

Pregledni prispevek/Review article

## KRONIČNO VNETHJE IN KARCINOGENEZA: PRIMER RAKA DEBELEGA ČREVEŠA IN DANKE PRI KRONIČNI VNETHNI ČREVESNI BOLEZNI

CHRONIC INFLAMMATION AND CARCINOGENESIS: AN EXAMPLE OF COLORECTAL CANCER IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

*Andreja Ocepek, Pavel Skok*

Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor

---

### Izveček

**Izhodišča** *Kronične vnetne črevesne bolezni, med katere uvrščamo ulcerozni kolitis in Crohnovo bolezen, so raznolika skupina bolezni. Nastanejo zaradi neustreznega imunskega odziva sluznice prebavne cevi na dejavnike okolja pri genetsko dovzetnih osebah. Pojavnost kroničnih vnetnih črevesnih bolezni je v razvitih deželah in tudi v Sloveniji v porastu. Pri bolnikih, pri katerih traja bolezen več kot 10 let, se poveča tveganje za pojav raka debelega črevesa in danke. Kronično vnetje sluznice črevesa je glavni dejavnik, ki poveča ogroženost za vznik raka pri teh bolnikih.*

**Zaključki** *Karcinogeneza raka debelega črevesa in danke je večstopenjski proces, ki je dolgotrajen in zapleten. Žal kljub intenzivnim raziskavam na tem področju še nimamo objektivnih kazalcev, s katerimi bi lahko napovedali potek kronične vnetne črevesne bolezni in ki bi nam pomagali odkriti najbolj ogrožene bolnike za rakavo bolezen. V članku opisujemo doslej odkrite značilnosti kroničnega vnetnega procesa v črevesni sluznici, njihove molekularno-genetske osnove in verjetne povezave s karcinogenezo.*

**Ključne besede** *kronične vnetne črevesne bolezni; karcinogeneza; rak debelega črevesa in danke*

---

### Abstract

**Background** *Inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis and Crohn's disease, are a very heterogeneous group of diseases. The basis is an inappropriate immune response of the bowel mucosa to environmental factors in genetically predisposed persons. Incidence of inflammatory bowel disease is increasing in the developed countries and in Slovenia also. Patients with colitis lasting more than 10 years are at an increased risk of colorectal cancer. Chronic inflammation of the bowel mucosa is believed to be the main factor influencing colorectal cancer risk.*

**Conclusions** *Colorectal cancer carcinogenesis is a complex, long-lasting multistep process. Despite intense research in this field there is still no objective marker which would help us in predicting clinical course of inflammatory bowel disease and identify patients with the highest risk for colorectal cancer development. In this paper we review some of the known characteristics of chronic inflammation in the bowel mucosa, their molecular and genetic features and possible associations with carcinogenesis.*

**Key words** *inflammatory bowel disease; carcinogenesis; colorectal cancer*

---

### Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Andreja Ocepek, dr. med., spec. internist, Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor, e-mail: andrejao@yahoo.com

---

## Uvod

Kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB), med katere uvrščamo ulcerozni kolitis (UK) in Crohnovo bolezen (CB), so raznolika skupina bolezni z različnim obsegom in prizadetostjo prebavne cevi, kliničnim potekom, črevesnimi in zunajčrevesnimi zapleti ter odzivom na zdravljenje. Podrobnosti o etiologiji obeh bolezni še niso dokončno pojasnjene, a trenutno velja domneva, da so KVČB posledica neprimerne, pretiranega imunskega odziva sluznice prebavne cevi na dejavnike okolja, predvsem črevesno bakterijsko floro, pri genetsko dovzetnih osebah.<sup>1</sup>

Pojavnost KVČB je v razvitih deželah in tudi v Sloveniji v porastu. Pojavnost UK v zahodni Evropi je 10,4/100.000 prebivalcev in v ljubljanski regiji 5/100.000 prebivalcev. Pojavnost CB je nekoliko nižja; v zahodni Evropi znaša povprečna pojavnost 5,6/100.000 prebivalcev in v ljubljanski regiji 3,6/100.000 prebivalcev.<sup>2</sup>

Bolezni lahko prizadeneta osebe vseh starosti, a demografski podatki kažejo, da so bolniki vedno mlajši, vrh pojavljanja CB je tako med 15. in 25. letom, UK pa približno 10 let kasneje. Obe obliki KVČB potekata kronično, najpogosteje z obdobji zagonov in remisij, tako da imajo bolniki vrsto let bolj ali manj aktivno kronično vnetno spremenjeno sluznico prebavil.

