Жижиг эсийн бус уушгины хавдрын эдийн микроматрицад ALDH18A1 уургийн илэрхийлэгдэх байдал, клиникийн ач холбогдлыг судалсан дүн

Г.Урьхан (Wurihan)[1,2], А.Шийрэвнямба[1,3], Д.Нямдорж[4], П.Ханжун (Hanjun Pei)[2], Ш.Үүртуяа[1]*

[1]АШУҮИС, Ахисан Түвшний Сургууль
[2]Өвөр Монголын Баотоу Анагаах Ухааны Коллежийн Анхны Харьяа Эмнэлэг, БНХАУ
[3]АШУҮИС, Анагаах Ухааны Их Сургууль
[4]АШУҮИС, Био-анагаахын Сургууль, Анатомийн тэнхим
Цахим шуудан: AMD23F066@gt.mnums.edu.mn, Утас: 86666128

Түлхүүр үг:
Жижиг эсийн бус уушгины хавдар
ALDH18A1
Иммуногистохими
Эдийн микрочип, тавилан

Товч утга:
Үндэслэл: Жижиг эсийн бус уушгины хавдар (ЖЭБУХ) нь дэлхий даяар хорт хавдрын шалтгаант нас баралтын тэргүүлэх шалтгаан бөгөөд уушгины хорт хавдрын нийт тохиолдлын ойролцоогоор 85%-ийг эзэлдэг. Өнөө үед оношилгоо, эмчилгээний түвшин тасралтгүй сайжирч байгаа хэдий ч дахилт болон үсэрхийллийн өндөр давтамжийн улмаас өвчтөний тавилангийн үнэлгээ одоо хүртэл хангалтгүй хэвээр байна. Болзошгүй молекулын маркеруудыг илрүүлэх нь эрт үеийн оношилгоо, тавилангийн үнэлгээ болон бай эмчилгээний хувьд онцгой ач холбогдолтой юм. ALDH18A1 нь янз бүрийн хорт хавдрын үед хавдрын тархалт болон тавилантай холбоотой болох нь тогтоогдсон боловч ЖЭБУХ-д түүний илэрхийлэл болон клиник ач холбогдол нь тодорхойгүй байдаг. **Зорилго:** ЖЭБУХ-ын уургийн илрэлтийн онцлогийг эдийн микрочип дээрх иммуногистохимийн туршилтаар баталгаажуулж, ЖЭБУХ-ын молекулын оношилгоо болон бай эмчилгээний онолын үндэслэлийг бүрдүүлэх. **Арга, аргачлал**: Судалгаанд ТМА ба ІНС аргыг ашиглан уушгины хавтгай эсийн хорт хавдар LUSC-ын 80, булчирхайлаг хорт хавдар LUAD-ын 52 тохиолдол болон хосолсон хавдрын орчмын хэвийн эдүүдэд ALDH18A1 уургийн илрэлийг тодорхойлов. 4 мкм зузаантай зүсмэлүүдэд шууд бус ІНС будалт хийж, будалтын эрчим болон эерэг эсийн хувь дээр үндэслэн хагас тоон үнэлгээ гүйцэтгэв. ALDH18A1 илрэлийг клиник-патологийн үзүүлэлтүүд (нас, хүйс, TNM үе шат, эмнэл зүйн зэрэглэл) болон тухайн өвчтөний амьд үлдэх хугацаатай эсэхийг шинжилсэн. **Үр дүн:** ALDH18A1 нь 132 тохиолдол ЖЭБУХ-ийн хавдрын эдэд харьцангуй их илэрч, харин хавдрын орчмын хэвийн эдэд бага буюу бараг илрээгүй байв. LUSC-д ALDH18A1-ийн өндөр илрэл нь муу эдийн ялгаралтай ($P<0.001$), ахисан TNM шатлалтай ($P<0.001$), холын метастазтай ($P=0.0327$) ба хавдрын хэмжээтэй ($P=0.0166$) статистикийн хувьд мэдэгдэхүйц холбоотой байсан. LUAD-д ALDH18A1-ийн өндөр илрэл нь муу эдийн ялгаралтай ($P<0.001$), ахисан TNM шатлалтай ($P<0.001$) ба хавдрын хэмжээтэй ($P=0.00302$) статистикийн хувьд ач холбогдолтой байв. Kaplan–Meier шинжилгээгээр ALDH18A1 өндөр илрэлтэй өвчтөнүүдийн OS нь бага илрэлтэйгээс мэдэгдэхүйц бага байсан (LUSC: $P=0.0014$, LUAD: $P<0.0001$). Үр дүн нь ALDH18A1 өндөр илрэл нь ЖЭБУХ-ийн халдварлах чадвар болон муу урьдчилсан урьдчилсан таамагтай нягт холбоотой болохыг харуулж байв. **Дүгнэлт:** ALDH18A1 нь ЖЭБУХ-ын эдэд өндөр түвшинд илэрхийлэгдэж, хавдрын явцтай нягт холбоотой байгааг харуулж байна. Иймээс ALDH18A1 нь ЖЭБУХ-ын оношилгоо болон урьдчилан таамаглалд ашиглаж болох боломжит молекулын маркер бөгөөд эмчилгээний боломжит бай болох юм.

