

# Molekularni mehanizmi nastanka karcinoma debelog crijeva

---

**Dragičević, Tea**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:907900>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-16**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET  
BIOLOŠKI ODSJEK

Molekularni mehanizmi nastanka karcinoma  
debelog crijeva

Molecular mechanisms of colorectal cancer  
development

Seminarski rad

Tea Dragičević

Preddiplomski studij Molekularne biologije  
(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: izv. prof. dr. sc. Petra Korać

Zagreb, 2020.

## SADRŽAJ

1. Uvod.....	2
2. Osnovni model razvoja karcinoma debelog crijeva.....	3
2. 1. Stupnjevitost karcinogeneze.....	3
2. 2. Signalni putovi narušeni u karcinogenezi.....	5
3. Gubitak heterozigotnosti.....	6
3. 1. Rana faza.....	6
3. 2. Kasna faza.....	7
4. Mikrosatelitna nestabilnost u karcinomu debelog crijeva.....	8
4. 1. Rana faza.....	8
4. 2. Kasna faza.....	9
5. Zaključak.....	10
6. Literatura.....	11
7. Sažetak.....	13
8. Summary.....	13

## 1. Uvod

Karcinom debelog crijeva jest maligni, spororastući tumor lokaliziran na unutarnjoj stijenci debelog crijeva. U razvijenim zemljama ubraja se među tri najučestalija karcinoma kako u muškaraca, tako i u žena (American Institute for Cancer Research, 2018). Tijekom posljednjih 50 godina incidencija i mortalitet rastu, što je posebno zabrinjavajuće uzevši u obzir da se ranim dijagnosticiranjem bolesti može uspješno liječiti.

Čak 60-80% svih kolorektalnih karcinoma nastaje od polipa (Williams i sur., 1990 i Badenne i sur., 1992; prema Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999). Polipi ili adenomi su benigni tumori koji nastaju kao posljedica nekontrolirane proliferacije epitelnih stanica sluznice crijeva. Mogu se razlikovati prema morfologiji i stupnju displazije, odnosno stupnju promjene morfologije samih stanica i jezgara. Prema morfologiji polipi mogu biti tubularni (imaju petiljku na kojoj se nalazi prošireni dio), tubulovilozni i vilozni, odnosno prstasti. Vjerojatnost pretvorbe polipa u maligne tumore ovisi o njihovom broju i stupnju displazije, no i o njihovoj morfologiji pri čemu je primjećeno da vilozni polipi češće prelaze u maligne tumore od ostalih vrsta polipa (American Cancer Society, 2017).

Klinička slika karcinoma debelog crijeva ovisi o njegovom smještaju te se prema tome razlikuju dvije kategorije, karcinomi desnog i karcinomi lijevog crijeva. U desno crijevo se ubraja uzlazno i poprečno debelo crijevo, a karcinomi na tom području uglavnom imaju izgled pločaste polipozne ulcerirane tvorbe. Karakteristični simptom je sideropenična anemija, a metastaze se najčešće javljaju u jetri. Lijevim crijevom smatramo silazni krak debelog crijeva i rektum. Karcinomi su u tom području često cirkularni ili prstenasti te smanjuju lumen crijeva. Simptomi, koji uključuju izmjenu proljeva i opstipacije s grčevima u donjem dijelu trbuha te krv u stolici, se u pravilu javljaju ranije nego simptomi karcinoma desnog crijeva. Metastaze karcinoma lijevog crijeva se često javljaju u plućima (National Cancer Institute, 2020).