Na osnovi metaanalize 41 študij so ugotovili, da imajo bolniki z več kot 10 let trajajočo KVČB večje tveganje za pojav raka debelega črevesa in danke (RDČD).<sup>3</sup> Tako je celokupna prevalenca RDČD pri bolnikih z UK 3,7 %, celokupna pojavnost raka pa je po 10 letih bolezni med 0,8 in 1 %.<sup>4,5</sup> Najbolj ogroženi so bolniki s pankolitisom, pri katerih bolezen traja več kot 10 let, pri katerih se je bolezen pojavila že v otroštvu ali pa so družinsko obremenjeni z RDČD (rak pri sorodniku v prvem kolenu) ter bolniki s pridruženim primarnim sklerozantnim holangitisom.<sup>6</sup> Žal doslej raziskovalci niso uspeli odkriti objektivnih kazalcev, s katerimi bi lahko napovedali potek KVČB in ki bi nam pomagali odkriti bolnike z največjim tveganjem za maligno preobrazbo sluznice debelega črevesa.

Namen prispevka je predstaviti nekatera sodobna spoznanja o povezanosti kroničnih vnetnih sprememb sluznice črevesa z vznikanjem raka debelega črevesa in danke ter molekularnogenetskih dejavnikov, ki vplivajo na ta proces.

## Rak debelega črevesa in danke je poligenetska bolezen

Karcinogeneza je večstopenjski proces, ki je dolgotrajen in zapleten. Kopičenje mutacij zaviralnih genov tumorja, protoonkogenov, okvare genov, odgovornih za popraviljanje deoksiribonukleinske kisline (DNK), in epigenetskih sprememb vodijo v nastanek in proliferacijo rakavih celic.<sup>7</sup>

V zadnjih dveh desetletjih se je vedenje o genetskih osnovah RDČD močno povečalo. Nekatere dedne oblike RDČD imajo dobro poznano genetsko ozadje. Tako vemo, da je ključnega pomena za pojav adenomskih polipov pri bolnikih z družinsko adenomatozno polipozo (FAP ali angl. familial adenomatous polyposis)

dedna mutacija ali izguba tumorskega zaviralnega gena APC. Ta gen je del signalne poti Wnt, ki je udeležena pri nadzoru rasti celic. Izguba gena APC preko aktivacije beta-kateninske signalne poti v celičnem jedru povzroči prepisovanje genov, ki spreminijo pomembne celične funkcije, kot so proliferacija, programirana celična smrt ali apoptoza in adhezija. Tako sprožijo tvorbo adenomov. Kopičenje dodatnih somatskih mutacij drugih tumorskih zaviralnih genov in protoonkogenov pa vodi v razvoj RDČD.<sup>8-11</sup>

Pri bolnikih z dednim nepolipaškim rakom debelega črevesa (HNPCC ali angl. hereditary non-polyposis colorectal cancer) je glavni molekularnogenetski vzrok podedovana mutacija v enem od genov za popraviljalne beljakovine (MMR ali angl. mismatch repair), npr. MLH1 ali MSH2, redkeje MSH6, PMS2, PMS1, kar povzroči kopičenje neujemajočih se baznih parov vzdolž genoma, saj napake, ki nastanejo med podvajanjem DNK, niso odstranjene. Ta pojav imenujemo mikrosatelitna nestabilnost (MSI ali angl. microsatellite instability) in se izraža v več kot 90 % tumorjev pri bolnikih s HNPCC.<sup>12</sup> MSI je ključni dejavnik tudi pri razvoju raka želodca, endometrija in ovarija.