Үндэслэл: GLOBOCAN-ийн хамгийн сүүлийн үеийн статистик мэдээллээр дэлхий даяар хорт хавдрын өвчлөл болон нас баралт өндөр хэвээр байгаа бөгөөд эдгээрийн дунд уушгины хорт хавдар нь дэлхийн хорт хавдрын улмаас үүсэх нас баралтын гол шалтгаануудын нэг болохыг харуулж байв.[1,2] Түүнчлэн уушгины хорт хавдартай өвчтөнүүдийн таван жилийн амьдрах боломж 20%-иас давдаггүй.[3] Уушгины хорт хавдар нь дэлхий даяар хүн амын эрүүл мэндэд ноцтой нөлөө дараас байна. Уушгины хорт хавдар (Lung cancer) нь эхний үе шатны амьсгалын гуурс, уушгины хорт хавдрыг заадаг бөгөөд өргөн клиник, эмнэл зүйн онцлог бүхий төрөлжсөн хорт хавдрын өвчин юм. Эмнэл зүйн шинжээр ангилвал, уушгины хорт хавдрын ойролцоогоор 85%-ийг жижиг эсийн бус уушгины хавдар (non-small cell lung cancer, ЖЭБУХ), ойролцоогоор 15%-ийг жижиг эсийн уушгины хорт хавдар (small cell lung cancer, ЖЭУХ) эзэлдэг. ЖЭБУХ-ын дэд ангилалд, уушгины булчирхайн хорт хавдар (adenocarcinoma, ADC) нь хамгийн түгээмэл, түүнээс гадна уушгины хавтгай эсийн хорт хавдар (squamous cell carcinoma, SQCC) нь хоёрдугаарт ордог.[4]

ЖЭБУХ нь хурдан үсэрхийлэх онцлогтой тул клиникийн эмчилгээний боломж хязгаарлагдмал байдаг,[5] ялангуяа клиникийн оношгой өвчтөнүүд ихэвчлэн өвчний дунд болон ахисан шатанд (III шат ба түүнээс дээш) байх тохиолдол их байна. Ерөнхийдөө ЖЭБУХ-ын шатлалыг Америкийн Хорт хавдрын нэгдсэн хорооны (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 8-р хэвлэлийн TNM шатлалын системээр тогтоодог.[6] Мэс засал, хими эмчилгээ, цацраг эмчилгээ, бай болон дархлаа эмчилгээний чиглэлээр тодорхой ахиц гарсан хэдий ч, ЖЭБУХ-ын таван жилээс дээш амьдрах магадлал одоо ч харьцангуй бага хэвээр байдаг. ЖЭБУХ-ын өвчтөнүүдийн эмчилгээний байдал болон амьдрах хугацааны ашиг тусыг сайжруулах зорилгоор, эрт үеийн ЖЭБУХ-д өндөр урьдчилсан үнэлгээ бүхий шинэ молекулын маркеруудыг илрүүлэхэд илүү их анхаарал хандуулж байна.[7]

