

Storosios žarnos vėžio genetiniai ir epigenetiniai pokyčiai, etiopatogenezė, rizikos veiksniai, gydymas: literatūros apžvalga

Gabrielė Ūbaitė

Medicinos fakultetas, Medicinos akademija, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kaunas, Lietuva
Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania
El. paštas gabriele.ubaite@stud.lsmu.lt

Aurelija Remeikaitė

Medicinos fakultetas, Medicinos akademija, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kaunas, Lietuva
Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania
El. paštas aurelija.remeikaite@stud.lsmu.lt

Justas Žilinskas

Chirurgijos klinika, Medicinos fakultetas, Medicinos akademija, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kaunas, Lietuva
Department of Surgery, Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania
El. paštas justas.zilinskas@lsmu.lt

Santrauka. *Ivadas.* Storosios žarnos vėžys yra trečia pagal dažnumą mirštamumo nuo vėžio priežastis pasaulyje. Pastaraisiais metais susirgimų storosios žarnos vėžiu dažnis išaugo. Pagrindinės priežastys – senėjanti visuomenė, padidėjęs perdirbto maisto vartojimas, nutukimas, genetinis polinkis. *Tikslas* – apžvelgti naujausią mokslinę literatūrą apie storosios žarnos vėžio epidemiologiją, etiologiją, patogenezę, aptarti dažniausius genetinius pokyčius, lemiančius storosios žarnos vėžio atsiradimą, epigenetikos vaidmenį storosios žarnos vėžio patogenezėje, rizikos veiksniai, prevenciją, gydymo metodus. *Tyrimo medžiaga ir metodai.* Tyrimo metodas – mokslinės literatūros apžvalga. Publikacijų ieškota *PubMed* duomenų bazėje, naudojant šiuos reikšminius žodžius ir jų derinius anglų kalba: *storosios žarnos vėžys* (angl. *colon cancer*), *kolorektalinis vėžys* (angl. *colorectal cancer*), *valdymas* (angl. *management*), *paplitimas* (angl. *prevalence*), *priežastys* (angl. *causes*), *rizikos veiksniai* (angl. *risk factors*), *genetiniai ir epigenetiniai pokyčiai* (angl. *genetic and epigenetic changes*). Publikacijų atrankos kriterijai: moksliniai straipsniai anglų kalba, atitinkantys tyrimo temą ir 90 proc. paskelbti per pastaruosius 10 metų (2014–2024). *Rezultatai.* Atrinktos 72 publikacijos, atitinkančios įtraukimo į tyrimą kriterijus. Taikant teorinės analizės metodus, galutinai atrinktos 65 publikacijos. Išvados pabrėžiamas pagrindinis genetinių mutacijų (ypač APC, TP53, KRAS ir MMR) ir epigenetinių pakitimų, tokių kaip DNR metilinimas ir histono modifikavimas, vaidmuo kolorektalinio vėžio patogenezėje. Šie genetiniai ir epigenetiniai veiksniai skatina progresavimą nuo gerybinių polipų iki piktybinių karcinomų. Aplinkos, gyvenimo būdo ir lėtinių ligų veiksniai taip pat atlieka svarbų vaidmenį. Visų pirma, mityba, fizinis neveiklumas, rūkymas ir alkoholis smarkiai didina susirgimų riziką, ypač vyrams ir vyresniems negu 50 m. asmenims. Tokios naujovės kaip CRISPR/Cas9 siūlo naujas tikslinio gydymo galimybes, o pažanga vakcinų ir skystųjų biopsijos metodų srityje gerina imuninio atsako aktyvumą ir ligos stebėjimą. Be to, dietos, gausios skaidulų, antioksidantų ir sveikųjų riebalų, taip pat probiotikų ir NVNU vartojimas dėl uždegimą slopinančio poveikio yra labai svarbūs veiksniai, siekiant sumažinti vėžio riziką ir gerinti žarnyno sveikatą. *Išvados.* Apžvalgoje aptariamas reikšmingas genetinių ir epigenetinių veiksnių poveikis gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio (angl. CRC) vystymuisi, taip pat apžvelgiama gyvenimo būdo ir aplinkos poveikio įtaka. Pabrėžiamas CRISPR/Cas9, imunoterapijos ir skystųjų biopsijų potencialas, pirmaujantis ankstyvos stadijos ligai nustatyti ir individualizuotam kolorektaliniam vėžiui (angl. CRC) gydyti. Prevencijos ir technologijų pažanga prognozuoja naują individualizuotų, veiksmingų kolorektalinio vėžio valdymo strategijų erą.

Reikšminiai žodžiai: storosios žarnos vėžys, gaubtinės žarnos vėžys, kolorektalinis vėžys, epigenetiniai ir genetiniai pokyčiai, MMR, Linčo sindromas.

Received: 2024-03-02. Accepted: 2024-04-16.

Copyright © 2024 Gabrielė Ūbaitė, Aurelija Remeikaitė, Justas Žilinskas. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Colon Cancer Genetic and Epigenetic Changes, Etiopathogenesis, Risk Factors, Treatment: Literature Review

Abstract. *Background.* Colorectal cancer (CRC) ranks as the third leading cause of cancer-related mortality worldwide. Recent years have witnessed an increase in the incidence of CRC. The main reasons are ageing population, increased consumption of processed food, obesity, genetic predispositions. *Aim.* To review the latest scientific developments and novel factors on the epidemiology, etiology, pathogenesis of colon cancer, focusing on the influence of genetics and epigenetics, risk factors, and the advancement of prevention and treatment methods. *Material and methods.* The research method is a literature review. Publications were searched in the PubMed database using the following keywords and their combinations in English: colon cancer, colorectal cancer, management, prevalence, causes, risk factors, genetic and epigenetic changes. Selection criteria for publications: scientific articles in English relevant to the research topic and 90% of articles published in the last 10 years (2014–2024). *Results.* Using theoretical analysis methods, 72 publications were selected that met the inclusion criteria. Our findings emphasize the central role of genetic mutations (particularly in APC, TP53, KRAS and MMR) and epigenetic alterations, such as DNA methylation and histone modification, in the pathogenesis of colorectal cancer. These genetic and epigenetic factors drive the progression from benign polyps to malignant carcinomas, with environmental, lifestyle, and chronic disease factors also playing a critical role. In particular, diet, physical inactivity, smoking and alcohol significantly increase risk, especially in men and those over 50. Innovations such as CRISPR/Cas9 offer new avenues for targeted treatments, while advances in vaccines and liquid biopsy techniques are improving immune response activation and disease monitoring. In addition, diets rich in fiber, antioxidants and healthy fats, as well as the use of probiotics and NSAIDs, are key to reducing cancer risk through their anti-inflammatory effects and promoting gut health. *Conclusions.* This review highlights the significant impact of genetic and epigenetic factors on colorectal cancer (CRC) development, in addition to the role of lifestyle and environmental exposures. It highlights the potential of CRISPR/Cas9, immunotherapies, and liquid biopsies in pioneering personalized CRC treatments and early detection. Advances in prevention and technology promise a new era of personalized, effective CRC management strategies.

Keywords: colorectal cancer, colon cancer, epigenetic and genetic changes, MMR, Lynch syndrome.