Tudi karcinogeneza sporadične oblike RDČD je že dobro poznana. Sporadični RDČD nastane kot posledica genomske nestabilnosti, ki je v 85 % primerov posledica kromosomske nestabilnosti in v preostalih 15 % primerov posledica MSI, kot jo vidimo pri HNPCC.<sup>13</sup> Kromosomska nestabilnost povzroči napako v količini DNK (aneuploidnost) in/ali izgubo dednega materiala, kar označujejo kot izgubo heterozigotnosti (LOH ali angl. loss of heterozygosity). Kadar LOH prizadene DNK, kjer se nahajajo zaviralni geni za tumor, povzroči izgubo njihovega delovanja. V karcinogenezi RDČD so najpogosteje okvarjeni tumorski zaviralni geni APC, p53, DCC in DPC4. Poleg okvar teh genov se morajo za napredovanje adenoma v RDČD pri sporadični obliki raka aktivirati še nekateri onkogeni, npr. k-ras in c-src.<sup>13, 14</sup>

Slika 1 prikazuje značilni adenomski polip debelega črevesa, ki velja za prekancerozno spremembo.



Sl. 1. Adenomski polip debelega črevesa, najden med koloskopijo.

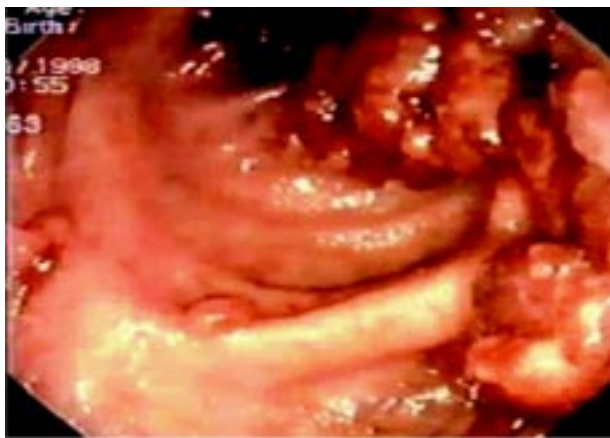
Figure 1. Adenomatous polyp of large bowel discovered at colonoscopy.

Mikrosatelitna nestabilnost zaradi mutacij genov MMR najpogosteje prizadene tarčne gene za beljakovine, ki so pomembni za celično rast, proliferacijo in diferenciacijo, kot so transformirajoči rastni dejavnik beta (TGF beta), inzulinu podoben rastni dejavnik 2 (IGF2) in beljakovina X, povezana z Bcl-2 (BAX).<sup>14</sup> Na spremenjeno izraznost genov pri sporadičnem RDČD vplivajo tudi epigenetske spremembe, npr. metilacije, ki ne povzročijo neposredne mutacije ali izgube genov, temveč učinkujejo na promotorske predele le-teh (npr. tumor zaviralni gen p16, gen za popravljalne beljakovine MLH1) in vplivajo na obseg njihovega prepisovanja. Acetilacija, fosforilacija in metilacija histonov lahko povzročijo spremembe v sestavi kromatina in prav tako sodijo med epigenetske dejavnike.<sup>7,14</sup>

### Kronično vnetje kot izhodišče za razvoj raka pri vnetni črevesni bolezni

Sprejeta je domneva, da je dolgoletno vnetje črevesne sluznice glavni dejavnik, ki poveča ogroženost za vznik RDČD pri bolnikih s KVČB. Zelo verjetno je povečano tveganje za rakavo bolezen pri teh bolnikih posledica kombinacije genetskih dejavnikov in vplivov okolja, saj imajo bolniki s KVČB in družinsko obremenjenostjo z RDČD celo dvakrat večje tveganje za pojav raka kot bolniki s KVČB brez družinske anamneze.<sup>13</sup>

Na Sliki 2 je vidna kronično vnetno spremenjena sluznica debelega črevesa pri bolniku z ulceroznim kolitisom.



Sl. 2. Endoskopski izgled kronično vnetno spremenjene sluznice s številnimi pseudopolipi debelega črevesa pri bolniku z ulceroznim kolitisom.

Figure 2. Endoscopic appearance of chronically inflamed mucosa with pseudopolyposis in a patient with ulcerative colitis.

