoleraulinityte@gmail.com](mailto:danguoleraulinityte@gmail.com)*

Gauta 2012-06-14