Įvadas

Storosios žarnos vėžys – didėjanti problema visame pasaulyje. Šią ligą lemia gausus perdirbto maisto vartojimas, užterštas oras, nutukimas. Liga vis dažniau pasireiškia jaunesniems negu 50 m. žmonėms dėl gausaus alkoholio ir tabako vartojimo, genetinės predispozicijos, skurdžios, maistingų medžiagų nepraturtintos dietos [1]. Nepaisant medicinos pažangos, vykdomų patikros programų ir didėjančio visuomenės sąmoningumo, storosios žarnos vėžys išlieka svarbus sveikatos iššūkis, į kurį būtina atsižvelgti. Nuolat ieškoma šios ligos sąsajų su paveldimumu, uždegiminėmis žarnyno ligomis, nutukimu ar netinkama dieta, rūkymu [2, 3]. Pristatomoje apžvalgoje siekiama atkreipti dėmesį ir į specifinius genus bei jų šeimas, galinčius padidinti individo jautrumą vėžiui. Aptarsime epigenetinius veiksnius, kurie turi daug įtakos genų veiklai ir gali prisidėti prie storosios žarnos vėžio formavimosi.

Metodika

Tyrimo metodas – mokslinės literatūros apžvalga. Publikacijų ieškota *PubMed* duomenų bazėje, naudojant šiuos reikšminius žodžius ir jų derinius anglų kalba: *storosios žarnos vėžys* (angl. *colon cancer*), *kolorektalinis vėžys* (angl. *colorectal cancer*), *valdymas* (angl. *management*), *paplitimas* (angl. *prevalence*), *priežastys* (angl. *causes*), *rizikos veiksniai* (angl. *risk factors*), *genetiniai ir epigenetiniai pokyčiai* (angl. *genetic and epigenetic changes*). Publikacijų atrankos kriterijai: moksliniai straipsniai anglų kalba, atitinkantys tyrimo temą ir paskelbti per pastaruosius 10 metų.

Rezultatai

1. Epidemiologija

Storosios žarnos vėžys – vienas iš dažniausiai diagnozuojamų vėžinių susirgimų visame pasaulyje. Nustatyta, kad 1 iš 10 diagnozuojamų vėžinių susirgimų yra storosios žarnos vėžys. Kas metus diagnozuojama daugiau negu 1,5 mln. naujų susirgimų atvejų visame pasaulyje. Kolorektalinis (gaubtinės ir tiesiosios žarnų) vėžys – antrasis pagal mirštamumą ir trečiasis pagal sergamumą vėžinis susirgimas. Dažniausiai šis vėžys nustatomas

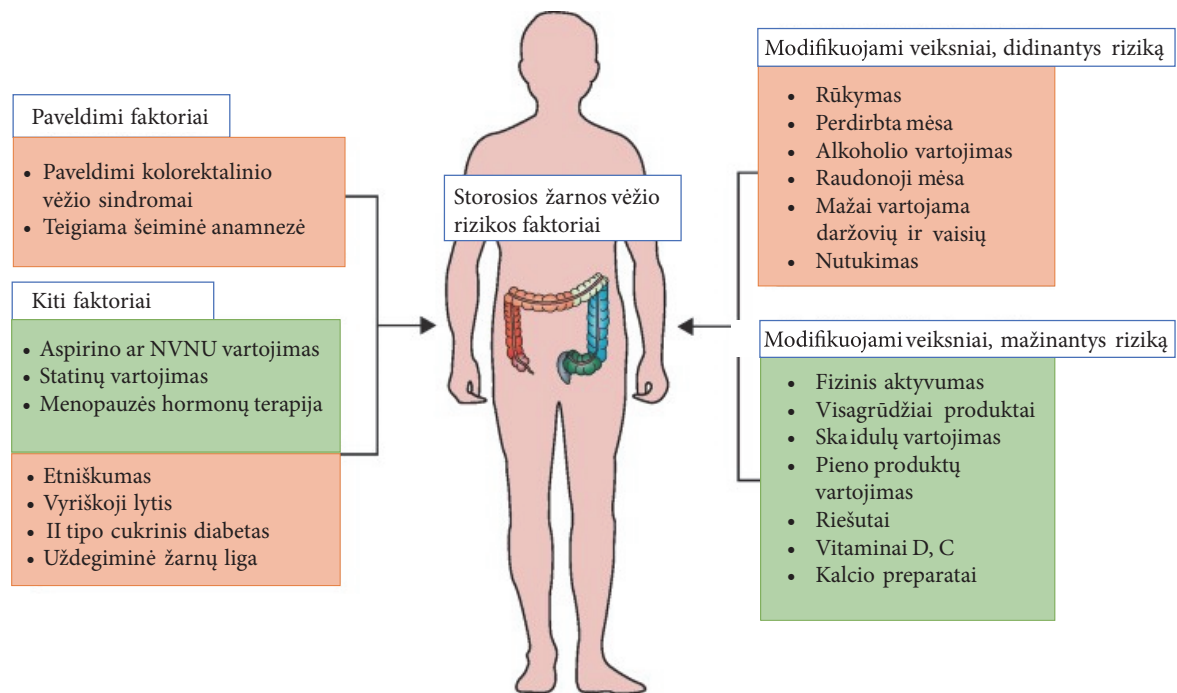
Europoje (ypač Vengrijoje, Slovėnijoje, Slovakijoje, Nyderlanduose ir Norvegijoje), taip pat Australijoje, Naujojoje Zelandijoje, Šiaurės Amerikoje ir Rytų Azijoje [4]. Lietuvoje šis vėžys yra trečioje vietoje pagal sergamumą ir mirštamumą, ketvirtoje vietoje pagal bendrąjį išgyvenamumą [5].

2. Etiologija ir patogenezė

Storosios žarnos vėžio etiopatogenezė susideda iš daugelio faktorių ir apima ne tik genetinius veiksnius, kurie turi daug įtakos storosios žarnos vėžio formavimuisi, bet ir aplinką bei gyvenimo būdą. Kai kurie asmenys turi genetinių mutacijų, kurios padidina riziką susirgti storosios žarnos vėžiu [6]. Sindromai, tokie kaip šeiminė adenomatozinė polipozė ar Linčo (angl. *Lynch*) sindromas, didina storosios žarnos vėžio susirgimo riziką. Didelę įtaką patogenezei daro vis labiau tyrinėjamos genetinės mutacijos, ypač APC, TP53, ir KRAS bei MMR genų šeimos mutacijos, galinčios sukelti nekontroliuojamą ląstelių augimą ir navikų susidarymą. Epigenetiniai pokyčiai, tokie kaip DNR metilinimas ar histono modifikacija, gali turėti įtakos genų, dalyvaujančių ląstelių augimo procese, ekspresijai ar dalijimuisi. Nenormalūs epigenetiniai pokyčiai gali turėti įtakos gaubtinės žarnos vėžio formavimuisi [7, 8].