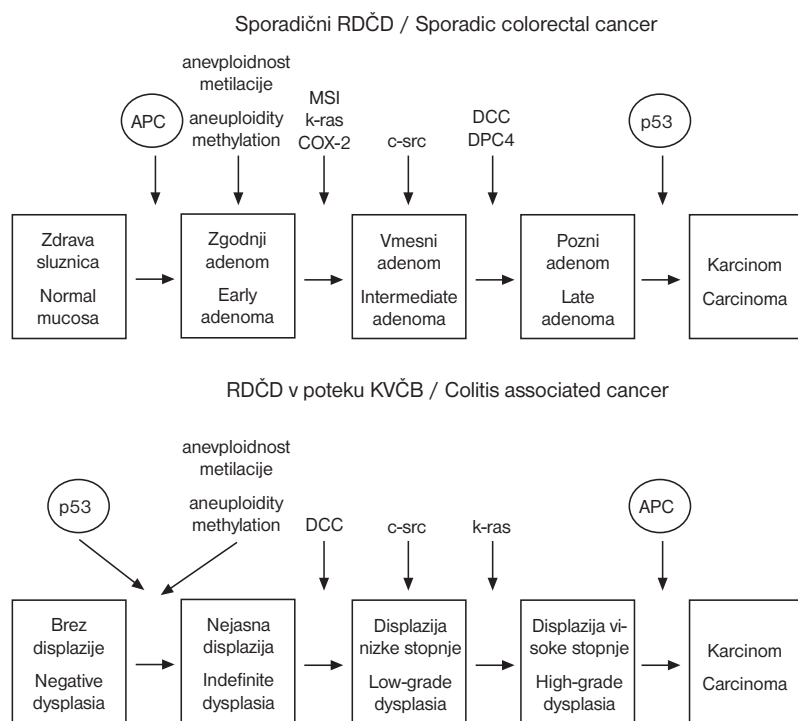
V prid pomembnemu vplivu dejavnikov okolja govorijo izsledki raziskav o preventivnem delovanju acetylsalicilne kisline in nesteroidnih protivnetnih zdravil na pojavnost sporadičnega RDČD in adenomov pri bolnikih s FAP ter 5-aminosalicilne kisline na po-

javnost RDČD pri bolnikih s KVČB.<sup>6,15-17</sup> Verjetna razlaga za takšno delovanje protivnetnih zdravil je zaviranje prostaglandinov, predvsem ciklooksigenaze-2 (COX-2). Prostaglandini so vpleteni tudi v vzdrževanje vnetnega procesa v črevesni sluznici bolnikov s KVČB. V nekaterih raziskavah so ugotavljali tudi ugoden učinek nadomeščanja folne kisline na prepisovanje tumorskega zaviralnega gena p53 ter na zmanjšanje mikrosatelitne nestabilnosti pri bolnikih z UK.<sup>6,13,17</sup> V kolikšni meri je ogroženost za RDČD pri bolnikih s KVČB genetsko pogojena ali podedovana in v kakšni meri so zanj odgovorni vplivi okolja (prehrana, zdravila, bakterijska flora ...), žal še ni znano.

Imunobiološke raziskave pri bolnikih s KVČB so pokazale, da je vnetno dogajanje posledica neprimerne odziva okvarjenega imunskega sistema v črevesni sluznici na bakterijsko floro in druge antigene v svetlini črevesa. Tako so s študijami in vitro na živalih in ljudeh s KVČB ugotavljali povečano prepustnost sluznične pregrade, motnjo v prirojenih imunskih mehanizmih v epitelni plasti sluznice, predvsem spremenjeno izražanje "toll-like" receptorjev (TLR) na površini epitelnih celic, moteno prepoznavanje in predeleovanje antigenov (predvsem bakterijskih antigenov) s strani antigen predstavitevni dendritičnih celic, ne-normalno aktiviranje limfocitov T ob prisotnosti provnetnih citokinov dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF alfa) in interferona gama, okvaro v apoptotskem odstranjevanju čezmerno aktivnih limfocitov T, neravnovesje v številu regulacijskih in efektorskih limfocitov T s povečanim sproščanjem provnetnih citokinov, kot so interleukin 12 in 18, interferon gama in TNF-u podoben dejavnik 1A ter s posledično aktivacijo makrofagov, ki izločajo še interleukin 1, 6 in TNF alfa. Vnetno kaskado zelo verjetno preko nevroimunološke zveze lahko sproži ali jo dodatno okrepi tudi stres, predvsem s pretirano aktivacijo simpatičnega živčevja.<sup>18</sup> Vsi naštetih procesi vodijo v povečano prehajanje vnetnih celic iz žil v črevesno sluznico, kjer se kopičijo in izločajo številne agresivne presnovke in posrednike (mediatorje) vnetja, kot so dušikov oksid (NO), prosti kisikovi radikali, prostaglandini (npr. COX-2), levkotrieni, histamin, proteaze ipd., kar poškoduje celice in njihovo DNK.