Өнөө үед хавдрын үүсэл хөгжлийн судалгаанд чухал дэвшилт нь олон прото-хавдрын үүсгэгч ген болон хавдрын дархлаа үүсгэгч ген-ийг нээсэн явдал юм. Эдгээр генүүдийн мутаци, нэгдэл, устгал, илрэлтийн өсөлт болон дархлаа нь хавдрын эсийн биологийн үйл явцад нөлөөлдөг бөгөөд маркерууд болгон ашиглах боломжтой бөгөөд эмчилгээний чиглэл нь бай эмчилгээ болдог байна.[8] Молекулын түвшинд, EGFR, KRAS, ALK, TP53 зэрэг жолоодог генүүдийг багтаан, эдгээр хавдрын үүсгэгч генүүдийн хэвийн бус идэвхжил нь эсийн хэвийн бус хуваагдалтыг үүсгэж, апоптозыг дарангуйлж, хавдрын үүсэл хөгжил, үсэрхийлэлд дэмжлэг үзүүлдэг.[9] Иймээс ЖЭБУХ-ын үүсэл хөгжилд нөлөөлөх молекулын механизмийг гүнзгий судлах, мөн шинэ хавдрын үүсгэгч генүүд болон боломжит эмчилгээний байг илрүүлэх нь өвчтөний тавиланг сайжруулахад чухал эмнэлзүйн ач холбогдолтой юм.

Өнөө үед их хэмжээний генийн илрэлтийн өндөр нягтралтай шинжилгээний платформууд улам бүр түгээмэл болж байна.[10] Өндөр нягтралтай дарааллын (High-throughput sequencing) болон биоинформатикийн технологийн хурдтай хөгжлийн ачаар, хавдрын үүсэл хөгжилд оролцдог олон чухал генүүд дараалан илрүүлдэг. Тэдгээрийн дотроос альдегиддегидрогеназын бүлэгт багтдаг хүний альдегиддегидрогеназа 18-A1 (ALDH18A1) нь пролины солилцоо, нийлэгжилтэд оролцдог гол фермент юм. Энэ ген нь төрөл бүрийн хорт хавдруудад хэвийн бус илэрдэг болох нь тогтоогдсон боловч, ЖЭБУХ-ын эдэд түүний илрэлтийн онцлог ба биологийн үүрэг нь одоо цаашид нарийвчлан тодорхойлогдох шаардлагатай байна. Мөн ATP болон NADPH-д тулгуурладаг хоёр үйлдэлт митохондрийн ферментийг кодчилдог бөгөөд глутамины хүчлийг пролины солилцооны завсрын бүтээгдэхүүн болох пирролин-5-карбоксилат (P5C) болгон хувиргах үйл явцыг хурдасгадаг бөгөөд дараа нь PYCR1-ээр пролин болж хувирдаг.[11] Иймээс ALDH18A1 нь пролины метаболизмд нөлөөлснөөр хавдрын эсийн хуваагдал болон метаболикийн дасан зохицолтод чухал үүрэг гүйцэтгэж болохыг таамаглаж болно.

TMA эдийн микрочип болон иммуногистохимийн аргаар ЖЭБУХ-ын болон хавдрын орчмын хэвийн эдэд ALDH18A1 уургийн илрэлтийг тодорхойлж, түүний клиник эмнэл зүйгийн онцлогтой харилцан хамаарлыг шинжлэх замаар ЖЭБУХ-д гүйцэтгэх боломжит үүргийг судасны судалгааны ажлын үндэслэл болж байна. Энэхүү судалгаа нь ЖЭБУХ-ын эмчилгээнд тохиромжтой зорилтуудыг судлах болон шинэ, үр дүнтэй эмийг хөгжүүлэхэд шинжлэх ухаан онолын шинэ үндэс болсон.

Зорилго: ЖЭБУХ-ын уургийн илрэлтийн онцлогийг эдийн микрочип дээрх иммуногистохимийн туршилтаар баталгаажуулж, ЖЭБУХ-ын молекулын оношилгоо болон бай эмчилгээний онолын үндэслэлийг бүрдүүлэх.

