

# Dysregulácia dráhy TGF- $\beta$ v karcinóme pankreasu a kolorektálnom karcinóme: Porovnávací analýza

## Dysregulation of the TGF- $\beta$ Pathway in Pancreatic Cancer and Colorectal Carcinoma: A Comparative Analysis

Ivana Večurkovská<sup>1,2</sup>, Jana Mašlanková<sup>1</sup>, Marek Stupák<sup>1</sup>, Beáta Hubková<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav lekárskej a klinickej biochémie, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika, Košice

<sup>2</sup>Katedra medicínsko-technických odborov, Fakulta zdravotníckych odborov, Prešovská univerzita v Prešove

<https://doi.org/10.54937/zs.2025.17.2.30-35>

### Súhrn

**Cieľ:** Predkladaný článok má za cieľ analyzovať mechanizmy dysregulácie signálnej dráhy TGF- $\beta$  pri dvoch závažných typoch rakoviny, PDAC a CRC. Aj keď sú oba typy rakoviny jedny z najčastejších a najsmrteľnejších na svete a zdieľajú epitelový pôvod, ich molekulárne charakteristiky sa líšia. Materiál a metodika: V práci boli použité výsledky génovej expresie vybraných členov TGF- $\beta$  dráhy v tkanivových homogenátoch, ktoré boli získané z génovej databázy Gepia.

**Výsledky:** V prípade PDAC analýza ukázala rozsiahlu a konzistentnú down-reguláciu kľúčových komponentov dráhy, vrátane ligandov (TGFB1, TGFB2, TGFB3), receptorov (TGFR1, TGFR2) a intracelulárnych signalizačných proteínov (SMAD2, SMAD3). Na rozdiel od PDAC, CRC vykazuje odlišný vzor dysregulácie. Expresia mnohých komponentov (TGFB1, TGFB2, TGFR1, TGFR2, SMAD2, SMAD3, SMAD4) zostáva nezmenená. Dochádza však k signifikantnej up-regulácii ligandu TGFB3, receptoru TGFR3 a negatívneho regulátora SMAD7.

**Záver:** Tieto zmeny naznačujú, že dysregulácia signalizácie TGF- $\beta$  v CRC nie je o celkovom oslabení dráhy, ale skôr o selektívnom posune, ktorý môže viesť od tumor-supresorovej funkcie k pro-tumorigénnej. Tieto zistenia poukazujú na potrebu špecifického prístupu k cieľeným terapiám.

**Kľúčové slová:** PDAC. CRC. TGF- $\beta$ . Biomarker.

### Abstract

**Objective:** The aim of this article is to analyze the mechanisms of TGF- $\beta$  signaling pathway dysregulation in two serious types of cancer, PDAC and CRC. Although both types of cancer are among the most common and deadly in the world and share an epithelial origin, their molecular characteristics differ. Material and methods: The study used the results of gene expression of selected members of the TGF- $\beta$  pathway in tissue homogenates obtained from the Gepia gene database.

**Results:** Gene expression analysis in PDAC has revealed extensive and consistent downregulation of key components of the pathway, including ligands (TGFB1, TGFB2, TGFB3), receptors (TGFR1, TGFR2), and intracellular signaling proteins (SMAD2, SMAD3). Unlike PDAC, CRC exhibits a different pattern of dysregulation. The expression of many components (TGFB1, TGFB2, TGFR1, TGFR2, SMAD2, SMAD3, SMAD4) remains unchanged. However, there is significant upregulation of the TGFB3 ligand, TGFR3 receptor, and negative regulator SMAD7.

**Conclusion:** These changes suggest that the dysregulation of TGF- $\beta$  signaling in CRC is not about an overall weakening of the pathway, but rather a selective shift that can lead from tumor-suppressor function to pro-tumorigenic function. These findings point to the need for a specific approach to targeted therapies.

**Keywords:** PDAC. CRC. TGF- $\beta$ . Biomarker.

### Úvod

#### Definícia a štatistika

Viac ako 90% prípadov rakoviny pankreasu patrí do extrémne letálneho typu známeho ako duktálny adenokarcinóm pankreasu (PDAC; Pancreatic Ductal Adenocarcinoma). PDAC vzniká, keď sa bunky exokrinných vývodov hraničiacich s pankreasom stanú malígnymi. Ochorenie má epitelový pôvod a predstavuje malignu formu žľazového tkaniva pankreasu (Mukund a kol., 2024). Podľa údajov WHO je PDAC významne rozšírený na celom svete, pričom najvyšší výskyt nových prípadov a úmrtí súvisiacich s PDAC sa dlhodobo zaznamenáva vo vybraných regiónoch Ameriky a Európy.

Nové informácie o štatistikách PDAC poskytujú najmä výskumné tímy z USA (Siegel a kol., 2024; Nierengarten, 2024). Aj keď incidencia v Európe nie je taká vysoká, aby sa PDAC zaradil medzi najčastejšie typy rakovín, mortalita spojená s PDAC veľmi rýchlo rastie. V roku 2022 predstavoval PDAC

štvrtú najčastejšiu príčinu úmrtia na rakovinu v Európe. Nízka incidencia a nešpecifické príznaky PDAC vedú k neskorej diagnostike tohto závažného ochorenia, kedy často ide o lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie v čase diagnózy (Bugazia a kol., 2024).