3. Rizikos veiksniai

Storosios žarnos vystymosi patogenezę lemia aplinka. Minėtini mitybos veiksniai – su padidėjusia gaubtinės žarnos vėžio rizika susijęs raudonosios ir perdirbtos mėsos vartojimas, mažai skaidulų turintis maistas. Fizinis aktyvumas, manoma, turi apsauginį poveikį nuo storosios žarnos vėžio vystymosi. Nutukę ir fizine veikla neužiimantys žmonės dažniau serga storosios žarnos vėžiu negu asmenys, judantys reguliariai. Be fizinės veiklos, labai svarbu žalingų įpročių atsisakymas. Rūkymas ir alkoholis didina riziką susirgti vėžiu [9].



1 pav. Storosios žarnos vėžio rizikos veiksniai ir jų modifikavimas

Parengta pagal: Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. 2019.

Storosios žarnos lėtinės uždegiminės ligos didina storosios žarnos vėžio išsivystymo riziką. Ilgą laiką nedidžiosios ir negydytos uždegiminės žarnyno ligos gali sukelti genetinių mutacijų ir paskatinti auglio augimą. Gaubtinės žarnos vėžiui įtakos turi ir kai kurios virusinės ligos, pavyzdžiui, ŽVP (žmogaus papilomos virusas) [10–12].

Storosios žarnos vėžiu dažniau serga vyresni asmenys. Rizika padidėja sulaukus 50 m., tačiau serga ir jaunesni, ypač turintieji genetinį šeiminių polinkį. Vyrams, palyginti su moterimis, rizika susirgti storosios žarnos vėžiu yra statistiškai didesnė [13, 14].

4. Genetiniai ir epigenetiniai pokyčiai, turintys įtakos storosios žarnos vėžiui vystytis

Storosios žarnos vėžio priežastis – genetiniai ir epigenetiniai pakitimai, vykstantys ląstelėje [15]. Geriausiai žinomi DNR sekos pakitimai, kuriuos lemia įvairios mutacijos: taškinės, insercijos ir delecijos, rėmelio poslinkio. Dažniausiai dėl mutacijų pasikeičia geno koduojamo baltymo aminorūgščių seka, o tai gali lemti nefunkcionalaus baltymo susidarymą, dėl kurio sutrinka normali ląstelės veikla [15–17]. Mutacijos, susijusios su storosios žarnos vėžio atsiradimu, gali būti sporadinės (atsitiktinai įvykusios ir susikaupusios somatininėse ląstelėse) ir paveldimos (įvykusios germinacinėse ląstelėse) [17].

Įprastas bazinis mutacijų skaičius yra nepakankamas vėžiui išsivystyti. Tam reikia daug didesnio mutacijų skaičiaus. Apskaičiuota, kad vienos nukleotidų bazių poros mutacijų dažnis yra tik 10^{-9} per vieną ląstelių generaciją [18]. Vėžio ląstelės turi įgyti tam tikrą vidinį genomo nestabilumą, „mutatoriaus fenotipą“, kuris padidina naujų mutacijų dažnį [18]. Chromosominis nestabilumas (CIN) pastebimas 70–90 proc. sporadinių storosios žarnos vėžio atvejų [17, 19]. Šis terminas reiškia chromosomų arba stambiųjų jų fragmentų dalių pokyčius, dėl kurių kariotipai kiekvienoje ląstelėje skirtingi. CIN pasekmė – chromosomų skaičiaus disbalansas (aneuploidija), subchromosomų genomo amplifikacijos ir dažnas heterozigotiškumo praradimas (LOH) [19]. Pavyzdžiui, ankstyvoje storosios žarnos naviko genezėje yra Wnt kelio aktyvinimas dėl naviko slopinančio APC geno, esančio 5q21-22, 5 bazių porų delecijos [20]. APC atlieka pagrindinį vaidmenį Wnt signalų kelyje, ypač dėl β -katenino skaidymo ląstelės citoplazmoje. Jei APC mutuoja, β -katenino-Tcf kompleksas nėra slopinamas, todėl konstituciškai aktyvuojami onkogenai, kontroliuojantys ląstelių augimą ir dalijimąsi [20, 21]. Šio geno mutacijos, įvykusios lytinėse ląstelėse, sukelia paveldimą sindromą – šeiminių adenomatozinių polipozę. Ji paveldima autosominiu dominantiniu būdu ir lemia daugybės (>100) polipų formavimąsi storajame žarnyne [22]. Vidutiniškai storosios žarnos vėžys išsivysto praėjus 10 m. po adenomų atsiradimo ir įprastai nustatomas gana ankstyvame amžiuje [21].

Dažniausias paveldimas sindromas, lemiantis polinkį sirgti storosios žarnos, gimdos ir kitais vėžiniais susirgimais, – Linčo (angl. *Lynch*) sindromas. Jis atsiranda dėl DNR klaidų taisymo sistemos (MMR) defekto lytinėse ląstelėse. MMR baltymai sudaro kompleksą, kuris aptinka ir ištaiso replikacijos klaidas. Sutrikusi MMR sistema lemia greitesnį somatinių mutacijų kaupimąsi, dažnai sukeliantį kancerogenezę [23].

MLH1, MSH2, MSH6 ir PMS2 yra vieni iš genų, atsakingų už MMR baltymų sintezavimą. Linčo sindromą sukelia paveldima vienos MMR geno kopijos mutacija [24]. Apskaičiuota, kad 70–90 proc. Linčo sindromo atvejų lemia žalingos MLH1 ir MSH2 mutacijos, o likę 10–30 proc. maždaug po lygiai tenka MSH6 ir PMS2. Iki 3 proc. Linčo sindromo atvejų lemia EPCAM geno, kuris dalyvauja epitelio ląstelių sukibimo, ląstelių signalizacijos ir proliferacijos procesuose, mutacijos [23, 25, 26].

Su Linčo sindromu susijusio storosios žarnos vėžio požymiai: ankstyvesnis vidutinis amžius diagnozės nustatymo metu, greitas adenomos virsmas karcinoma, palyginti su sporadinėmis adenomomis. Pastebėta, kad su Linčo sindromu susijusio storosios žarnos vėžio histologiniai požymiai yra prastai diferencijuoti su naviką infiltruojančiais limfocitais, turi mucino, signeto žiedo arba kribriforminę histologiją [26]. Mokslinėje literatūroje teigiama, kad storosios žarnos vėžio rizika, turintiems Linčo sindromą, išauga net 75 proc., sergančiųjų amžiaus mediana – nuo 44 iki 61 metų. Nors 10 proc. storosios žarnos vėžio atvejų bendrojoje

populiacijoje diagnozuojama iki 50 m. amžiaus, esant Linčo sindromui, maždaug 50 proc. atvejų nustatoma iki 50 m. amžiaus, t. y. prieš pradėdant įprastinę storosios žarnos patikrą [27]. Tarp išgyvenusių storosios ir tiesiosios žarnos vėžį, sergančių Linčo sindromu, labai padidėja sinchroninių ir metachroninių storosios žarnos vėžio atvejų skaičius: maždaug 15–20 proc. sergančiųjų antruoju storosios žarnos vėžiu susergera per 10 m., 40–50 proc. – per 20 m., daugiau kaip 60 proc. – per 30 m. [28, 29]. Galiausiai, sergant Linčo sindromu, vidutinis laikotarpis nuo polipo atsiradimo iki karcinomos yra daug trumpesnis. Linčo sindromu sergantiems asmenims polipai į karcinomą gali išsivystyti per 2–3 m., bendrojoje populiacijoje tai trunka 10 m. ir daugiau [27].