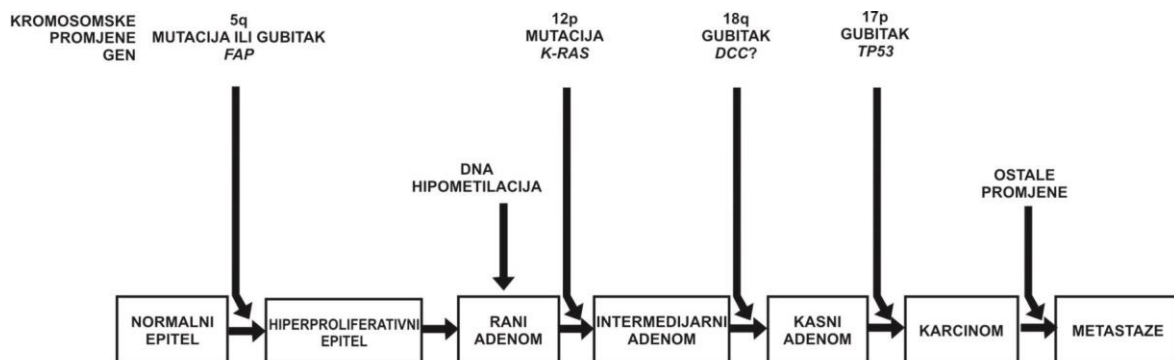
Karcinomi debelog crijeva su uglavnom sporadični. Točnije, u 70% slučajeva nastaju kod pojedinaca koji nemaju povećan rizik za nastajanje istog. Oko 25% pacijenata ima pozitivnu obiteljsku anamnezu dok tek 10% boluje od nasljednih sindroma podložnosti karcinomima (Hadjipetrou i sur., 2017; prema: Ahmed, 2020). U takve sindrome spadaju obiteljska adematозна polipoza, Lynchov sindrom, juvenilni polipozni sindrom i drugi. Iako je udio karcinoma koji se razviju iz takvih sindroma malen, oni su imali važnu ulogu u razjašnjavanju mehanizama karcinogeneze debelog crijeva.

## 2. Osnovni model razvoja karcinoma debelog crijeva

Nastanak svih karcinoma se već dugo smatra procesom u više koraka (Foulds, 1958; prema Fearon i Vogelstein, 1990). Danas postoje mnogobrojni dokazi za tu tvrdnju, no prvi modeli su nastali istraživanjem upravo karcinoma debelog crijeva. Još je 1985. godine Sugarbaker sa suradnicima potvrdio da većina malignih tumora debelog crijeva nastaje iz prethodno postojećih benignih.

### 2. 1. Stupnjevitost karcinogeneze

Fearon i Vogelstein su 1999. godine predložili model karcinogeneze (Slika 1) u kojem, nakupljanjem genetskih promjena, normalni epitel prelazi u hiperplastični, zatim u adenom, odnosno benigni tumor, a naposljetku i u maligni tumor te metastazirajući, invazivni karcinom. Prema tome modelu, neoplazije nastaju iz jedne stanice u kojoj je došlo do mutacije koja joj je dala proliferativnu prednost (Fearon i sur., 1987; prema: Fearon i Vogelstein, 1999).