Арга, аргачлал: *Эдийн микрочип:* Эдийн микромассивын (TMA) 4 мкм зузаантай зүсмэлүүдийг шанхай жуоли биотехноложи ххк-аас худалдан авсан. Судалгаанд ашигласан дээж нь хоёр эдийн микрочип байсан бөгөөд нэг нь ЖЭБУХ-ын уушгины хавтгай эсийн хорт хавдар (LSUC)-ын 80 тохиолдол болон тэдгээрийн холбогдох хавдрын орчмын хэвийн эд, нөгөө нь ЖЭБУХ-ын уушгины булчирхайн хорт хавдар (LUAD)-ын 52 тохиолдол болон тэдгээрийн холбогдох хавдрын орчмын хэвийн эд байв. Судалгаанд ашигласан эдийн микроматрицууд (TMA) (уушгины булчирхайн хорт хавдар: ZL-LUC1041. Уушгины хавтгай эсийн хорт хавдар: ZL-LUC1603) нь баталгаажсан нийлүүлэгчдээс худалдан авсан бөгөөд эдийн чипүүдийг шанхай биочип ххк үйлдвэрлэсэн болно. Клиникийн мэдээлэлд нас, хүйс, TNM үе шат, морфологийн зэрэглэл болон нийт амьдрах хугацаа (OS) орсон байна.

Иммуногистохимийн арга: ALDH18A1 уургийн илрэлийг 4мкм зузаантай эдийн микроматрисын таслууруудад шууд бус иммуногистохимийн (IHC) аргаар тодорхойлов. Таслууруудыг 60°C-т 20мин халааж наалдацыг сайжруулсны дараа ксилентэйгээр

лавыг арилгаж, градиент этанолоор усжуулсан. Антигенийг EDTA буфер ашиглан дулаанаар сэргээж, 3%-ийн устөрөгчийн хэт ислээр эндоген пероксидазыг хориглов. Дараа нь 5-10% хэвийн иммуногүй сийвэнгээр блок хийж, ALDH18A1 гол эсрэг биеийг 37°C-т 40мин, биотин шошготой хоёрдогч эсрэг биеийг 37°C-т 30мин инкубацилсан. Өнгө илрүүлэхэд DAB ашиглаж, цөмийг гематооксилиноор эсрэг будан, дегидратаци хийж, битүүмжлэн, гэрэл зүгийн микроскопоор ажиглав.

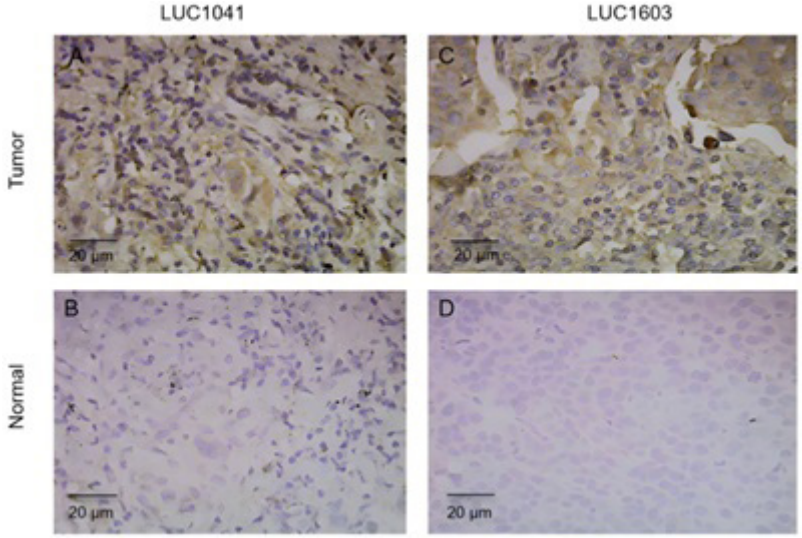
Иммуногистохимийн үр дүнг үнэлсэн аргачлал: ALDH18A1-ийн эерэг дохио голчлон цитоплазмд илэрч, бор-шар өнгийн нарийн ширхэглэгт будалттай байв. Бүх сорьцыг клиникийн мэдээллээс хараат бус хоёр туршлагатай эмнэл судлаач бие даан үнэлэв. Өнгөлгөөний эрчим: 0 (байхгүй), 1 (сул), 2 (дунд), 3 (хүчтэй), эерэг эсийн хувь: 0 (<5%), 1 (5–25%), 2 (26–50%), 3 (51–75%), 4 (>75%). IHC оноо = эрчим × эерэг эсийн хувь. Үр дүнд үндэслэн сорьцуудыг бага илрэл (IHC ≤6) ба өндөр илрэл (IHC >6) гэсэн хоёр бүлэгт ангилсан.