Pod pojmom kolorektálny karcinóm (CRC; ColoRectal Carcinoma) sa rozumie heterogénna skupina malígnych nádorov, ktoré vznikajú z epitelových buniek hrubého čreva a/alebo rekta. Viac ako 90% týchto nádorov patrí do skupiny adenokarcinómov, teda pochádzajú zo žľazových epitelových buniek (Kalman a kol., 2014). CRC zahŕňa nádory hrubého čreva, rektosigmoidného spojenia a rekta, pričom karcinóm hrubého čreva tvorí najväčší podiel (2/3) prípadov (IARC Working Group, 2019). Podobne ako PDAC, aj CRC je rozšírený najmä vo vybraných regiónoch Európy a Ameriky, avšak najvyššia incidencia sa zaznamenáva

v Austrálii/na Novom Zélande a najvyššia mortalita vo východnej Európe (Morgan a kol., 2023).

V Európe je CRC druhý najčastejší typ rakoviny v incidencii a tretí v mortalite (Obr.2B). Podľa Cho a kol. (2022) incidencia CRC za posledné desaťročie stúpa o 1% ročne, pričom rastie najmä u dospelých mladších ako 50 rokov. Preto sa odporúča posunúť hranicu pravidelného skrínungu pod túto vekovú hranicu.

### Aktuálne diagnostické možnosti

Momentálne najdostupnejšou a cenovo prijateľnou metódou pri diagnostike mnohých typov nádorov uložených v brušnej dutine transabdominálny ultrazvuk (TAS; TransAbdominal Sonography). Pre jeho nízku senzitivitu (najmä v prípade menších nádorov <2cm), závislosť od skúseností operátora a kvality prístroja sa však využíva obmedzene a vhodnejšie je pri diagnostike v prvom rade využívať počítačovú tomografiu (CT; Computer Tomography), ktorá dosahuje senzitivitu 89-97 %. Pre svoje vyššie náklady, obmedzenú dostupnosť a podobnú senzitivitu ako CT (83-93 %) je druhou líniou pri diagnostike PDAC metóda magnetickej rezonancie (MRI; Magnetic Resonance Imaging) (Bilreiro a kol., 2024), ktorá má v prípade CRC význam len v prípadoch rektálne lokalizovaného nádoru. Dominantným vyšetrením tak ostáva CT, ktorá dosahuje aj pri PDAC nádoroch <2 cm senzitivitu 63-77 %. Pre CRC nádory >1cm je senzitivita CT približne 94 %. Pri menších nádoroch (od 6mm) senzitivita klesá na 80 %. Nevýhodou CT je vysoká dávka žiarenia (Bestari a kol., 2023). Endosonografia (EUS; Endoscopis UltraSonography) sa niekedy používa na potvrdenie CT výsledky, pričom samostatne dokáže diagnostikovať 45,5 % prípadov PDAC v štádiu 0 a až 81,8 % v štádiu 1, čo prevyšuje CT a MRI.

Diagnostika na molekulárnej úrovni využíva biomarkery CA19.9 (najmä pre CRC) a CEA (najmä pre PDAC). Tieto markery však nie sú dostatočne senzitívne, ani špecifické, preto sa používajú najmä ako markery prognózy (Nazli a kol., 2000; Lakemeyer a kol., 2021). Esen a kol. (2023) zistili, že pomer CA19.9/CEA však dokáže odlíšiť pacientov s PDAC NO, N1 alebo N2 so senzitivitou 79,4 % a špecifitou 80,4 %. Kim a kol. (2020) zvýšili tieto parametre na 93% a 96% kombináciou CEA, CA19.9, apoA1, apoA2 a TTR. Podobné hodnoty dosiahli aj Mellby a kol. (2018), avšak vytvorením panelu 29 biomarkerov, čo je v klinickej praxi nepraktické. Kombinácie markerov prinášajú lepšie výsledky aj v prípade CRC. Sun a Long (2024) uvádzajú, že kombináciou CEA, CA19.9, mSEPT9 a PLR sa dosiahne senzitivita 86,3 %.

Populačný skrining PDAC je neefektívny a zatiaľ výraznejším spôsobom neprispieva k zníženiu mortality. Rutinne sa odporúča iba pre osoby s dedičnými genetickými abnormalitami, pričom začať s kontrolami je potrebné o 10 rokov skôr ako bol diagnostikovaný najmladší príbuzný (Goggins a kol., 2020). Čoraz viac sa na stratifikáciu rizika začala používať umelá inteligencia (AI; Artificial Intelligence) a strojové učenie (ML; Machine Learning), ktoré by mohli významným spôsobom viesť k cieľovému skrínungu a skoršej diagnostike PDAC (Hayashi a kol., 2021).