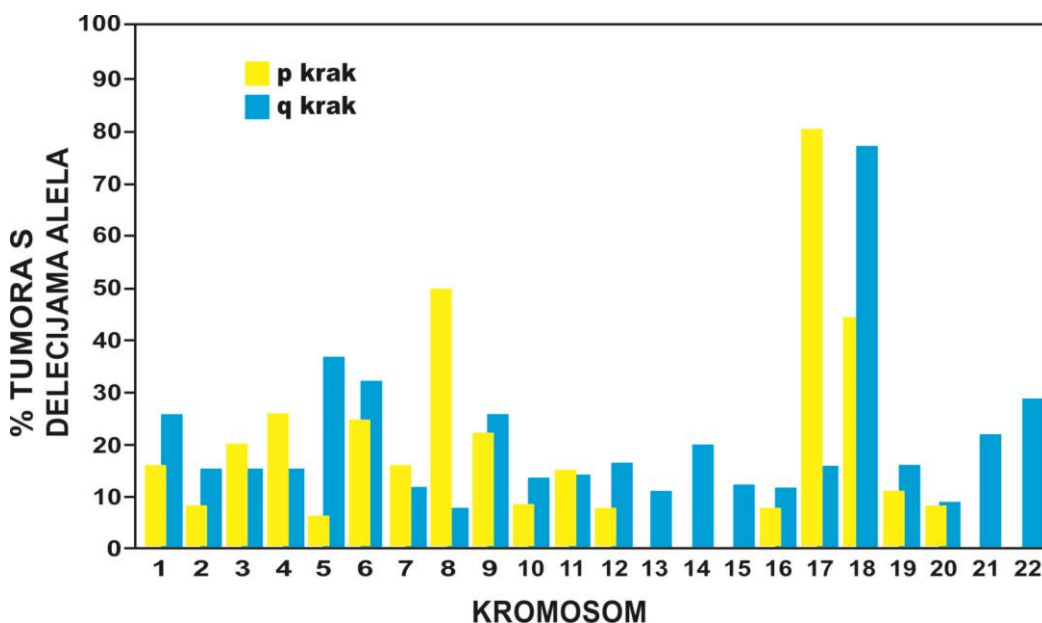
Genetički model tumorigeneze debelog crijeva

**Slika 1.** Genetički model karcinogeneze debelog crijeva. Preuzeto i prilagođeno prema Fearon i Vogelstein, 1999.

Model se temelji na četiri osnovne pretpostavke. Prva jest da su za nastanak karcinoma potrebne istovremena aktivacija onkogeno mutacijom i inaktivacija gena za tumorski supresor, također mutacijom. Nadalje, s obzorom na fenotipski stupnjevitu promjenu epitela, potrebno je četiri do pet genskih promjena kako bi nastao karcinom. Mutacije uključene u karcinogenezu se često javljaju u određenom redosljedju pri čemu svaka rezultira specifičnim fenotipom, no taj poredak nije nužno uvijek isti. Smatra se da je akumulacija mutacija važnija za nastanak malignog fenotipa od samog redosljedja. Četvrta postavka, jest da su neke mutacije gena za

tumorske supresore dominantno negativne, što znači da je mutacija samo jednog alela dovoljna za gubitak funkcije tih gena. Mutacije gena *TP53* pokazuju takvo ponašanje (Herskowitz, 1987; prema: Fearon i Vogelstein, 1999).

Najčešće genske promjene u karcinogenezi su točkaste mutacije onkogeno *RAS* te delecije alela na kromosomima 5, 17 i 18. Aktivacija onkogeno *RAS* se uglavnom povezuje s prijelazom iz adenoma u karcinom, kao i delecija alela gena *TP53* na 17. kromosomu dok se delecija alela gena *APC* na 5. kromosomu povezuje s nastankom benignog tumora. Ostale genske promjene uključuju promjene u ekspresiji raznih transkripcijskih faktora i adhezivnih molekula te delecije alela na kromosomima 1, 4, 6, 8, 9 i 22. Te promjene mogu biti vrlo raznolike (Slika 2), a smatra se da je heterogenost tih genetskih događaja povezana s heterogenošću bioloških svojstava karcinoma debelog crijeva među pacijentima (Owens i sur., 1982; prema Fearon i Vogelstein, 1999).



**Slika 2.** Kromosomske delecije prisutne u stanicama karcinoma debelog crijeva. Preuzeto i prilagođeno prema Fearon i Vogelstein, 1999.

Daljnja istraživanja dovela su do otkrića dva tipa karcinoma debelog crijeva koji imaju različite putove karcinogeneze. Za prvi tip su karakteristični hiperploidija i delecije odođenih alela. U tu skupinu pripada dvije trećine karcinoma debelog crijeva, a nazvani su karcinomima koje obilježava gubitak heterozigotnosti (LOH od eng. *loss of heterozygosity*). Druga skupina je specifična po genetskoj nestabilnosti na mikrosatelitnim lokusima uzrokovanoj mutacijama u genima za popravak pogrešno sparenih baza. Ta je skupina nazvana karcinomima

uzrokovanim mikrosatelitskom nestabilnošću (MSI od eng. *instability at multiple microsatellite loci*). Ipak, oba tipa karcinogeneze debelog crijeva slijede osnovni model stupnjevitosti te se osnovne mutacije događaju u istim signalnim putovima (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999).