Epigenetiniai veiksniai tiesioginės įtakos genetinės medžiagos pokyčiams neturi – jie lemia genų raišką ir DNR interpretavimą ląstelėje. Pagrindiniai epigenetiniai mechanizmai – DNR metilinimas ir histonų modifikacija [30].

DNR metilinimas – tai biologinis procesas, kurio metu metilo grupė (CH₃) prijungiama prie DNR molekulos tam tikroje vietoje. Šis procesas vyksta citozino pirimidino žiedo C5 pozicijoje, kur įprastai sudaroma citozino ir guanino (C–G) jungtis. DNR sekoje tokių vadinamųjų CpG vietų daugiausia yra promotoriuje – nekoduojančioje DNR sekos dalyje, esančioje prieš atitinkamą geną ir atliekančioje reguliuojamą genų raiškos funkciją.

Kitos CpG vietos, esančios ne geno promotorinėje dalyje, yra pavienės ir metilintos – prisijungusios metilo grupę. Už šios grupės prijungimą ir kovalentinio ryšio sudarymą atsakingi fermentai – DNR metiltransferazės [31]. Prasidėjus procesui, promotoriuje, kuriame gausu CpG vietų, DNR įgyja trijų dimensijų konfigūraciją – sutrikdomas transkripcijos faktorius prisijungimas ir genetinės medžiagos nurašymo etapas. Taigi metilinimo procesas įgalina sustabdyti atitinkamo geno ekspresiją ir yra svarbus ląstelių diferenciacijai ir funkcijai [32].

Genų, vadinamųjų vėžio supresorių, hipermetilinimas siejamas su storosios žarnos vėžio atsiradimu [32]. Įprastai šių genų koduojami baltymai yra atsakingi už ląstelės augimą ir dalijimąsi. Dėl šio geno promotoriaus sekos CpG vietų metilinimo baltymas nėra sintezuojamas, o ląstelės auga ir dalijasi nekontroliuojamai. Vieni dažniausiai pasitaikančių inaktyvuojamų vėžių supresorių genų yra APC, TP53, p27 ir MSI genai [33]. DNR klaidų taisymo geno, pavyzdžiui, MLH1 (angl. *mismatch repair gene*) promotoriaus hipermetilinimas – užtildymas, lemia DNR klaidų taisymo mechanizmo sutrikimus. DNR replikacijos metu susidariusių genetinės medžiagos nurašymo klaidų ištaisyti negalima. Dėl to sintezuojami nefunkcionalūs baltymai, sutrinka ląstelės funkcija – atsiranda sąlygų navikiniam ląstelės pokyčiams atsirasti [34].

Onkogenų Ras, EGFR (Erb-B1), Erb-B2, TGFalfa ir TGF-beta 1 hipometilinimas – nepakankamas šių genų raiškos slopinimas – yra vienas iš seniausiai aprašytų storosios žarnos vėžio išsivystymo mechanizmų. Prieš tris dešimtmečius Feinbergas ir Vogelsteinas [35] palygino storosios žarnos gleivinės normalios ląstelės ir vėžinės ląstelės DNR ir nustatė reikšmingą 5'-metilcitozino trūkumą LINE-1 fragmente. Šiandien žinoma, kad šio regiono nepakankamas slopinimas susijęs su chromosominiais pokyčiais, padidėjusiu transkripcijos efektyvumu ir genomo nestabilumu [34]. Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad nustatytas ryšys tarp LINE-1 fragmento hipometilinimo vėžinėse ląstelėse ir navikinio proceso lokalizacijos. Beveik pusė (47–48 %) storosios žarnos vėžio atvejų, esant nustatytam LINE-1 fragmento hipometilinimui, aptikti proksimalinėje gaubtinės žarnos dalyje. Likusios gaubtinės, riestinės ir tiesiosios žarnos vėžio atvejų dažnis, esant nustatytam minėtam pakitimui, statistiškai pasiskirstė gana panašiai. LINE-1 fragmento nepakankamas metilinimas storosios žarnos vėžio ląstelėse taip pat siejamas su agresyvesne ligos eiga ir didesniu mirštamumu [36].

Kitas iš dažniausių epigenetinių mechanizmų – histonų modifikacija. Kaip ir DNR metilinimas, histonų modifikacija gali keisti genų, susijusių su storosios žarnos vėžio išsivystymu, ekspresiją [37]. Ląstelėje genetinė informacija kaupiama chromatino pavidalu. Priklausomai nuo ląstelės ciklo fazės, chromatinas gali būti aktyvus, t. y. mažiau kondensuotas (euchromatinas), ir neaktyvus, t. y. labiau kondensuotas (heterochroma-

tinasi) [38]. Abiejose jo formose pagrindinis struktūrinis ir reguliacinis elementas – nukleosoma. Ją sudaro oktamerinė šerdis, turinti po dvi iš keturių rūšių histonų (H2A-H2B, H3-H4), ir beveik du kartus aplink šerdį apsisukusi, neigiamai įkrauta, 147 bazių poras turinti DNR grandinė. H1 baltymas nukleosomos vienetui nepriklauso, tačiau jungiasi prie tarpnukleosominės DNR grandinės ir ją stabilizuoja. Šerdį sudarančių histonų – baltymų amino rūgščių – sekos N galas išsikišęs iš nukleosomos fragmento. Tiek šis laisvas galas, tiek pati DNR grandinė gali būti modifikuojami, siekiant reguliuoti chromatinio aktyvumą, transkripcijos faktorių prisijungimą ir genų raišką [39].

Šiuo metu mokslinėje literatūroje aprašyti devyni skirtingi histonų modifikavimo tipai. Geriausiai žinomi yra acetilinimas, metilinimas, fosforilinimas ir ubikvitinavimas. Acetilinimo mechanizmo metu prie teigiamą krūvį turinčios lizino liekanos, esančios H3 ar H4 histone, prijungiama acetilo grupė ir baltymas tampa neutralus [40]. Dėl šio proceso suardomas ryšys tarp neukleosomoje esančių baltymų ir DNR grandinės. Taigi chromatinas įgyja euchromatino pavidalą, o genų ekspresija reikšmingai padidėja [41]. Metilinimas, priešingai negu acetilinimas, tiesiogiai baltymų krūvio, histonų ir DNR sąveikos nekeičia. Šio proceso metu metilo grupė gali būti prijungiama prie H3 ir H4 histonuose esančių lizino ar arginino liekanų. Arginino metilinimas lemia transkripcijos aktyvumą, o lizino – transkripcijos aktyvumą arba slopinimą, priklausomai nuo vietos, prie kurios prijungiama CH3- grupė [42]. Histonų fosforilinimas svarbus ne tik genų transkripcijai valdyti, bet ir DNR pažaidos taisymo metu, chromatinio kondensavimuisi ląstelės dalijimosi fazėje, DNR fragmentavimuisi apoptozės metu. Fosforilinami gali būti visi nukleosomos šerdis baltymai, todėl, priklausomai nuo vietos ir baltymo, kuris fosforilinamas, šis procesas prisideda prie įvairių minėtų vyksmų [43]. Ubikvitinacija – baltymo ubikvitino prijungimas prie histono lizino liekanų. Šis baltymas gali būti prijungiamas prie visų histonų lizino liekanų, tačiau dažniausiai tai įvyksta H2A ir H2B dimeruose. Galimas vienos arba kelių ubikvitino molekulių prijungimas. Prijungimo vieta ir molekulių kiekis lemia būsimą efektą. Šis histonų modifikacijos tipas siejamas su transkripcijos aktyvavimu, DNR pažaidos ir trūkių taisymu [44].