Статистик боловсруулалт: Статистик боловсруулалтын SPSS-21.0 программ ашиглан хийсэн. Тоон өгөгдлийг дундаж ± стандарт хазайлтаар ($\bar{x} \pm s$) илэрхийлэв, бүлгүүдийн хооронд харьцуулалтыг бие даасан дээжийн t-туршилт; тоолох өгөгдлийг тоо ба хувь хэлбэрээр илэрхийлж, бүлгүүдийн хооронд харьцуулалтыг χ^2-шалгалтаар гүйцэтгэсэн, харилцан хамаарлыг Fisher-ийн яг магадлалын аргаар тодорхойлсон. Тухайн өвчтөний амьдрах хугацааны (OS) зургий Kaplan-Meier аргаар зурж, бүлгүүдийн хооронд амьдрах ялгааг Log-rank тестээр харьцуулсан. P<0.05 нь статистик ач холбогдолтой гэж үзэв.

Судалгааны ажлын ёс зүйн зөвшөөрөл: АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2024 оны 6-р сарын 14-ний өдрийн хурлаар судалгааны ажлыг эхлэх ёс зүйн зөвшөөрөлтэйгөөр хийсэн (Протокол № 2024/3-06).

Үр дүн:

ЖЭБУХ эд ба хавдрын ойролцоох эд дэх ALDH18A1 уургийн илрүүлсэн үр дүн: Иммуногистохимийн аргаар ЖЭБУХ-ийн 132 өвчтөний хавдрын болон хавдрын орчмын хэвийн эд дэх ALDH18A1 уургийн илрэлийг тодорхойлов (Хүснэгт 1). Хавдрын эдэд ALDH18A1 илрэл 100% байсан бөгөөд 99 тохиолдолд өндөр, 33 тохиолдолд бага илэрсэн. Эдийн төрөл тус бүрийн шинжилгээгээр LUAD-ын 52 өвчтөний 38-д өндөр, 14-д бага илрэл илэрсэн(Зураг 1A), LUSC-ын 80 өвчтөний 61-д өндөр, 19-д бага илрэл (Зураг 1C) ажиглагдав. Харин хавдрын орчмын эдэд ALDH18A1-ийн илрэл 5.3% байсан бөгөөд LUAD-ын 4, LUSC-ын 3 тохиолдолд бага илэрсэн (Зураг 1B, 1D).



Зураг 1. ЖЭБУХ болон хавдрын орчмын хэвийн эд дэх ALDH18A1 уургийн илрэлийн иммуногистохи.

A: Уушгины булчирхайн хорт хавдар, B: Уушгины булчирхайн хорт хавдрын ойролцоох эд;C: Уушгины хавтгай эсийн хорт хавдар, D: Уушгины хавтгай эсийн хорт хавдрын ойролцоох эд; ×400.

Хавдрын болон хавдрын орчмын хэвийн эд дэх ALDH18A1 илрэл хоорондоо статистикийн ач холбогдолтой ялгаатай байсан (P<0.05), харин LUAD ба LUSC-ийн хооронд ALDH18A1-ийн өндөр илрэлийн түвшинд ялгаа ажиглагдаагүй (P>0.05) (Зураг 1) (Хүснэгт 1, 2).