## 2. 2. Signalni putovi narušeni u karcinogenezi

Sudbina stanica u višestaničnim organizmima ovisi o signalnim molekulama koje nazivamo morfogenima. Njihova ekspresija započinje tijekom razvoja embrija, ali ostaju eksprimirani tijekom cijelog života te utječu na diferencijaciju stanica. To je posebice istaknuto u tkivima u kojima se stanice brzo i neprestano dijele kao što je epitelno tkivo (Hermiston i sur., 1996; prema: van den Brink i Offerhaus, 2007).

Važni morfogeni koji utječu na diferencijaciju epitelnih stanica sluznice debelog crijeva te kontroliraju stanični ciklus su članovi signalnih putova WNT tj. *wingless*, TGF- $\beta$ , odnosno *transforming growth factor*  $\beta$  i RAS-RAF. Mutacijama u genima koji su sudionici tih putova dolazi do poremećaja kontrole proliferacije i nastanka tumorskog tkiva (van den Brink i Offerhaus, 2007).

Signalni put WNT uključuje više kaskadnih putova koji utječu na proliferaciju matičnih stanica i negativno kontroliraju ekspresiju diferencijacijskih markera te određuju stopu dioba (van de Wetering i sur., 2002; prema: van den Brink i Offerhaus, 2007). Vezanje liganda dovodi do transporta  $\beta$ -katenina u jezgru i aktivacije ekspresije nizvodnih gena puta, kao što su *APC*, onkogen *c-MYC* i gen za ciklin D1. U nedostatku liganda dolazi do fosforilacije  $\beta$ -katenina i njegove proteosomske razgradnje.  $\beta$ -katenin se ne transportira u jezgru pa može doći do nastanka represirajućeg kompleksa. Mutacije u putu signalizacije WNT dovode do smanjenja razgradnje  $\beta$ -katenina i njegovog povećanog transporta u jezgru (Gregorieff i Clevers, 2005; prema: van den Brink i Offerhaus, 2007).

TGF- $\beta$  je porodica strukturno srodnih proteina koji reguliraju proliferaciju, apoptozu, diferencijaciju, epitelno-mezenhimsku tranziciju i migraciju stanica. Djeluju preko kaskade tirozinskih kinaza te uzrokuju fosforilaciju unutarstaničnih efektor nazvanih proteinima SMAD. Fosforilirani proteini SMAD se transportiraju u jezgru gdje djeluju kao transkripcijski faktori. Jedan od gena na koji djeluje kompleks SMAD2/SMAD4 je *MTS2* koji uzrokuje prekid staničnog rasta (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999). Tumorske stanice prestaju reagirati na

TGF- $\beta$  inhibicijske signale što je povezano s povećanom agresivnošću karcinoma (Roberts i Sporn, 1993 i Markowitz i sur., 1994; prema: Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999).

Proteini RAS su transmembranski proteini koji vežu GTP tj. imaju GTP-aznu aktivnost. S obzirom na svoju molekulsku masu, od 21 kDa, poznati su pod nazivom p21 (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999). Oni pokreću razne putove kojima se kontroliraju progresija staničnog ciklusa, preživljavanje i apoptoza te ekspresija određenih gena. Proteinska porodica RAS se sastoji od proteina H-RAS, K-RAS i N-RAS, no najvažniji za nastanak karcinoma debelog crijeva jest K-RAS.