Prav poškodbe celične DNK so osnova za proces karcinogeneze, torej nastanek raka. Za razliko od sporadičnih oblik RDČD in raka črevesa pri FAP, rak pri KVČB ne nastane iz adenoma, temveč iz displastične spremembe na mestih kronično vnetno spremenjene sluznice. Molekularnogenetske raziskave zadnjih let nakazujejo nekatere podobnosti v karcinogenezi med sporadičnim RDČD in RDČD v poteku KVČB.<sup>10,13,19</sup> Tako so v razvoju raka pri obeh udeleženi isti geni, a vrstni red mutacij teh genov je zelo verjetno različen. Tako je izguba delovanja gena APC pri sporadičnem raku debelega črevesa pomemben zgodnji dogodek v karcinogenezi, pri RDČD v poteku KVČB pa je ta mutacija manj pogosta in nastane kasneje. Nasprotno pa do mutacij gena p53 in genov MMR pride pri RDČD v poteku KVČB zelo zgodaj in jih najdemo tudi v nedisplastični sluznici, kar kaže na zgoden pojav genomske nestabilnosti v vnetno spremenjeni črevesni sluznici bolnikov z UK.<sup>13</sup>

Na Sliki 3 so primerjalno prikazane molekularnogenetske spremembe pri sporadičnem RDČD in pri RDČD v poteku KVČB. Očitna je njihova različna časovna razporeditev.



Sl. 3. Primerjava molekularnogenetskih sprememb pri sporadičnem RDČD in pri RDČD v poteku KVČB (prirejeno po Itzkowitz SH, *Gastroenterol Clin N Am* 2006).<sup>13</sup>

Figure 3. Comparison of molecular and genetic alterations in sporadic colorectal cancer and in colitis associated cancer (adapted from Itzkowitz SH, *Gastroenterol Clin N Am* 2006).<sup>13</sup>

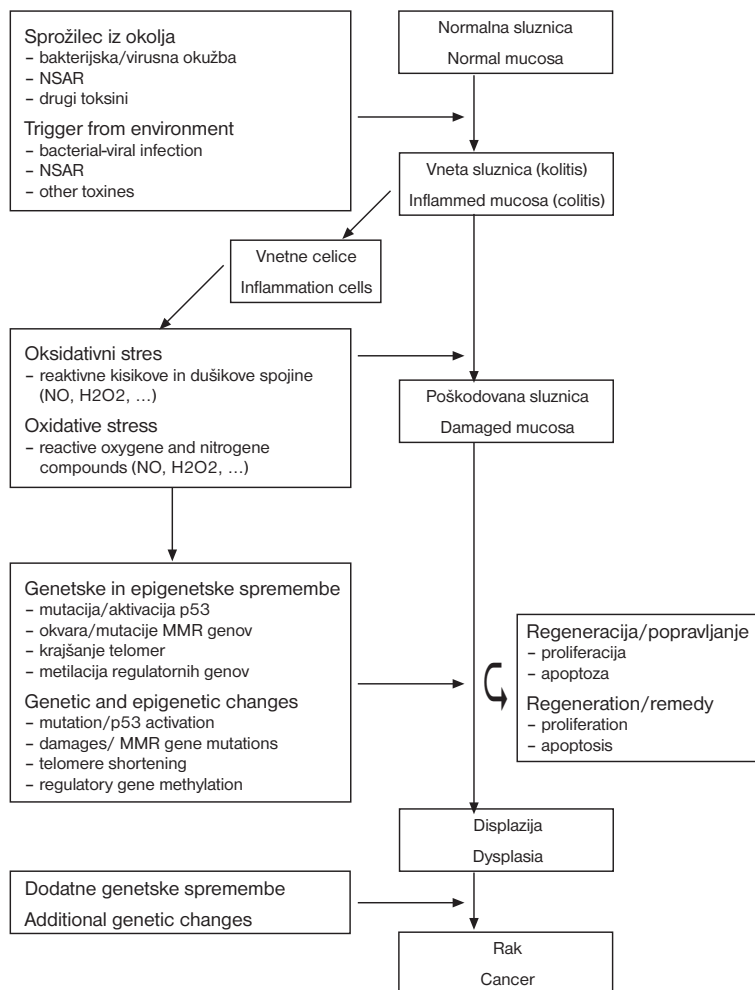
Izsledki raziskav zadnjih let nakazujejo očitno povezavo med kroničnim vnetjem in somatskimi mutacijami ter posledično povečanim tveganjem za pojav raka. Ugotovljene so jasne povezave med vnetnim dogajanjem na različnih organih, predvsem prebavilih, in rakavimi boleznimi, npr. povezava med kroničnim vnetjem trebušne slinavke in rakom trebušne slinavke, kroničnim hepatitisom B in C ter primarnim jetrnim rakom, okužbo s *Helicobacter pylori* in rakom želodca ter ulceroznim kolitisom in RDČD. Ta opazovanja so osnova za domnevo, da kronično vnetje ustvarja ugodno mikrookolje za pojav in množenje rakavih celic.<sup>20, 21</sup> Oksidativni stres naj bi bil kriv za rakavo preobrazbo celic. Vnetne celice, predvsem nevtrofilci in makrofagi, ki vzdržujejo vnetje pri UK, tvorijo proste kisikove radikale in druge prooksidantne molekule, npr. dušikove spojine. Te molekule se vpletajo v številne presnovne procese in poškodujejo različne celične molekule, kot so DNK, RNK, beljakovine in maščobe. Med drugimi okvarjajo za homeostazo celice pomembne gene MMR in tumorske zaviralne gene p53, ki so odgovorni za popraviljanje napak DNK, kar vodi v mikrosatelitno nestabilnost.<sup>22</sup> Prosti kisikovi radikali sprožijo tudi prepisovanje nekaterih ključnih genov, vpletenih tako v vnetno dogaja-