5. Storosios žarnos vėžio gydymas

Storosios žarnos vėžio gydymas priklauso nuo daugelio skirtingų veiksnių: paciento amžiaus, vėžio stadijos pagal TNM sistemą, išplitimo, gretutinių ligų ir bendros paciento būklės. Remiantis Lietuvos sveikatos ministerijos parengtomis storosios žarnos vėžio gydymo gairėmis, išskirtini keli gydymo būdai.

Chirurginis piktybinio naviko gydymo būdas: piktybinis navikas šalinamas plačiai su pasaitu, perrišant maitinančias pagrindines kraujagysles ties ištekėjimu iš pagrindinės kraujagyslės, su fascijomis. Jei navikas priglundęs prie gretimų organų ar juos peraugęs, šie organai šalinami (ar rezekuojami) kartu su naviku. Esant daugybinei polipozei, tikslinga subtotalinė kolektomija ir ileorektoanastomozė. Esant daugybinėms metastazėms kepenyse, gali būti atliekama paliatyvaus pobūdžio rezekcinė žarnų operacija, siekiant išvengti kraujavimo, žarnų nepraeinamumo ar žarnos perforacijos. Esant pavienėms metastazėms kepenyse, galimos sinchroninės rezekcinės žarnų ir kepenų operacijos arba iš pradžių atliekama žarnos rezekcija, o, atlikus chemoterapinį gydymą, rezekuojamos kepenys.

Remiantis Tarptautine piktybinių navikų klasifikacija, gaubtinės žarnos piktybinio naviko gydymas rekomenduotinas atsižvelgiant į ligos stadiją: I (T1N0M0, T2N0M0) ar IIA stadija – tik chirurginis gydymo metodas, IIB stadija (T4N0M0) – chirurginis ir chemoterapinis pooperacinis gydymas, III stadija (bet koks T N1–2 M0) – chirurginis ir chemoterapinis pooperacinis gydymas. Sergant IV stadijos liga, galimos rezekcinio pobūdžio operacijos, stomos, apeinamosios anastomozės ir sisteminė ar sritinė terapija.

Gaubtinės žarnos piktybinio naviko adjuvantinės chemoterapijos skyrimo tvarka: atlikus radikalią pirminio piktybinio naviko šalinimo operaciją, nustačius ligos I stadiją (pT1–2 pN0), adjuvantinis chemoterapinis gydymas neskiriamas, nustačius II stadiją (pT3, N0), kai yra didelės rizikos veiksnių, svarstoma dėl adjuvantinės chemoterapijos fluoropirimidinais tikslingumo. Nustačius pT4, N0, rekomenduotina adjuvantinė

chemoterapija fluoropirimidinais ar jų deriniu su oksaliplatina. Atlikus radikalią pirminio naviko šalinimo operaciją, nustatčius III stadiją (bet koks T, N1–2), rekomenduojama chemoterapija oksaliplatinos ir fluoropirimidinių deriniu arba monoterapija fluoropirimidinais. Jei navikas lokaliai išplitęs, radiologiškai atitinka cT4b (perauga į gretimus organus), prieš operaciją galima skirti neoadjuvantinę chemoterapiją oksaliplatinos ir fluoropirimidinių deriniu [45].

Tyrimai atliekami nuolat, ieškoma naujų gydymo būdų. Kai kurie aprašyti gydymo būdai yra tik antrosios fazės (angl. *phase 2*) klinikiniai tyrimai. Vienas iš jų – imunoterapija su modifikuotais T limfocitais (CAR-T terapija). Ši terapija yra naujas ir inovatyvus gydymo metodas. Paciento T limfocitai genetiškai modifikuojami, kad jie būtų pajėgesni atpažinti vėžines ląsteles ir jas naikinti. Tai pasiekama į T limfocitus įterpiant specialius receptorius (CAR – chimerozinis antigenų receptorius), kurie leidžia labiau orientuotis į vėžines ląsteles ir jas atakuoti. Minėtas metodas plačiai tiriamas įvairiems vėžio tipams gydyti, įskaitant kolorektalinį vėžį [46–48].

CRISPR/Cas9 yra nauja genų redagavimo technologija, kuri leidžia tiksliai koreguoti arba pakeisti specifinius DNR segmentus. Ši technologija gali būti taikoma keičiant genetinę vėžinių ląstelių informaciją, siekiant sustabdyti jų augimą arba priversti jas savaime žūti. CRISPR/Cas9 technologiją galima naudoti ir tiriant vėžio genetiką bei identifikuojant specifinius genų variantus, kurie gali būti susiję su kolorektaliniu vėžiu. CRISPR/Cas9 gali padėti plėtoti individualizuotas gydymo strategijas [49–51].

Didelė pažanga gydant storosios žarnos vėžį, stabdant jo progresavimą ir atsinaujinimą yra vakcinacija [52]. Storosios žarnos vėžio vakcinose veikia aktyvuodamos organizmo imuninę sistemą, padeda jai atpažinti pakitusias (vėžines) ląsteles. Vakcinose yra antigenų, gautų iš storosios žarnos vėžio ląstelių, arba baltymų, sintezuojamų būtent šio vėžio ląstelių. Suleidus vakciną, aktyvuojamas specifinis imuninis atsakas. Šis procesas įprastai apima antigeno pateikimą imuninėms ląstelėms, pavyzdžiui, dendritinėms ląstelėms, kurios atlieka svarbų vaidmenį aktyvuojant kitas imunines ląsteles, pavyzdžiui, T ląsteles. Suaktyvėjusios T ląstelės gali atpažinti ir atakuoti taikinius – ląsteles, turinčias minėtus antigenus. Kai kurių storosios žarnos vėžio vakcinų sudėtyje gali būti ir kitų komponentų, pavyzdžiui, adjuvantų arba imunitetą stimuliuojančių molekulių, norint sustiprinti imuninį atsaką ir padidinti vakcinose veiksmingumą [53, 54].

Skystos biopsijos metodas yra gana perspektyvus būdas, siekiant pakeisti ankstyvą gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio nustatymą ir stebėjimą. Identifikuojant cirkuliuojančio naviko DNR, RNR, mikroRNR ir kitas nekoduojančias RNR, šis metodas suteikia neinvazinės atrankos galimybių ir leidžia stebėti gydymo atsaką realiuoju laiku [55]. Skirtingai nuo tradicinių audinių biopsijų, skystos biopsijos pranašumas yra minimali invazija, todėl pacientus galima stebėti dažniau, nekeliant jiems diskomforto ar pavojaus. Be to, dinamiškas skystų biopsijos biomarkerių pobūdis leidžia aptikti molekulinį pokyčių, kurių gali atsirasti per visą ligos eigą, o tai teikia vertingų įžvalgų apie gydymo veiksmingumą ir ligos progresavimą. Skystos biopsijos metodų kūrimas ir tobulinimas duoda daug vilčių sustiprinti ankstyvo aptikimo strategijas ir pagerinti gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu sergančių asmenų rezultatus [56].