V prípade CRC existuje viacero skrínungových programov. Po revízii v roku 2021 sa odporúča skrining CRC u osôb vo veku 50 až 75 rokov, podmienene u osôb od 45 rokov. Najdôležitejšie

sú prvostupňové testy, ktorými sú imunochemický test na okultné krvácanie (FIT; Faecal Immunochemical Test) odporúčaný každé 2 roky a kolonoskopia, ktorú je odporúčané absolvovať každých 10 rokov (Chung a kol., 2022). Zavedenie skrínungu znížilo incidencia a mortalitu CRC v krajinách s dlhodobými programami, problémom však ostáva nízka účasť mladších, osamelých, menej vzdelaných, ľudí žijúcich na vidieku, či ľudí s nezdravým životným štýlom (Ola a kol., 2024). Nakoľko sa pre FIT test udáva senzitivita len 18-33 % existuje potreba prísť so spoľahlivejším skrínungom CRC. Riešením by mohol byť nový test mt-sDNA zameraný aj na genetické zmeny (NDRG4, BMP3, SEPT9, KRAS), ktorý má lepšie výsledky a bol v roku 2014 schválený americkým úradom pre kontrolu potravín a liečiv (FDA; Food and Drug Administration) (Zygulska a Pierzchalski, 2022). Do populačného skrínungu však nebol dodnes zaradený.

### Úloha TGF-β v PDAC a CRC

Signalizačná dráha TGF-β zohráva dvojité a veľmi kontrastnú úlohu pri vývoji PDAC a CRC. Zatiaľ čo v skorých štádiách pôsobí ako supresor a bojuje proti bujneniu nádorových buniek, v pokročilých štádiách je významným promótorom progresie rakoviny. V oboch prípadoch zohrávajú členovia tejto signálnej dráhy dôležité úlohy v regulácii proliferácie buniek, ich apoptózy, epiteliálno-mezenchymálnom prechode (EMT; Epithelial-Mesenchymal Transition), invazivite a tvorbe metastáz (Tindall a kol., 2024; Mašlanková a kol., 2022).

Predmetom záujmu viacerých štúdií je najmä inhibícia TGF-β dráhy v neskorších štádiách rakoviny v súvislosti s efektívnejšími liečebnými metódami. Napríklad, blokovanie tejto dráhy v prípade PDAC preukázalo zníženie rastu a invazivity nádoru v preklinických modeloch (Fang a kol., 2023). Pri CRC TGF-β dráha potláča imunitné odpovede a zároveň podporuje proliferáciu a tvorbu metastáz, čo prispieva k rezistencii na liečbu (Kim a kol., 2021; Fasano a kol., 2024). Nadmerná expresia TGF-β koreluje s horšou prognózou a nižším celkovým preživaním pacientov s PDAC aj CRC (Bose a kol., 2022; Glazer a kol., 2017; Tu a kol., 2020; Chen a kol., 2024). Napriek terapeutickému potenciálu zostáva problémom selektívna inhibícia onkogénnych účinkov bez narušenia homeostázy zdravých tkanív.

Mutácie génov TGF-β pri PDAC významne prispievajú k agresivite ochorenia. Napríklad, mutácie génu pre receptor TGFBR1 súvisia s potlačením imunitných procesov, a to oveľa výraznejšie najmä u diabetických pacientov (Wang a kol., 2019). Pri CRC boli zaznamenané mutácie viacerých génov tejto dráhy, častejšie u starších pacientov a v prípade rakoviny hrubého čreva oproti rakovine rekta (Testa a kol., 2018; Ferrell a kol., 2024). Väčšina CRC buniek s mikrosatelitnou nestabilitou vysokého stupňa (MSI-H; Microsatellite Instability-High) hromadí mutácie v mikrosatelitnej sekvencii génu pre receptor TGFBR2 (de Miranda a kol., 2015). Mutácie nosiča signálu TGF-β dráhy vo vnútri bunky, SMAD4, sú významné tak pri PDAC, ako aj pri CRC. V PDAC boli mutácie SMAD4 potvrdené v cca 26,8 % prípadov a boli spojené s horším prežitím (Greendyk a kol., 2023). Systematické prehľady uvádzajú výskyt týchto mutácií v 10-30% prípadov CRC. Ich frekvencia sa líši podľa geografie a demografie (Fang a kol., 2021; Lanauze a kol., 2021).