nje kot v karcinogenezo. Pri bolnikih z UK so poleg že znanih v razvoj raka vpletenih genov dokazali v vneti sluznici tudi gene, ki nosijo zapis za beljakovine, kot sta COX-2 in dušikova oksidna sintaza 2 (NOS-2). Povečana izraznost teh genov je dokazana tudi v rakavem tkivu pri RDČD.<sup>23</sup>

Na Sliki 4 je predstavljen model, ki prikazuje vpliv kroničnega vnetja na nastanek displazije in raka pri kolitisu. Pomembna povezava med vnetjem in karcinogenezo je prepisovalni dejavnik NF-kappaB. Njegova naloga je nadzor prepisovanja več sto genov, udeleženih pri imunsko-vnetnem odzivu, nadzoru celičnega cikla, zaviranju apoptoze in celični adheziji.<sup>24</sup> Na njegovo povečano delovanje vplivajo raznolike signalne poti in kaskade. Preko receptorjev TLR na celični membrani ga lahko aktivirajo antigeni bakterijske flore, neposredno ga aktivirajo tudi nekateri proinflammatory citokini, npr. TNF alfa, interleukina 1 in 6. Med številnimi geni, katerih prepisovanje nadzira NF-kappaB, sta tudi gen COX-2 in gen za inducibilno dušikovo oksidno sintazo (iNOS).<sup>25</sup> Znano je, da povečano prepisovanje gena COX-2 sproži prepisovanje regulacijskih genov, npr. protoonkogene Bcl-2, ki preprečuje apoptozo celice.<sup>26</sup> Prav tako je dokazana povezava med stopnjo vnetja sluznice črevesa, aktivnostjo iNOS in aktivacijo gena p53 ter frekvenco mutacij tega gena v vnetno spremenjeni sluznici črevesa pri bolnikih z UK.<sup>27</sup>

Raziskovalci intenzivno raziskujejo signalno pot NF-kappaB, saj je potencialna tarča novih zdravil za zdravljenje KVČB in zaradi protiapoptotskega delovanja pomemben člen v karcinogenezi.<sup>24, 28</sup>