Хүснэгт 1. ЖЭБУХ болон хавдрын орчмын хэвийн эд дэх ALDH18A1 уургийн илрэлийг тодорхойлсон дүн

Бүлэг	ALDH18A1			Нийт	Илрэл (%)	χ^2	*P*
	Өндөр	Бага	Сөрөг				
ЖЭБУХ эд	99	33	0	132	100.00	237.41	<0.01
LSUC	61	19	0	80			
LUAD	38	14	0	52			
Хэвийн эд	0	7	125	132	5.30		
LSUC	0	3	77	80			
LUAD	0	4	48	52			

Хүснэгт 2. Уушгины хавтгай эсийн хорт хавдар болон уушгины булчирхайн хорт хавдарт ALDH18A1 уургийн өндөр илрэлийн түвшин илрэл

Бүлэг	ALDH18A1		Нийт	Өндөр илрэл (%)	χ^2	*P*
	Өндөр	Бага				
LSUC	61	19	80	76.25	0.17	0.68
LUAD	38	14	52	73.08		
Нийт	**99**	**33**	**132**	**75.00**		

ALDH18A1 уургийн илрэл ба эмнэл-клиникийн онцлог шинжүүдийн хоорондын хамаарлыг тодорхойлсон үр дүн: Уушгины хавтгай эсийн хорт хавдарт ALDH18A1-ийн өндөр илрэл нь муу эдийн ялгаралтай (G3/G4, P<0.001), ахисан TNM шатлалтай (Stage II–IV, P<0.001), холын метастазтай (M1, P=0.0327) болон 3см-ээс их хэмжээтэй хавдартай (P=0.0166) статистикийн хувьд мэдэгдэхүйц холбоотой байсан; нас (P=0.678) ба хүйс (P=0.568)-тэй статистикийн хувьд мэдэгдэхүйц холбоо харагдаагүй (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. ЖЭБУХ-д ALDH18A1 уургийн илрэл ба эмнэл-клиникийн онцлог шинжүүдийн хоорондын хамаарлыг тодорхойлсон дүн

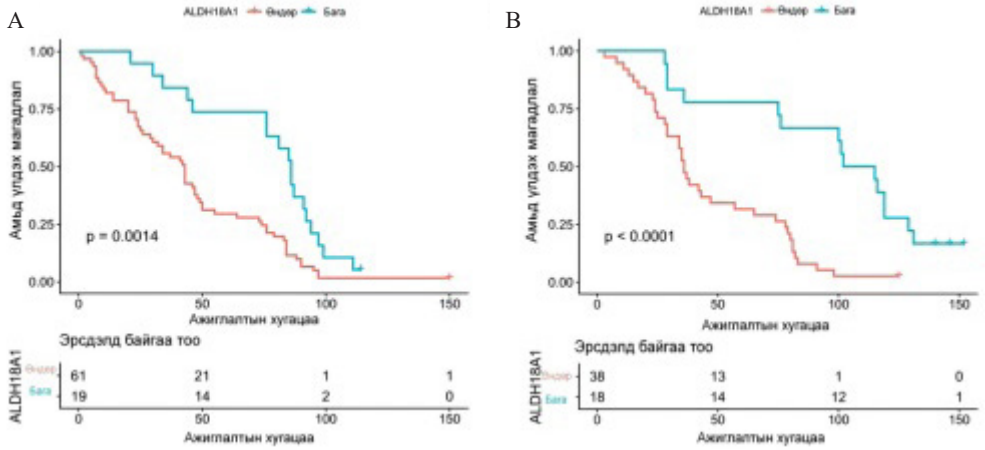
КП шинж	Тоо	ALDH18A1 (Тоо)		χ^2	*P*
		Өндөр	Бага		
Нас				1	0.678
<60 Нас	43	32	11		
≥60 Нас	37	29	8		
Хүйс					0.568
Эрэгтэй	4	4	0		
Эмэгтэй	76	57	19		
Хэмжээ					0.0166
<3cm	52	44	8		
≥3cm	28	17	11		
Ялг. зэрэг					<0.001
Бага G1-G2	34	15	19		
Өндөр G3-G4	46	46	0		
Кл. шат					<0.001
Шат I	34	15	19		
Шат II	14	14	0		
Шат III-IV	32	32	0		
Метастаз					0.0327
Үгүй M0	66	47	19		
Байгаа M1	14	14	0		