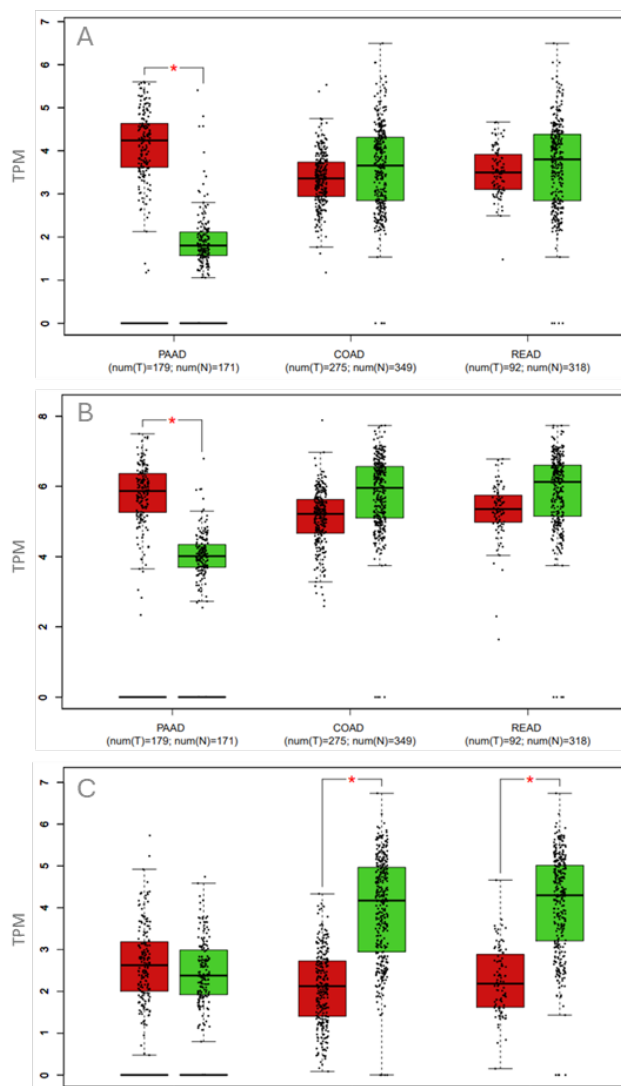
## Cieľ

Cieľom práce bolo porovnať expresiu vybraných génov signálnej dráhy TGF- $\beta$  medzi karcinómom pankreasu a kolorektálnym karcinómom s cieľom identifikovať rozdiely v mechanizmoch ich dysregulácie. Výsledky by mali prispieť k lepšiemu pochopeniu funkčnej úlohy TGF- $\beta$  signalizácie v patogenéze oboch nádorov a poukázať na potenciálne rozdiely, ktoré by mohli byť využiteľné pri cieľených terapeutických prístupoch.

## Metodika

Expresiu vybraných členov TGF- $\beta$  dráhy sme analyzovali pomocou online dostupnej génovej databázy GEPIA (Gene Expression Profiling Interactive Analysis). Hodnoty sú uvádzané v tvare log<sub>2</sub> (TPM+1). V databáze sa nenachádzajú špecifické typy rakovín, preto sme ponechali databázové označenie PAAD všeobecne pre rakovinu pankreasu. Rovnako sme nepracovali s CRC, ale ponechali databázové oddelenie rakoviny hrubého čreva (COAD) a rakoviny rekta (READ).

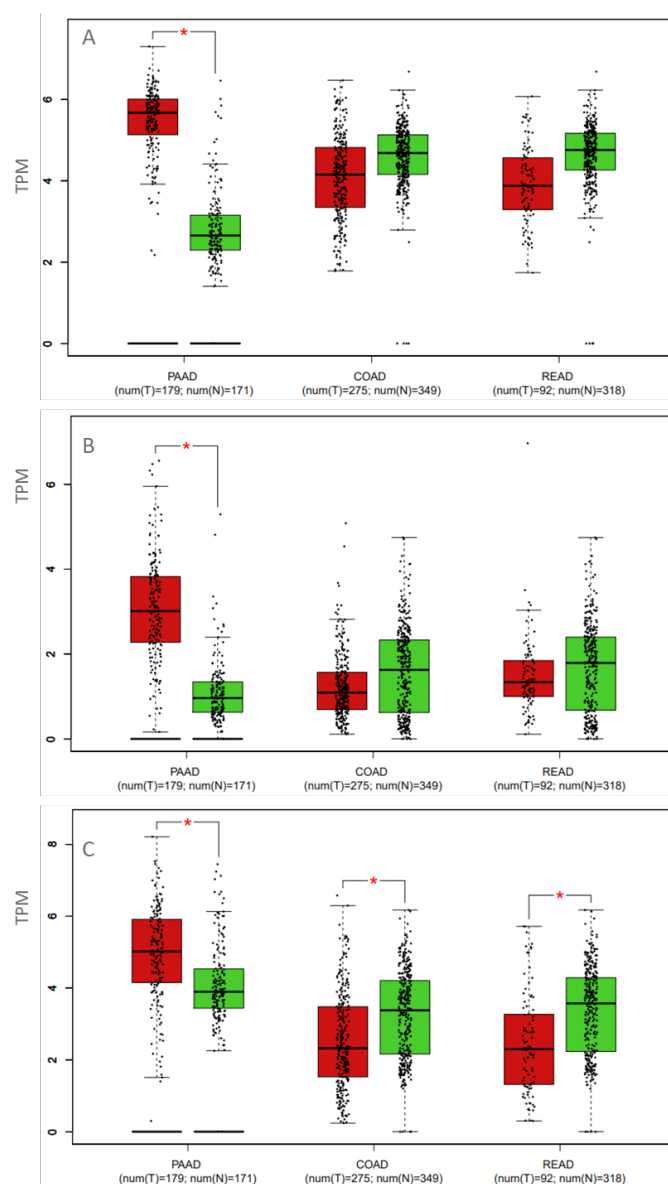
## Výsledky



**Obr. 1:** Expresia receptorov TGFBR1 (A), TGFBR2 (B) a TGFBR3 (C) v tkanive pacientov (červené boxy) s rakovinou pankreasu (PAAD), rakovinou hrubého čreva (COAD) a rakovinou konečníka (READ) v porovnaní s expresiou týchto receptorov v zdravých tkanivách (zelené boxy)