Z analizo genske izraznosti z uporabo mikromrež DNK so v zadnjih letih odkrili še eno pomembno družino regeneracijskih genov, imenovanih genov REG, katerih beljakovinski produkti delujejo kot spodbujevalci rasti in/ali protiapoptotski dejavniki in so zelo verjetno udeleženi pri vnetju in karcinogenezi v poteku UK. V to družino sodi več genov, med njimi so najpomembnejši REG I $\alpha$ , REG I $\beta$ , REG III in REG IV, katerih izraznost je značilno povečana v vnetno spremenjeni sluznici debelega črevesa bolnikov z UK.<sup>29, 30</sup> Prepisovanje REG IV je značilno povečano tudi v displastično spremenjeni sluznici in rakavih celicah pri bolnikih z UK ter v sporadičnih adenomih in karcinomih debelega črevesa v primerjavi z normalno sluznico. Stopnja izraznosti REG IV je bila odvisna od stopnje displazije. Največjo koncentracijo mRNK so odkrili prav v karcinomskem tkivu.<sup>31-33</sup> Rezultati teh raziskav kažejo, da je povečana izraznost REG IV verjetno zgodnji dogodek v karcinogenezi in njeno zaznavanje morda klinično uporabno za zgodnje odkrivanje rakaste preobrazbe celic.<sup>32</sup>



Sl. 4. Model, ki prikazuje vpliv vnetja pri kolitisu na nastanek displazije in raka (prirejeno po Itzkowitz SH et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004).<sup>14</sup>

Figure 4. A model of inflammation based dysplasia and cancer development in colitis (adapted from Itzkowitz SH et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004).<sup>14</sup>

## Pogled v prihodnost

V preventivi RDČD pri bolnikih s KVČB mnogo pričakujemo od genetskih raziskav. V preteklosti se je večina študij osredotočila na raziskovanje tkiva bolnikov s kolitisom, da bi odkrili molekularnogenetske kazalce povečanega tveganja za RDČD z željo po boljšem razumevanju karcinogeneze.<sup>15</sup>

Nekateri raziskovalci iščejo mutacije genov, ki so vpleteni v karcinogenezo, npr. protoonkogen k-ras, iz seruma bolnikov s KVČB s tehniko ekstrakcije DNK in analizo polimorfizmov enega nukleotida (SNP ali angl. single-nucleotide polymorphism).<sup>34</sup> Bolnikom prijazna bi bila zlasti uporaba vzorcev blata za iskanje najpogostejših sprememb, značilnih za kromosomsko in mikrosatelitno nestabilnost, ter motnje apoptoze, kar se je že potrdilo kot visoko specifična metoda pri odkrivanju sporadičnih oblik RDČD in adenomov.<sup>34</sup>

Mnogo obetajo predvsem genske mikromreže, saj omogočajo vpogled v celotno izražanje genov. Nudile bi nam podatke o nagnjenosti k bolezni, o obliki in

stanju že prisotnega bolezenskega dogajanja ter načinu napredovanja in tveganju za zaplete.<sup>35</sup> S pomočjo bioinformatike bi nam omogočile izbiro tistih bolnikov s KVČB, ki imajo največje tveganje za RDČD in potrebujejo bolj natančno klinično spremljanje poteka bolezni, učinkovitejše in tarčno zdravljenje kroničnega vnetja črevesa, pogostejše endoskopske preiskave, obogatene s sodobnimi slikovnimi tehnikami, kot so prikaz NBI (Narrow band imaging), optična koherentna tomografija ali avtofluorescenčni prikaz, ki omogočajo ugotavljanje zgodnjih displastičnih sprememb sluznice ter zgodnje minimalno obremenilno kirurško ukrepanje.

## Literatura

- Walters TD, Silverberg MS. Genetics of inflammatory bowel disease: current status and future directions. *Can J Gastroenterol* 2006 Oct; 20(10): 633-9.
- Ferkolj I. Kronična vnetna črevesna bolezen. *Gastroenterolog* 2004; 8 Suppl 1: 16-26.
- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-35.
- Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 1999; 28(2): 255-81.
- Marteau P. Inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 2002; 34(1): 63-8.
- Rubin DT, Parekh N. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: molecular and clinical considerations. *Curr Treat Opt Gastroenterol* 2006; 9: 211-20.
- Novaković S. Karcinogeneza - nastanek raka stih celic. *Onkologija* 2006; 10(2): 99-102.
- Krajc M. Dedni nepolipozni rak debelega črevesa. *Onkologija* 2006; 10(2): 116-8.
- Tepeš B. Zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke pri bolj ogroženih skupinah ljudi. *Gastroenterolog* 2007; 24-25: 14-21.
- Murthy S, Flanigan A, Clearfield H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: molecular and clinical features. *Gastroenterol Clin N Am* 2002; 31: 551-64.
- Albuquerque C, Breukel C, van der Luijt R, Fidalgo P, Lage P, Slors FJM, et al. The 'just-right' signaling model: APC somatic mutations are selected based on a specific level of activation of the  $\beta$ -catenin signaling cascade. *Hum Mol Gen* 2002; 11(13): 1549-60.
- Ravnik-Glavač M. Molekularnogenetski pristop za presejanje dednega nepolipoznega kolorektalnega karcinoma. *Zdrav Vestn* 2005; 74: 443-8.
- Itzkowitz SH. Molecular biology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2006; 35: 553-71.
- Itzkowitz SH, Yio X. Inflammation and cancer. IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G7-17.
- Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 1960-8.
- Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1345-53.
- Ocepek A, Žerdin M, Skok P. Primarna preventiva raka debelega črevesa in danke. *Gastroenterolog* 2006; 23: 21-6.

18. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627-40.
19. Seril DN, Liao J, Yang GY, Yang CS. Oxidative stress and ulcerative colitis-associated carcinogenesis: studies in humans and animal models. *Carcinogenesis* 2003; 24(3): 353-62.
20. Clevers H. At the crossroads of inflammation and cancer. *Cell* 2004; 118: 671-4.
21. Hussain SP, Amstad P, Raja K, Ambs S, Nagashima M, Bennett WP, et al. Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer-prone chronic inflammatory disease. *Cancer Res* 2000; 60: 3333-7.
22. Hofseth LJ, Saito S, Hussain SP, Espey MG, Miranda KM, Araki Y, et al. Nitric oxide-induced cellular stress and p53 activation in chronic inflammation. *PNAS* 2003; 100(1): 143-8.
23. Rhodes JM, Campbell BJ. Inflammation and colorectal cancer: IBD-associated and sporadic cancer compared. *TRENDS Mol Med* 2002; 8(1): 10-6.
24. Okamoto T, Sanda T, Asamitsu K. NF-kappaB signaling and carcinogenesis. *Curr Pharm Des* 2007; 13(5): 447-62.
25. Van der Woude CJ, Kleibeuker JH, Jansen PL, Moshage H. Chronic inflammation, apoptosis and (pre-)malignant lesions in the gastro-intestinal tract. *Apoptosis* 2004; 9(2): 123-30.
26. Wong NACS, Harrison DJ. Colorectal neoplasia in ulcerative colitis - recent advances. *Histopathology* 2001; 39: 221-34.
27. Goodman JE, Hofseth LJ, Hussain SP, Harris CC. Nitric oxide and p53 in cancer-prone chronic inflammation and oxyradical overload disease. *Environ Mol Mutagen* 2004; 44(1): 3-9.
28. Dijkstra G, Moshage H, Jansen PL. Blockade of NF-kappaB activation and donation of nitric oxide: new treatment options in inflammatory bowel disease? *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002; 236: 37-41.
29. Dieckgraefe BK, Crimmins DL, Landt V, Houchen C, Anant S, Porch-Sorbet R, et al. Expression of the regenerating gene family in inflammatory bowel disease mucosa: Reg Ialpha upregulation, processing and antiapoptotic activity. *J Investig Med* 2002; 50(6): 421-34.
30. Sekikawa A, Fukui H, Fujii S, Nanakin A, Kanda A, Uenoyama Y, et al. Possible role of REG I $\alpha$  protein in ulcerative colitis and colitic cancer. *Gut* 2005; 54: 1437-44.
31. Violette S, Festor E, Pandrea-Vasile I, Mitchell V, Adida C, Dussaulx E, et al. Reg IV, a new member of the regenerating gene family, is overexpressed in colorectal carcinomas. *Int J Cancer* 2003; 103(2): 185-93.
32. Zhang Y, Lai M, Lv B, Gu X, Wang H, Zhu Y, et al. Overexpression of Reg IV in colorectal adenoma. *Cancer Lett* 2003; 200(1): 69-76.
33. Nanakin A, Fukui H, Fujii S, Sekikawa A, Kanda N, Konda Y, et al. Expression of the REG IV gene in ulcerative colitis. *Lab Investig* 2007; 87: 304-14.
34. Itzkowitz S. Colon carcinogenesis in inflammatory bowel disease. Applying molecular genetics to clinical practice. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(1): S70-S74.
35. Perić B. Geni in rak. *Onkologija* 2006; 10(2): 135-6.

---

Prispelo 2008-05-09, sprejeto 2008-06-19

---