Уушгины булчирхайн хорт хавдарт ALDH18A1-ийн өндөр илрэл нь муу хавдрын ялгаралтай (G3/G4, P<0.001), ахисан TNM шатлалтай (Stage II–IV, P<0.001) ба 3 см-ээс их хэмжээтэй хавдартай (P=0.00302) статистикийн хувьд мэдэгдэхүйц холбоотой байсан; нас (P=0.224), хүйс (P=0.179) болон холын метастазтай (P=0.555)-тай статистикийн хувьд ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдаагүй. (Хүснэгт 4)

Хүснэгт 4. ЖЭБУХ-д ALDH18A1 уургийн илрэл ба эмнэл-клиникийн онцлог шинжүүдийн хоорондын хамаарлыг тодорхойлсон дүн

КП шинж	Тоо	ALDH18A1 (Тоо)		χ^2	*P*
		Өндөр	Бага		
Нас				1	0.224
<60 Нас	22	18	4		
≥60 Нас	30	20	10		
Хүйс					0.179
Эрэгтэй	16	14	2		
Эмэгтэй	36	24	12		
Хэмжээ					0.00302
<3cm	21	20	1		
≥3cm	31	18	13		
Ялг. зэрэг					<0.001
Бага G1-G2	31	17	14		
ӨндөрG3-G4	21	21	0		
Кл. шат					<0.001
Шат I	30	16	14		
Шат II	8	8	0		
Шат III-IV	14	14	0		
Метастаз					0.555
Үгүй M0	49	35	14		
Байгаа M1	3	3	0		

Kaplan-Meier амьдрах хугацааны шинжилгээгээр уушгины хавтгай эсийн хорт хавдартай 80 өвчтөний дунд ALDH18A1-ийн өндөр илрэлтэй бүлэг ба бага илрэлтэй бүлгийн тухайн өвчтөний амьдрах хугацаа (OS)-нд статистикийн ач холбогдолтой ялгаатай байв. Бага илрэлтэй бүлэгтэй харьцуулахад ALDH18A1-ийн өндөр илрэлтэй өвчтөний OS нь мэдэгдэхүйц буурсан ба амьдрах хугацаа мэдэгдэхүйц богиноссон. Ялгаа статистикийн хувьд ач холбогдолтой байсан (Log-rank тест, P=0.0014) (Зураг 2A). Уушгины булчирхайн хорт хавдартай 52 өвчтөний дунд ALDH18A1-ийн өндөр илрэлтэй бүлэг ба бага илрэлтэй бүлгийн тухайн өвчтөний амьдрах хугацаа (OS)-нд статистикийн ач холбогдолтой ялгаа ажиглагдсан. Бага илрэлтэй бүлэгтэй харьцуулахад ALDH18A1-ийн өндөр илрэлтэй өвчтөний OS нь мэдэгдэхүйц буурсан ба амьдрах хугацаа мэдэгдэхүйц богиноссон. Ялгаа статистикийн хувьд ач холбогдолтой байв (Log-rank тест, P<0.0001) (Зураг 2B).



Зураг 2. Kaplan-Meier тухайн өвчтөний амьдрах хугацааны зураг

Хэлцэмж: Хавдар нь дэлхий даяар нас баралтын гол шалтгаан болж байгаа бөгөөд өвчлөл ба нас баралтын түвшин жилээс жилд нэмэгдсээр байна. Уушгины хорт хавдар нь хүний эрүүл мэнд, амьдралд заналхийлж буй хамгийн түгээмэл мутацлагдсан хавдруудын нэг юм.[12] Эхний шатандаа онцлог клиникийн шинж тэмдэггүй тул оношлох нь амаргүй бөгөөд илрэхгүй өнгөрөх магадлал өндөр байдаг. Мөн клиникийн явц нь хурдан, өндөр идэвхитэй, хурдан тархдаг, дахилт ихтэй тул эмчилгээний үр дүн муу байдаг. Иймээс хавдрын дархлаа тогтоогч генүүдийн молекулын механизм, клиникийн ач холбогдлыг судлах, тэдгээрийн биологийн үүрэг, механизмын нарийвчилсан судалгааг хийх нь хавдрын урьдчилан сэргийлэлт, оношилгоо,

молекулд суурилсан бай эмчилгээний үр дүнтэй онолын үндэсийг бүрдүүлж, дараагийн клиникийн судалгааны суурийг тавих боломжтой юм.