Expresie receptorov TGFBR1 a TGFBR2 sú signifikantne zvýšené v nádorovom tkanive PAAD (Obr.1A) oproti zdravej kontrole ( $p < 0,05$ ). Aj keď je v prípade COAD a READ vidieť mierne zvýšené expresie receptorov v nádorovom tkanive, rozdiely nie sú štatisticky signifikantné. (Obr.1B,1C). Naopak, expresia TGFBR3 je signifikantne nižšia v nádorovom tkanive pri COAD a READ ( $p < 0,05$ ). Pri PAAD rozdiely nie sú signifikantné.

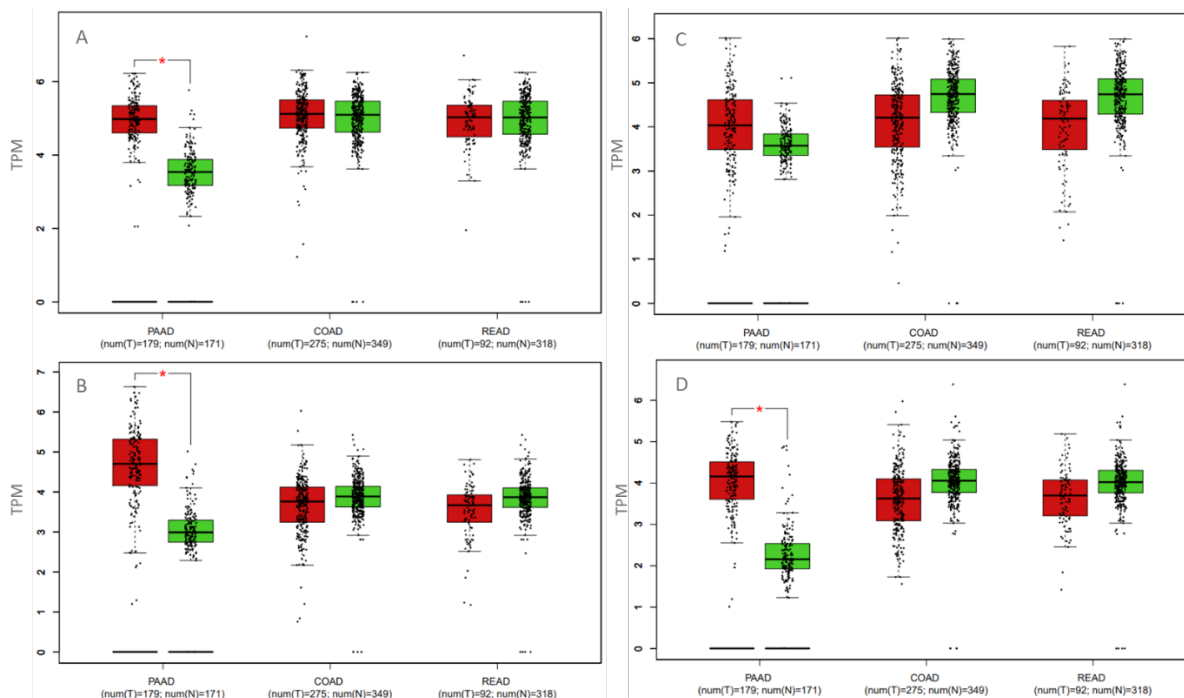
Expresie ligandov TGFB1, TGFB2 a TGFB3 sú signifikantne vyššie v prípade PAAD nádorov ( $p < 0,05$ ) (Obr. 2A). U COAD a READ nádorov je naopak možné pozorovať zníženie expresie týchto ligandov v nádorovom tkanive (Obr. 2B, 2C). Rozdiely oproti zdravému tkanivu sú štatisticky signifikantné len v prípade TGFB3. Výsledky sú tak takmer totožné s expresiami TGF- $\beta$  receptorov.



**Obr. 2:** Expresia ligandov TGFB1 (A), TGFB2 (B) a TGFB3 (C) v tkanive pacientov (červené boxy) s rakovinou pankreasu (PAAD), rakovinou hrubého čreva (COAD) a rakovinou konečníka (READ) v porovnaní s expresiou týchto ligandov v zdravých tkanivách (zelené boxy)

V prípade nosičov TGF- $\beta$  signálov SMAD2, SMAD3 a SMAD7 je potvrdená štatisticky signifikantne vyššia expresia v PAAD nádorovom tkanive v porovnaní s kontrolou (Obr. 3A).