### **3. Gubitak heterozigotnosti**

U dvije trećine slučajeva nastanak karcinoma debelog crijeva započinje nakon što se inaktivacijom mutacijom ili delecijom jedan alel gena za tumorski supresor prestaje biti funkcionalan pa dolazi do gubitka heterozigotnosti (Robbins i Itzkowitz, 2002). Takve karcinome nazivamo LOH-pozitivnima. Mutacija gena za tumorski supresor može biti dominantno negativna ili nezavisnom mutacijom može doći do gubitka funkcije i drugog alela. U oba slučaja dolazi do gubitka funkcije toga gena pa u takvoj stanici može doći do endoreduplikacije i pojave aneuploidije nakon čega mogu uslijediti dodatne mutacije koje uzrokuju napredak karcinogeneze (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999). Ovakav mehanizam nastanka nađen je u 80% karcinoma lokaliziranih u lijevom crijevu i tek u 40% karcinoma desnog debelog crijeva (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999).

#### **3. 1. Rana faza**

Ranom fazom procesa karcinogeneze debelog crijeva smatra se promjena iz normalnog epitela u hiperproliferativni te nastanak adenoma. U najvećem broju benignih tumora zabilježene su promjene u signalnim putovima WNT i RAS-RAF te se one smatraju važnim za početne korake nastanka karcinoma debelog crijeva (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999).

Gen *APC*, čiji produkt sudjeluje u putu signalizacije WNT kao dio kompleksa koji fosforilira  $\beta$ -katenin, nalazi se na dugom kraku kromosoma 5. Njegova inaktivacija se povezuje s prijelazom iz normalnog epitela u rani adenom (Kinzler i Vogelstein, 1996; prema: Robbins i Itzkowitz, 2002), a dovodi do nakupljanja  $\beta$ -katenina te aktivacije onkogenog *c-MYC* (He i sur.,



1998; prema: Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999). Do inaktivacije jednog alela najčešće dolazi gubitkom dugog kraka kromosoma 5 dok se drugi alel obično inaktivira točkastom mutacijom. Ta mutacija je u čak 95% slučajeva besmislena, odnosno uvodi se preuranjeni STOP-kodon (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999).

Mutacije gena *K-RAS* najčešće su one pogrešnog smisla, u kodonima 12 i 13 pa rezultiraju pogrešnom aminokiselinom (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999). Mutirani protein ima smanjenu GTP-aznu aktivnost što dovodi do nakupljanja aktiviranog proteina RAS i kontinuiranog prijenosa signala bez poticaja (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999). Mutacija gena *K-RAS* daje proliferativnu prednost samo u prisutnosti prethodno inaktiviranog gena *APC* (Robbins i Itzkowitz, 2002).

### **3. 2. Kasna faza**

Kasna faza karcinogeneze debelog crijeva obuhvaća progresiju iz adenoma u karcinom te nastanak metastaza. Za navedene progresije po modelu Laurent-Puiga, Blonsa i Cugnena (1999) potrebne su dvije do tri neovisne mutacije. Često je mutacijom promijenjen put signalizacije TGF- $\beta$  i inaktiviran tumorski supresor p53.

Na dugom kraku kromosoma 18 se nalaze tri gena povezana s nastankom karcinoma debelog crijeva: *DCC*, *SMAD2* i *SMAD4*. Delecijom ovog dijela kromosoma 18, dolazi do gubitka heterozigotnosti za te gene. Gen *DCC* kodira receptor adhezijske molekule, te se njegove mutacije smatraju važnim za invazivnost karcinoma i metastaziranje (Robbins i Itzkowitz, 2002), no djeluje i kao supstrat kaspazi u aktivaciji apoptoze (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999). Geni *SMAD2* i *SMAD4* dio su puta signalizacije TGF- $\beta$ , a njihovom bialelnom inaktivacijom dolazi do gubitka inhibicije stanične proliferacije. Do inaktivacije drugog alela mutacijom češće dolazi kod gena *SMAD4* nego *SMAD2* (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999).