6. NVNU, probiotikų ir maisto įtaka storosios žarnos vėžio prevencijai

Daugelis tyrimų atskleidė, kad didelę įtaką storosios žarnos vėžio rizikai gali turėti mitybos įpročiai. Ypač svarbus maisto produktų, kuriuose yra daug skaidulų, antioksidantų ir kitų bioaktyviųjų medžiagų, vartojimas [57]. Geri skaidulų šaltiniai yra vaisiai, daržovės, ankštiniai augalai ir viso grūdo produktai. Skaidulos padeda reguliuoti virškinimo trakto judėjimą, skatina sveiką žarnyno mikrobiotą ir mažina uždegimą [58]. Be to, skaidulos gali padėti išlaikyti sveiką svorį. Tai itin svarbu, nes nutukimas sietinas su didesne storosios žarnos vėžio rizika [59]. Vaisiai, daržovės, riebalai ir žalioji arbata yra gausūs antioksidantų šaltiniai. Antioksidantai leidžia neutralizuoti laisvuosius radikalus, kurie gali pažeisti ląsteles ir sukelti vėžio vystymąsi. Maisto produktai, turintys mažai sočiųjų riebalų, gali padėti sumažinti storosios žarnos vėžio riziką. Per didelis sočiųjų

riebalų vartojimas gali būti susijęs su didesne vėžio rizika. Svarbu rinktis sveikus riebalus, tokius kaip žuvis, avokadai, riešutai ir alyvuogių aliejus [60, 61].

Vėžiu sergančių pacientų žarnyno mikrobiotos atkūrimas gali stabilizuoti ir sustiprinti žarnyno barjerinę funkciją, todėl labai svarbu vartoti probiotikus. Jie skatina antikancerogeninius, uždegimą slopinančius biocheminius kelius, kurie pasižymi dideliu specifiskumu navikinių ląstelių atžvilgiu [62]. Žarnyno mikroflora prisideda prie kelių žarnyno funkcijų: gleivinės imuninės sistemos vystymosi, sudėtingų makromolekulių įsisavinimo, aminorūgščių ar vitaminų sintezės, saugo nuo patogeninių mikroorganizmų. Mikrobiotos pokyčiai gali turėti įtakos lėtinėms uždegiminėms ligoms, taip pat lemti didelius skirtingus genetinius ir epigenetinius pakitimus, dėl kurių atsiranda displazija ar piktybinė transformacija [63, 64].

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo gerai žinomi dėl analgezinio, antipiretinio ir uždegimą slopinančio poveikio, tačiau pastaruosius 30 metų tiriamas ir jų antineoplastinis potencialas. Nustatyta, kad NVNU ar aspirino vartojimas mažina uždegimą žarnyne, o tai užkerta kelią vėžio formavimuisi [65].

Išvados

Apžvalgoje aptariamas reikšmingas genetinių ir epigenetinių veiksnių poveikis gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio (angl. CRC) vystymuisi, taip pat apžvelgiama gyvenimo būdo ir aplinkos poveikio įtaka. Pabrėžiamas CRISPR/Cas9, imunoterapijos ir skystųjų biopsijų potencialas, pirmaujantis ankstyvos stadijos ligai nustatyti ir individualizuotam kolorektaliniam vėžiui (angl. CRC) gydyti. Prevencijos ir technologijų pažanga prognozuoja naują individualizuotų, veiksmingų kolorektalinio vėžio valdymo strategijų erą.

Literatūra

1. Vuik FER, Nieuwenburg SAV, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I, Dinis-Ribeiro M, Bento MJ, Zadnik V, Pellisé M, Esteban L, Kaminski MF, Suchanek S, Ngo O, Májek O, Leja M, Kuipers EJ, Spaander MCW. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut* 2019; 68(10). DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317592.
2. Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, Lieu CH, Boland CR. The rising tide of early-onset colorectal cancer: A comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7(3): 262–274. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00426-X.
3. Li JB, Luo S, Wong MCS, Li C, Feng LF, Peng JH, Li JH, Zhang X. Longitudinal associations between BMI change and the risks of colorectal cancer incidence, cancer-relate and all-cause mortality among 81,388 older adults: BMI change and the risks of colorectal cancer incidence and mortality. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 1–13. DOI: 10.1186/s12885-019-6299-4.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
5. Stankevič A, Zinkevičiūtė E, Steponavičienė L, Obžigailov J, Kalvaitis R. Vėžys Lietuvoje 2017 metais. 2023. Available at: <<https://www.nvi.lt/uploads/pdf/Vezio%20registras/V%C4%97%C5%BEys%20Lietuvoje%202017.pdf>>.
6. View of Microsatellite instability in colorectal cancer. Available at: <<https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/7960/7717>>.
7. Puccini A, Berger MD, Naseem M, Tokunaga R, Battaglin F, Cao S, Hanna DL, McSkane M, Soni S, Zhang W, Lenz HJ. Colorectal cancer: Epigenetic alterations and their clinical implications. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017; 1868(2): 439–448. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.09.003.
8. Muller M, Hansmann F, Arnone D, Choukour M, Coumba Ndiaye N, Kokten T, Houlgatte R, Peyrin-Biroulet L. Genomic and molecular alterations in human inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer. *United European Gastroenterology Journal* 2020, 8(6): 675–684. DOI: 10.1177/2050640620919254.
9. Bradbury KE, Murphy N, Key TJ. Diet and colorectal cancer in UK Biobank: a prospective study. *Int J Epidemiol* 2020; 49(1): 246–258. DOI: 10.1093/ije/dyz064.