Pri COAD a READ je možné opäť vidieť vo viacerých prípadoch zníženie expresie v nádorovom tkanive, avšak bez štatistickej významnosti (Obr. 3B, 3C).



**Obr. 3:** Expresia prenášačov signálu SMAD2 (A), SMAD3 (B), SMAD4 (C) a SMAD7 (D) v tkanive pacientov (červené boxy) s rakovinou pankreasu (PAAD), rakovinou hrubého čreva (COAD) a rakovinou konečníka (READ) v porovnaní s expresiou týchto prenášačov v zdravých tkanivách (zelené boxy)

## Diskusia

PDAC a CRC sú jednými z najčastejších a najsmrteľnejších typov rakovín na svete. K vysokým číslam v štatistikách prispieva najmä neskorá diagnostika a nešpecifické príznaky ochorenia. Pre skoršiu diagnózu a zlepšenie prognózy je nevyhnutné zaviesť do klinickej praxe spoľahlivé markery. Doteraz používané markery CA19.9 a CEA vykazujú nízku senzitivitu a špecificitu. Kombinácie viacerých markerov síce zvyšuje spoľahlivosť, ale prináša finančnú záťaž pre zdravotný systém. Ideálne by teda bolo nájsť 1-2 vysoko spoľahlivé markery, ktoré by nielen rozlíšili zdravých pacientov od chorých, ale sú špecifické pre konkrétny typ rakoviny, v našom prípade PDAC a CRC.

Simultánna down-regulácia oboch hlavných izoforiem TGF- $\beta$  (TGFB1 a TGFB2) a ich receptorov (TGFR1, TGFR2) signalizuje celkové oslabenie signalizácie TGF- $\beta$  v pankreatických nádoroch, pričom jej oslabenie pravdepodobne prispieva k úniku nádorových buniek spod kontroly rastu.

Kontrast v expresii TGFB3 a TGFR3 naznačuje, že ich funkcia sa líši v závislosti od typu nádoru. Expresia TGFR3 je signifikantne zvýšená v COAD a READ. Tento receptor, známy aj ako betaglykán, môže modulovať signalizáciu TGF- $\beta$  buď ako koreceptor alebo tým, že viaže ligandy a zabráňuje ich interakcii so signálnymi receptormi. Zvýšená expresia TGFR3 v COAD a READ, v kombinácii so zvýšenou expresiou ligandu TGFB3, môže naznačovať komplexný mechanizmus, kde TGFR3 buď amplifikuje pro-tumorózne signály, alebo sa jedná o kompenzačný mechanizmus na moduláciu inak silnej, pro-invazívnej signalizácie. Zvýšená expresia TGFB3 v COAD a READ by mohla odrážať posun od tumor-supresorovej funkcie

k pro-onkogennej, kde TGF- $\beta$  začne podporovať EMT, invazivitu a metastázovanie, čo je často pozorovaný jav pri pokročilých kolorektálnych karcinómoch.

Expresia SMAD2 a SMAD3, ktoré sú kanonickými efektormi TGF- $\beta$  signalizácie, je signifikantne znížená v nádoroch PAAD. Táto down-regulácia kľúčových komponentov dráhy potvrdzuje, že dysregulácia TGF- $\beta$  signalizácie v PAAD prebieha na viacerých úrovniach, vrátane receptorov a efektrov. V COAD a READ nie je expresia SMAD2 a SMAD3 signifikantne zmenená, čo naznačuje, že prípadné zmeny v TGF- $\beta$  signalizácii pri týchto nádoroch nemusia byť sprostredkované zmenami v expresii týchto transkripčných faktorov.

Na rozdiel od SMAD2 a SMAD3, expresia SMAD4 nie je signifikantne zmenená v žiadnom z troch typov nádorov. Mutácie génu SMAD4 sú známe ako časté pri karcinóme pankreasu, ale prítomnosť mutácie nemusí nutne korelovať s celkovou zmenou expresie mRNA, čo vysvetľuje tento výsledok. Expresie SMAD7, ktorý je hlavným negatívnym regulátorom TGF- $\beta$  signalizácie, je signifikantne znížená v PAAD. Tento pokles by mohol prispievať k prebiehajúcejmu oslabeniu TGF- $\beta$  signalizácie. Zaujímavé je, že v COAD a READ je expresia SMAD7 signifikantne zvýšená. Nárast expresie SMAD7 v COAD a READ môže predstavovať ochranný alebo kompenzačný mechanizmus, ktorým sa nádorové bunky snažia obmedziť nadmernú signalizáciu TGF- $\beta$  a jej pro-tumorózne účinky, avšak jeho zvýšená expresia môže tiež signalizovať snahu nádoru uniknúť pred protinádorovými mechanizmami.