Gen *TP53* koji kodira protein p53 je gen za tumorski supresor, koji djeluje kao negativni regulator staničnog ciklusa i pozitivni regulator apoptoze, a nalazi se na 17. kromosomu. Ukoliko postoji oštećenje na molekuli DNA protein p53 zaustavlja stanični ciklus u kontrolnoj točki G1 te, ako se oštećenje ne može popraviti, može direktno inducirati apoptozu kroz nekoliko putova. Mutacije gena *TP53* mogu, nezaustavljanjem stanice u kontrolnoj točki G1, dovesti do mnogih mutacija (Livingstone i sur., 1992 i Yin i sur., 1993; prema: Laurent-Puig,

Blons i Cugnenc, 1999) koje, u LOH-pozitivnih tumora, mogu biti uzrok endoreduplikacija (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999).

#### **4. Mikrosatelitna nestabilnost u karcinomu debelog crijeva**

Druga velika grupa karcinoma debelog crijeva nastaje uslijed povećane stope mutacija zbog nefunkcionalnih gena za popravak DNA, a nazvani su MSI-pozitivnima. U ovu skupinu pripada 30% karcinoma desnoga crijeva dok su u lijevom crijevu gotovo nepostojeći (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999). Za ovu skupinu karcinoma karakterističan je gubitak funkcionalnosti gena za popravak pogrešno sparenih baza što dovodi do povećane stope mutacija u cijelome genomu, ali i unutar onkogeni i gena za tumorske supresore (Shibata i sur., 1994; prema Semba i sur., 1996). Mutacija se može dogoditi u bilo kojem genu za popravak pogrešno sparenih baza (*hMSH2*, *hMSH6*, *hMLH1*, *hMLH3*, *hPMS1* ili *hPMS2*), ali najčešće se događa u genu *hMLH1* (u 75% slučajeva) (Robbinson i Itzkowitz, 2002). Gen *hMLH1* je obično epigenetski utišan hipermetilacijom promotora (Thomas i sur., 2015; prema: Copija i sur., 2017).

Česta mjesta mutacija u genomu su mikrosatelitni lokusi (Robbinson i Itzkowitz, 2002). To su jednostavne repetitivne sekvence, odnosno mononukleotidna i dinukleotidna ponavljanja koja se uglavnom nalaze u nekodirajućim regijama, no mogu se pojaviti i unutar kodirajućih sekvenci određenih gena. Na tim mjestima može doći do proklizavanja DNA-polimeraze (Robbins i Itzkowitz, 2002) i uvođenja mutacija pomaka okvira čitanja. Često je mutacijama simultano pogođeno više mikrosatelitnih lokusa (Semba i sur., 1996).

##### **4. 1. Rana faza**

U karcinomima debelog crijeva koje obilježava mikrosatelitna nestabilnost, kao i u karcinomima koje obilježava gubitak heterozigotnosti, promjene u putu signalizacije WNT zabilježene su već u početnim stadijima karcinogeneze, tj. u adenomima (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999). Promjena karakteristična za ranu fazu MSI-pozitivnih karcinoma jest i globalna hipometilacija genoma, koja je zabilježena u stadiju hiperproliferativnog epitela (Semba i sur., 1996).

Hipometilacija se smatra važnom za proces karcinogeneze jer se povezuje s povećanom stopom mutacija i prekomjernom ekspresijom gena (Feinberg, 1990). Danas se zna da, iako je genom stanica karcinoma globalno hipometiliran, postoje određena mjesta koja su hipermetilirana (Silverman i sur., 1989; prema: Fearon i Vogelstein, 1990). Takvim mjestom smatramo i promotor gena *p16<sup>INK4a</sup>* (Oue i sur., 2002). Hipermetilacija promotora utišava ekspresiju gena, a kako je produkt ovoga gena tumorski supresor, njome se omogućuje jedan od početnih koraka karcinogeneze. Hipermetilacija je najčešće prisutna u CpG-otocima. Ova pojava je češće zabilježena u MSI- nego u LOH-tumorima te je njezina prisutnost u negativnoj korelaciji s prisutnošću mutacija gena *TP53* (Oue i sur., 2002).