10. Lopez A, Pouillon L, Beaugerie L, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Colorectal cancer prevention in patients with ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018; 32–33: 103–109. DOI: 10.1016/j.bpg.2018.05.010.
11. Rogler, G. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. *Cancer Lett* 2014; 345(2): 235–241. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.07.032.
12. Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(3): 217–231. DOI: 10.3322/caac.21448.
13. Xiong W, Qin J, Xinyi C, Liu Q. Overexpression LINC01082 suppresses the proliferation, migration and invasion of colon cancer. *Mol Cell Biochem* 2019; 462(1–2): 33–40. DOI: 10.1007/s11010-019-03607-7.
14. Fabregas JC, Ramnaraigh B, George TJ. Clinical updates for colon cancer care in 2022. *Clin Colorectal Cancer* 2022; 21(3): 198–203. DOI: 10.1016/j.clcc.2022.05.006.
15. Granados-Romero JJ, Valderrama-Treviño A, Hazzel E, Flores C, Herrera M. Colorectal cancer: a review. Article in *International Journal of Research in Medical Sciences* 2017; 5(11): 4667–4676. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20174914.
16. Iengar P. Identifying pathways affected by cancer mutations. *Genomics* 2018; 110(5): 318–328. DOI: 10.1016/j.ygeno.2017.12.004.
17. Katsaounou K, Nico E, Vogazianos P, Brown C, Stavrou M, Teloni S, Hatzis P, Agapiou A, Fragkou E, Tsiaoussis G, Potamitis G, Zaravinos A, Andreou C, Antoniadis A, Shiammas C, Apidianakis Y. Colon cancer: from epidemiology to prevention. *Metabolites* 2022; 12(6): 499. DOI: 10.3390/metabo12060499.
18. Buhigas C, Warren AY, Leung WK, Whitaker HC, Luxton HJ, Hawkins S, Kay J, Butler A, Xu Y, Woodcock DJ, Merson S, Frame FM, Sahli A, Abascal F, CRUK-ICGC Prostate Cancer Group, Martincorena I, Bova GS, Foster CS, Campbell P, Maitland NJ, Neal DE, Massie CE, Lynch AG, Eeles RA, Cooper CS, Wedge DC, Brewer DS. The architecture of clonal expansions in morphologically normal tissue from cancerous and non-cancerous prostates. *Mol Cancer* 2022; 21(1): 1–16. DOI: 10.1186/s12943-022-01644-3.
19. Hoevenaer WHM, Janssen A, Quirindongo AI, Ma H, Klaasen SJ, Teixeira A, van Gerwen B, Lansu N, Mor-sink FHM, Offerhaus GJA, Medema RH, Kops GJPL, Jelluma N. Degree and site of chromosomal instability define its oncogenic potential. *Nature Communications* 2020; 11(1): 1–11. DOI: 10.1038/s41467-020-15279-9.
20. Aghabozorgi AS, Bahreyni A, Soleimani A, Bahrami A, Khazaei M, Ferns GA, Avan A, Hassanian SM. Role of adenomatous polyposis coli (APC) gene mutations in the pathogenesis of colorectal cancer; current status and perspectives. *Biochimie* 2019; 157: 64–71. DOI: 10.1016/j.biochi.2018.11.003.
21. Talseth-Palmer BA. The genetic basis of colonic adenomatous polyposis syndromes. *Hered Cancer Clin Pract* 2017; 15(1): 1–7. DOI: 10.1186/s13053-017-0065-x.
22. Carr S, Kasi A. Familial Adenomatous Polyposis. Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538233/>>.
23. Anderson KG. How well does paternity confidence match actual paternity? Evidence from worldwide nonpaternity rates. *Curr Anthropol* 2006; 47(3): 513–520. DOI: 10.1086/504167.
24. Carethers JM. Microsatellite instability pathway and EMAST in colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2017; 13(1): 73–80. DOI: 10.1007/s11888-017-0352-y.
25. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. *GeneReviews*(®). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>>.
26. International Mismatch Repair Consortium. Variation in the risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2021; 22(7): 1014–1022. DOI: 10.1016/s1470-2045(21)00189-3.
27. Cohen SA, Leininger A. The genetic basis of Lynch syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet* 2014; 7: 147. DOI: 10.2147/tag.s51483.
28. Dominguez-Valentin M, Seppälä TT, Sampson JR, Macrae F, Winship I, Evans DG, Scott RJ, Burn J, Möslein G, Bernstein I, Pylvänäinen K, Renkonen-Sinisalo L, Lepistö A, Lindblom A, Plazzer JP, Tjandra D, Thomas H, Green K, Lalloo F, Crosbie EJ, Hill J, Capella G, Pineda M, Navarro M, Vidal JB, Rønlund K, Nielsen RT, Yilmaz M, Elvang LL, Katz L, Nielsen M, Ten Broeke SW, Nakken S, Hovig E, Sunde L, Kloor M, Knebel Doeberitz MV, Ahadova A, Lindor N, Steinke-Lange V, Holinski-Feder E, Mecklin JP, Møller P. Survival by colon cancer stage and screening interval in Lynch syndrome: a prospective Lynch syndrome database report. *Hered Cancer Clin Pract* 2019; 17(1): 1–6. DOI: 10.1186/s13053-019-0127-3.

29. Esplin ED, Snyder MP. Genomic era diagnosis and management of hereditary and sporadic colon cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5(5): 1036. DOI: 10.5306/wjco.v5.i5.1036.
30. Davalos V, Esteller M. Cancer epigenetics in clinical practice. *CA Cancer J Clin* 2023; 73(4): 376–424. DOI: 10.3322/caac.21765.
31. Klutstein M, Nejman D, Greenfield R, Cedar H. DNA methylation in cancer and aging. *Cancer Res* 2016; 76(12): 3446–3450. DOI: 10.1158/0008-5472.
32. Sugai T, Yoshida M, Eizuka M, Uesugii N, Habano W, Otsuka K, Sasaki A, Yamamoto E, Matsumoto T, Suzuki H. Analysis of the DNA methylation level of cancer-related genes in colorectal cancer and the surrounding normal mucosa. *Clin Epigenetics* 2017; 9(1): 1–10. DOI: 10.1186/S13148-017-0352-4.
33. Ng JMK, Yu J. Promoter hypermethylation of tumour suppressor genes as potential biomarkers in colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 2015; 16(2): 2472–2496. DOI: 10.3390/ijms16022472.
34. Carnevali IW, Cini G, Libera L, Sahnane N, Facchi S, Viel A, Sessa F, Tibiletti MG. MLH1 promoter methylation could be the second hit in Lynch syndrome carcinogenesis. *Genes (Basel)* 2023; 14(11): 2060. DOI: 10.3390/genes14112060.
35. Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature* 1983; 301(5895): 89–92. DOI: 10.1038/301089A0.
36. Mima K, Nowak JA, Qian ZR, Cao Y, Song M, Masugi Y, Shi Y, da Silva A, Gu M, Li W, Hamada T, Zhang X, Wu K, Meyerhardt JA, Baba H, Giovannucci EL, Chan AT, Fuchs CS, Ogino S, Nishihara R. Tumor LINE-1 methylation level and colorectal cancer location in relation to patient survival. *Oncotarget* 2016; 7(34): 55098. DOI: 10.18632/oncotarget.10398.
37. Shanmugam MK, Arfuso F, Arumugam S, Chinnathambi A, Jinsong B, Warriar S, Wang LZ, Kumar AP, Ahn KS, Sethi G, Lakshmanan M. Role of novel histone modifications in cancer. *Oncotarget* 2018; 9(13): 11414. DOI: 10.18632/oncotarget.23356.
38. Quan H, Yang Y, Liu S, Tian H, Xue Y, Gao YQ. Chromatin structure changes during various processes from a DNA sequence view. *Curr Opin Struct Biol* 2020; 62: 1–8. DOI: 10.1016/j.sbi.2019.10.010.
39. Kornberg RD, Lorch Y. Primary role of the nucleosome. *Mol Cell* 2020; 79: 371–375. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.07.020.
40. Shvedunova M, Akhtar A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2022; 23(5): 329–349. DOI: 10.1038/s41580-021-00441-y.
41. Chrun ES, Modolo F, Daniel FI. Histone modifications: a review about the presence of this epigenetic phenomenon in carcinogenesis. *Pathol Res Pract* 2017; 213(11): 1329–1339. DOI: 10.1016/j.prp.2017.06.013.
42. Chen Y, Ren B, Yang J, Wang H, Yang G, Xu R, You L, Zhao Y. The role of histone methylation in the development of digestive cancers: a potential direction for cancer management. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2020; 5(1): 1–13. DOI: 10.1038/s41392-020-00252-1.
43. Wan L, Xu K, Wei Y, Zhang J, Han T, Fry C, Zhang Z, Wang YV, Huang L, Yuan M, Xia W, Chang WC, Huang WC, Liu CL, Chang YC, Liu J, Wu Y, Jin VX, Dai X, Guo J, Liu J, Jiang S, Li J, Asara JM, Brown M, Hung MC, Wei W. Phosphorylation of EZH2 by AMPK suppresses PRC2 methyltransferase activity and oncogenic function. *Mol Cell* 2018; 69(2): 279–291. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.12.024.
44. An X, Lan X, Feng Z, Li X, Su Q. Histone modification: biomarkers and potential therapies in colorectal cancer. *Ann Hum Genet* 2023; 87(6): 274–284. DOI: 10.1111/ahg.12528.
45. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas „Dėl storosios (gaubtinės) žarnos piktybinio naviko, tiesiosios ir riestinės gaubtinės žarnos jungties piktybinio naviko ir tiesiosios žarnos piktybinio naviko diagnostikos ir gydymo tvarkos aprašo patvirtinimo“. 2018 m. birželio 16 d. Available at: <<https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TA/D/3401cf306b1111e8b7d2b2d2ca774092?jfwid=q8i88mfud>>.
46. Qin X, Wu F, Chen C, Li Q. Recent advances in CAR-T cells therapy for colorectal cancer. *Front Immunol* 2022; 13. DOI: 10.3389/fimmu.2022.904137.
47. Aparicio C, Belver M, Enríquez L, Espeso F, Núñez L, Sánchez A, de la Fuente MA, González-Vallinas M. Cell therapy for colorectal cancer: the promise of chimeric antigen receptor (CAR)-T cells. *Int J Mol Sci* 2021; 22(21): 11781. DOI: 10.3390/ijms222111781.