## Záver

Výsledky práce poukazujú na diametrálne odlišné mechanizmy dysregulácie TGF- $\beta$  signalizačnej dráhy v analyzovaných nádoroch. Karcinómy pankreasu vykazujú rozsiahlu a konzistentnú down-reguláciu takmer všetkých kľúčových komponentov dráhy, vrátane ligandov (TGFB1, TGFB2, TGFB3), receptorov (TGFB1R, TGFB2R, TGFB3R) a intracelulárnych signalizačných proteínov (SMAD2, SMAD3, SMAD7). Tento nález silne naznačuje, že celkové oslabenie TGF- $\beta$  signalizácie, ktorá má v počiatočných fázach tumor-supresorovú funkciu, je kľúčovým faktorom v patogenéze tohto agresívneho typu nádoru. Naopak, karcinómy hrubého čreva a rekta vykazujú menej rozsiahle zmeny. Kým expresia mnohých komponentov (ligandy TGFB1, TGFB2, receptory TGFB1R, TGFB2R, SMAD proteíny SMAD2, SMAD3, SMAD4) zostáva nezmenená, dochádza k signifikantnej up-regulácii ligandu TGFB3 a receptoru TGFB3R, spolu so zvýšenou expresiou negatívneho regulátora SMAD7. Tento komplexný vzor naznačuje, že dysregulácia TGF- $\beta$  signalizácie v kolorektálnych karcinómoch nie je spojená s celkovým oslabením dráhy, ale skôr so selektívnymi zmenami, ktoré môžu viesť k posunu od tumor-supresorovej k pro-tumoróznej funkcii. Môže ísť o posun vo funkcii TGFB3 a TGFB3R signalizácie alebo o kompenzačný mechanizmus regulovaný SMAD7. Tieto zistenia zdôrazňujú potrebu špecifického prístupu k cieľným terapiám založeným na TGF- $\beta$  dráhe, ktoré by mali brať do úvahy odlišné mechanizmy dysregulácie v rôznych typoch nádorov. Pri PAAD by sa mali cieľné terapie zamerať na reaktiváciu dráhy, zatiaľ čo pri COAD a READ by mohlo byť účinnejšie blokovanie pro-tumorózných signálov.

## Referencie

- [1] Bestari, M.B. et al. (2024) „A Quest for Survival: A Review of the Early Biomarkers of Pancreatic Cancer and the Most Effective Approaches at Present“, *Biomolecules*, 14(3), pp. 364, <https://doi.org/10.3390/biom14030364>
- [2] Bilreiro, C. et al. (2024) „Imaging of pancreatic ductal adenocarcinoma - An update for all stages of patient management“, *Eur J Radiol Open*, 12, pp. 100553, <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2024.100553>
- [3] Bose, M. et al. „Overexpression of MUC1 Induces Non-Canonical TGF- $\beta$  Signaling in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma“, *Front Cell Dev Biol*, 10, pp. 821875, <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.821875>
- [4] Bugazia, D. et al. (2024) „Pancreatic ductal adenocarcinoma: the latest on diagnosis, molecular profiling, and systemic treatments“, *Front Oncol*, 14, pp. 1386699, <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1386699>
- [5] Esen, E. et al. (2023) „Can combined use of tumor markers in pancreatic cancer be a solution to short- and long-term consequences?: A retrospective study“, *Medicine*, 102, e33325, <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003325>
- [6] Fang, T. et al. (2021) „Prognostic role and clinicopathological features of SMAD4 gene mutation in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis“, *BMC Gastroenterol*, 21(1), pp. 297, <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01864-9>
- [7] Fang, Y.T. et al. „Recent advances in targeted therapy for pancreatic adenocarcinoma“, *World J Gastrointest Oncol*, 15(4), pp. 571-595, <https://doi.org/10.4251/wjgo.v15.i4.571>
- [8] Fasano, M. et al. (2024) „TGF- $\beta$  Modulated Pathways in Colorectal Cancer: New Potential Therapeutic Opportunities“, *Int J Mol Sci*, 25(13), pp. 7400, <https://doi.org/10.3390/ijms25137400>
- [9] Ferrell, M. et al. (2024) „Investigating the WNT and TGF-beta pathways alterations and tumor mutant burden in young-onset colorectal cancer“, *Sci Rep*, 14(1), pp. 17884, <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68938-y>
- [10] Glazer, E.S. et al. (2017) „TGF $\beta$ 1 overexpression is associated with improved survival and low tumor cell proliferation in patients with early-stage pancreatic ductal adenocarcinoma“, *Oncotarget*, 8(1), pp. 999-1006, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13533>
- [11] Goggins, M. et al. (2020) „Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: Updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium“, *Gut*, 69, pp. 7-17, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319352>
- [12] Greendyk, J.D. et al. (2023) „Association between SMAD4 Mutations and GATA6 Expression in Paired Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Tumor Specimens: Data from Two Independent Molecularly-Characterized Cohorts“, *Biomedicine*, 11(11), pp. 3058, <https://doi.org/10.3390/biomedicine11113058>
- [13] Hayashi, H. et al. (2021) „Recent advances in artificial intelligence for pancreatic ductal adenocarcinoma“, *World J Gastroenterol*, 27(43), pp. 7480-7496, <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i43.7480>