Signalni put WNT je, u ovoj skupini karcinoma, često promjenjen zbog mutacije u genu za  $\beta$ -katenin. Dolazi do delecije amino-terminalnog kraja  $\beta$ -katenina pri čemu skraćeni protein ima veću stabilnost. Mutacija je dominantano pozitivna što znači da je dovoljna mutacija jednoga alela kako bi se iskazao novi fenotip (Munemitsu i sur., 1996; prema: Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999).

## **4. 2. Kasna faza**

Progresija u karcinom debelog crijeva i metastazirajući karcinom, u MSI karcinoma, povezana je s mutacijama promjene okvira čitanja u genima uključenim u put signalizacije TGF- $\beta$  i proapoptotskim genima, na što upućuje veća učestalost takvih mutacija u karcinomima debelog crijeva nego u adenomima (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999).

Gen za receptor tipa II proteina TGF- $\beta$  i gen za receptor proteina IGF-II su primjeri gena koji u svojoj kodirajućoj sekvenci imaju uzastopne ponavljajuće nukleotide (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999) te su podložni promjenama u okviru čitanja uzrokovanim proklizavanjem DNA-polimeraze i neučinkovitim mehanizmom popravka DNA. Radi promjena u okviru čitanja dolazi do sinteze skraćenih proteina koji su nefunkcionalni (Markowitz i sur., 1995; prema: Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999). Dva navedena receptora sudjeluju u istome signalnom putu i nikada nisu oba mutirana u istoj stanici (Souza i sur., 1996; prema: Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999). Češće je mutiran gen za receptor tipa II proteina TGF- $\beta$  (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999).

Gen za proapoptotski tumorski supresor BAX u svojoj sekvenci sadrži uzastopno ponovljene gvanine te također ima mutacije pomaka okvira čitanja što uzrokuje nastanak

skraćenog, neaktivnog proteina (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999). BAX je inače transaktiviran od strane p53 što znači da protein p53 djeluje kao transkripcijski aktivator proteina BAX i preko njega aktivira jedan od putova apoptoze. Mutacije u genu za BAX i genu za p53 nikada nisu prisutne u istoj stanici, a u MSI-tumorima nisu zabilježene mutacije gena *TP53* (Simms i sur., 1998; prema: Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999).

## 5. Zaključak

Unatoč postojanju dva različita puta karcinogeneze i različitim frekvencijama njihova pojavljivanja u desnom i lijevom debelom crijevu (Laurent-Puig, Blons i Cugnenc, 1999), nije moguće povezati način nastanka karcinoma debelog cijeva s biološkim svojstvima karcinoma. Unutar obje skupine karcinoma, LOH i MSI, pronađeni su razni mutirani geni te se smatra da je ta raznolikost uzrok heterogenosti karcinoma (Owens i sur., 1982; prema Fearon i Vogelstein, 1999). Razlika u simptomima karcinoma lijevog i desnog debelog crijeva možda se može objasniti razlikom u morfoloiji i biološkoj funkciji tih dijelova crijeva. Silazno crijevo i rektum su uži pa neoplazija koja smanjuje lumen može uzrokovati poremećaje u probavi, dok se u uzlaznom i poprečnom crijevu odvija apsorpcija tvari te karcinom može ometati njihovu funkciju i uzrokovati pomanjkanje nekih tvari, kao i karakterističnu sideropeničnu anemiju.

Oba puta karcinogeneze slijede osnovni stupnjeviti model prema kojem nakupljanjem mutacija iz normalnog epitela preko benignog tumora nastaje karcinom. Mutacije uključene u karcinogenezu imaju preferencijalni poredak, no akumulacija mutacija je važnija za nastanak malignog fenotipa (Fearon i Vogelstein, 1999).