48. Qian S, Villarejo-Campos P, Guijo I, Hernández-Villafranca S, García-Olmo D, González-Soares S, Guadalajara H, Jiménez-Galanes S, Qian C. Update for advance CAR-T therapy in solid tumors, clinical application in peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer and future prospects. *Front Immunol* 2022; 13. DOI: 10.3389/fimmu.2022.841425.
49. Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, Watanabe T, Kanai T, Sato T. Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. *Nat Med* 2015; 21(3): 256–262. DOI: 10.1038/nm.3802.
50. Wan C, Mahara S, Sun C, Doan A, Chua HK, Xu D, Bian J, Li Y, Zhu D, Sooraj D, Cierpicki T, Grembecka J, Firestein R. Genome-scale CRISPR-Cas9 screen of Wnt/ β -catenin signaling identifies therapeutic targets for colorectal cancer. *Sci Adv* 2021; 7(21). DOI: 10.1126/sciadv.abf2567.
51. Michels BE, Mosa MH, Streibl BI, Zhan T, Menche C, Abou-El-Ardat K, Darvishi T, Członka E, Wagner S, Winter J, Medyouf H, Boutros M, Farin HF. Pooled in vitro and in vivo CRISPR-Cas9 screening identifies tumor suppressors in human colon organoids. *Cell Stem Cell* 2020; 26(5): 782–792. DOI: 10.1016/j.stem.2020.04.003.
52. Martinis E, Ricci C, Trevisan C, Tomadini G, Tonon S. Cancer vaccines: from the state of the art to the most promising frontiers in the treatment of colorectal cancer. *Pharmaceutics* 2023; 15(7). DOI: 10.3390/pharmaceutics15071969.
53. Jia W, Zhang T, Huang H, Feng H, Wang S, Guo Z, Luo Z, Ji X, Cheng X, Zhao R. Colorectal cancer vaccines: the current scenario and future prospects. *Front Immunol* 2022; 13. DOI: 10.3389/fimmu.2022.942235.
54. Lin MJ, Svensson-Arvelund J, Lubitz GS, Marabelle A, Melero I, Brown BD, Brody JD. Cancer vaccines: the next immunotherapy frontier. *Nature Cancer* 2022; 3(8): 911–926. DOI: 10.1038/s43018-022-00418-6.
55. Zhou H, Zhu L, Song J, Wang G, Li P, Li W, Luo P, Sun X, Wu J, Liu Y, Zhu S, Zhang Y. Liquid biopsy at the frontier of detection, prognosis and progression monitoring in colorectal cancer. *Mol Cancer* 2022; 21(1). DOI: 10.1186/s12943-022-01556-2.
56. Raza A, Khan AQ, Inchakalody VP, Mestiri S, Yoosuf ZSKM, Bedhafi T, El-Ella DMA, Taib N, Hydrose S, Akbar S, Fernandes Q, Al-Zaidan L, Krishnankutty R, Merhi M, Uddin S, Dermime S. Dynamic liquid biopsy components as predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2022; 41(1). DOI: 10.1186/s13046-022-02318-0.
57. Sedlak JC, Yilmaz OH, Roper J. Metabolism and colorectal cancer. *Annu Rev Pathol* 2023; 18: 467–492. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-041113.
58. Hughes LAE, Simons CCJM, van den Brandt PA, van Engeland M, Weijenberg MP. Lifestyle, diet, and colorectal cancer risk according to (epi)genetic instability: current evidence and future directions of molecular pathological epidemiology. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2017; 13(6): 455–469. DOI: 10.1007/s11888-017-0395-0.
59. Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman D, Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes and Control* 2000; 11(7): 579–588. DOI: 10.1023/a:1008999232442.
60. Murphy N, Moreno V, Hughes DJ, Vodicka L, Vodicka P, Aglago EK, Gunter MJ, Jenab M. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Mol Aspects Med* 2019; 69(2–9). DOI: 10.1016/j.mam.2019.06.005.
61. Baena R, Salinas P. Diet and colorectal cancer. *Maturitas* 2015; 80(3): 258–264. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.12.017.
62. Kvakova M, Kamlarova A, Stofilova J, Benetinova V, Bertkova I. Probiotics and postbiotics in colorectal cancer: prevention and complementary therapy. *World J Gastroenterol* 2022; 28(27): 3370–3382. DOI: 10.3748/wjg.v28.i27.3370.
63. Eslami M, Yousefi B, Kokhaei P, Hemati M, Nejad ZR, Arabkari V, Namdar A. Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer. *J Cell Physiol* 2019; 234(10): 17127–17143. DOI: 10.1002/jcp.28473.
64. Huang F, Li S, Chen W, Han Y, Yao Y, Yang L, Li Q, Xiao Q, Wei J, Liu Z, Chen T, Deng X. Postoperative probiotics administration attenuates gastrointestinal complications and gut microbiota dysbiosis caused by chemotherapy in colorectal cancer patients. *Nutrients* 2023; 15(2): 356. DOI: 10.3390/nu15020356/s1.
65. Piazzuelo E, Lanás A. NSAIDs and gastrointestinal cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; 120: 91–96. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2015.06.001.