- [14] Chen, J. et al. (2024) „Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) signaling pathway-related genes in predicting the prognosis of colon cancer and guiding immunotherapy“, *Cancer Pathog Ther*, 2(4), pp. 299-313, <https://doi.org/10.1016/j.cpt.2023.12.002>
- [15] Cho, M.Y. et al. (2022) „Increasing Colorectal Cancer Incidence Before and After Age 50: Implications for Screening Initiation and Promotion of „On-Time“ Screening“, *Dig Dis Sci*, 67(8), pp. 4086-4091, <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07213-w>
- [16] Chung, S.S. et al. (2022) „The Present and Future of Colorectal Cancer Screening“, *Gastroenterol Hepatol* (N Y), 18(11), pp. 646-653, PMID: 36866031; PMCID: PMC9972668.
- [17] IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions. Colorectal cancer screening. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2019. PMID: 31985915.
- [18] Kalman, M. (2014) „Molekulová biológia kolorektálneho karcinómu z pohľadu patológa“, *Onkológia*, 9(5), pp. 286-290.
- [19] Kim, H. et al. (2020) „Biomarker Panel for the Diagnosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma“, *Cancers*, 12, pp. 1443. <https://doi.org/10.3390/cancers12061443>.
- [20] Lanauze, C.B. et al. (2021) „Colorectal Cancer-Associated Smad4 R361 Hotspot Mutations Boost Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling through Enhanced Smad4-LEF1 Binding“, *Mol Cancer Res*, 19(5), pp. 823-833, <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-20-0721>
- [21] Maslankova, J. et al. (2022) „Regulation of transforming growth factor- $\beta$  signaling as a therapeutic approach to treating colorectal cancer“, *World J Gastroenterol*, 28(33), pp. 4744-4761, <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i33.4744>
- [22] Mellby, L.D. et al. (2018) „Serum Biomarker Signature-Based Liquid Biopsy for Diagnosis of Early-Stage Pancreatic Cancer“, *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*, 36, pp. 2887-2894, <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6658>
- [23] Miranda, N.F. et al. (2015) „Transforming Growth Factor  $\beta$  Signaling in Colorectal Cancer Cells With Microsatellite Instability Despite Biallelic Mutations in TGFBR2“, *Gastroenterology*, 148(7), pp. 1427-37.e8, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.052>
- [24] Morgan, E. et al. (2023) „Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN“, *Gut*, 72(2), pp. 338-344, <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327736>.
- [25] Mukund, A. et al. (2024) „Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (PDAC): A Review of Recent Advancements Enabled by Artificial Intelligence“, *Cancers (Basel)*, 16(12), pp. 2240, <https://doi.org/10.3390/cancers16122240>.
- [26] Nazli, O. et al. (2000) „The diagnostic importance of CEA and CA 19-9 for the early diagnosis of pancreatic carcinoma“, *Hepato-Gastroenterology*, 47, pp. 1750-1752.
- [27] Nierengarten, M.B. et al. (2024) „Cancer Statistics 2024: Deaths drop, incidences increase, prevention needed“, *Cancer*, 130(11), pp. 1904, <https://doi.org/10.1002/cncr.35347>
- [28] Ola, I. et al. (2024) „Utilization of colorectal cancer screening tests across European countries: a cross-sectional analysis of the European health interview survey 2018-2020“, *Lancet Reg Health Eur*, 41, pp. 100920, <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100920>
- [29] Siegel, R.L. et al. (2024) „Cancer statistics“, 2024. *CA Cancer J Clin*, 74(1), pp. 12-49, <https://doi.org/10.3322/caac.21820>.
- [30] Sun, Q. et Long, L. (2024) „Diagnostic performances of methylated septin9 gene, CEA, CA19-9 and platelet-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer“, *BMC Cancer*, 24(1), pp. 906, <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12670-3>.
- [31] Testa, U. et al. (2018) „Colorectal cancer: genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells“, *Med Sci (Basel)*, 6(2), pp. 31, <https://doi.org/10.3390/medsci6020031>.
- [32] Tindall, R.R. et al. (2024) „The TGF- $\beta$  superfamily as potential therapeutic targets in pancreatic cancer“, *Front Oncol*, 14, pp. 1362247, <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1362247>.
- [33] Tu, Y. et al. (2020) „TGF- $\beta$ 2 is a Prognostic Biomarker Correlated with Immune Cell Infiltration in Colorectal Cancer: A STROBE-compliant article“, *Medicine (Baltimore)*, 99(46), pp. e23024, <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023024>.
- [34] Wang, L. et al. (2021) „TGF-Beta as a Master Regulator of Diabetic Nephropathy“, *Int J Mol Sci*, 22(15), pp. 7881, <https://doi.org/10.3390/ijms22157881>
- [35] Zygulska, A.L. et Pierzchalski, P. (2022) „Novel Diagnostic Biomarkers in Colorectal Cancer“, *Int J Mol Sci*, 23(2), pp. 852, <https://doi.org/10.3390/ijms23020852>.

#### Kontakt:

RNDr. Ivana VEČURKOVSKÁ, PhD.  
Partizánska 1,  
080 01 Prešov  
t. č. 0918 621 024  
e-mail: ivana.vecurkovska@unipo.sk