## 6. Literatura

- Ahmed, M. (2020). Colon cancer: A clinician's perspective in 2019, *Gastroenterology Research, 13*, 1-10.
- American cancer society (2017). <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/understanding-your-pathology-report/colon-pathology/colon-polyps-sessile-or-traditional-serrated-adenomas.html> Pristupljeno: 19.04.2020.
- American Institute for Cancer Research (2018). <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/colorectal-cancer-statistics> Pristupljeno: 19.04.2020.
- Copija, A., Waniczek, D., Witkos, A., Walkiewicz, K., Nowakowska-Zajdel, E. (2017). Clinical significance and prognostic relevance of microsatellite instability in sporadic colorectal cancer patients, *International Journal of Molecular Sciences, 18*, 107.
- Fearon, E. R., Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis, *Cell, 61*, 759-767.
- Feinberg, A. P. (1990). Human colorectal cancer. Cossman, J., *Molecular genetics in cancer diagnosis*, 419-430, Amsterdam: Elsevier Science Publishing
- Laurent-Puig, P., Blons, H., Cugnenc, P. H. (1999). Sequence of molecular genetic events in colorectal tumorigenesis, *European Journal of Cancer Prevention, 8*, S39-S47
- National Cancer Institute (2020). <https://training.seer.cancer.gov/colorectal/intro/types.html> Pristupljeno: 19.04.2020.
- Oue, N., Motoshita, J., Yokozaki, H., Hayashi, K., Tahara, E., Taniyama, K., Matsusaki, K., Yasui, W. (2002). Distinct promoter hypermethylation of  $p16^{INK4a}$ , *CDHI* and *RAR-beta* in intestinal, diffuse-adherent, and diffuse-scattered type gastric carcinomas, *Journal of Pathology, 198*, 55-59.
- Robbins, D. H., Itzkowitz, S. H. (2002). The molecular and genetic basis of colon cancer, *The Medical Clinics of North America, 86*, 1467-1495.
- Semba, S., Yokozaki, H., Yamamoto, S., Yasui, W., Tahara, E. (1996). Microsatellite instability in precancerous lesions and adenocarcinomas of the stomach, *Cancer, 77*, 1620-1627.

van den Brink, G. R., Offerhaus, G. J. (2007). The morphogenetic code and colon cancer development, *Cancer Cell*, *11*, 109-117.

## **7. Sažetak**

Karcinom debelog crijeva ubraja se među najčešće karcinome u oba spola te ima veliku stopu smrtnosti. Nastaje iz prethodno postojećih benignih tumora, odnosno adenoma. Uklanjanjem adenoma, bolest je lako prevenirati, a liječenje je moguće ukoliko je do dijagnoze došlo prije posljednjeg stadija, metastazirajućeg karcinoma.

U ovom seminaru izložena su dva puta karcinogeneze debelog crijeva, put gubitka heterozigotnosti i put mikrosatelitne nestabilnosti. Oba puta karakterizirana su gubitkom funkcionalnosti gena za tumorske supresore i aktivacijom onkogeni te su poremećeni isti signalni putevi u stanici. Mutacije koje dovode do tih događaja razlikuju se ovisno o tipu karcinogeneze.

## **8. Summary**

Colorectal cancer is one of the most common cancers in both sexes and has high mortality rate. It arises from previously existing benign tumors, adenomas. By removing the adenomas, the disease could be prevented, and treatment is possible if carcinoma is diagnosed before the last stage, metastatic cancer.

Two colon carcinogenesis pathways are showed in this seminar, a pathway based on loss of heterozygosity and a pathway based on microsatellite instability. Both pathways are characterized by loss of tumor suppressor gene function and oncogene activation, and both disrupt the same signaling pathways in the cell. The mutations that lead to these events vary depending on the type of carcinogenesis.