ALDH18A1 нь пролин бодисын солилцооны чухал фермент юм. Сүүлийн жилүүдэд пролин метаболизм нь эсийн метаболизмын дахин зохион байгуулалтад гол үүрэг гүйцэтгэдэг ба уушгины хорт хавдар зэрэг олон төрлийн хавдрын хөгжилд дэмжлэг үзүүлдэг болохыг баталсан байна.[13] Одоогийн судалгаагаар ALDH18A1-ийн хэвийн бус өндөр илрэл нь элэгний эсийн хавдар, хөхний хавдар,[14] улаан хоолойн хавдар,[15] бүдүүн гэдэсний хавдар зэрэг олон төрлийн бөөрөнхий хавдарт батлагдсан бөгөөд ихэвчлэн эсийн өсөлт, тархалт, геномын тогтворгүй байдал болон муу урьдчилсан таамаглалтай холбоотой байдаг. Төдийгүй, ALDH18A1-ийн ЖЭБУХ дахь клиникийн ач холбогдол одоогоор тодорхойгүй хэвээр байна.

Судалгаанд 132 ЖЭБУХ-ийн өвчтөн (52 тохиолдол уушгины булчирхайн хорт хавдар, 80 тохиолдол уушгины хавтгай эсийн хорт хавдар)-ын хавдрын эд ба хавдрын ойролцоох эдэд ALDH18A1 уургийн илрэлийг дархлаа-эсийн химийн аргаар (иммуногистохими) тодорхойлсон. Судалгааны үр дүнгээс үзэхэд, ALDH18A1 нь ЖЭБУХ-ийн хавдрын эдэд өндөр илэрдэг байсан бол хавдрын ойролцоох эдэд зөвхөн бага илрэлтэй буюу бараг илрээгүй байсан нь ALDH18A1 нь ЖЭБУХ-ийн үүсэл, хөгжилд чухал үүрэг гүйцэтгэж болохыг илтгэж байв. Уушгины хавтгай эсийн хорт хавдарт ALDH18A1-ийн өндөр илрэл нь муу хавдрын ялгарал, ахисан TNM шатлал, **холын метастаз** ба хавдрын хэмжээнд статистикийн хувьд мэдэгдэхүйц холбоотой байсан бол нас ба хүйстэй статистикийн хувьд мэдэгдэхүйц холбоо харагдаагүй. Энэ нь ALDH18A1-ийн өндөр илрэл нь хавдрын халдварлах чадвар, эсийн өсөлт, өвчний ахицад нягт холбоотой байж болзошгүйг илтгэнэ. Уушгины булчирхайн хорт хавдарт ALDH18A1-ийн өндөр илрэл нь мөн муу хавдрын ялгарал, ахисан TNM шатлал, хавдрын хэмжээнд статистикийн хувьд мэдэгдэхүйц холбоотой байсан боловч нас, хүйс болон **холын метастаз**-тай статистикийн хувьд мэдэгдэхүйц холбоо харагдаагүй. Энэ ялгаа нь уушгины булчирхайн хорт хавдрын биологийн онцлог, мөн судалгааны дээжийн тоотой холбоотой байж болзошгүй юм.

Kaplan-Meier амьдрах чадварын (OS) шинжилгээгээр уушгины хавтгай эсийн хорт хавдар болон уушгины булчирхайн хорт хавдарт ALDH18A1 өндөр илрэлтэй өвчтөнүүдийн OS нь бага илрэлтэй өвчтөнүүдээс статистикийн хувьд мэдэгдэхүйц бага байсныг харуулсан. Энэ нь ALDH18A1 нь ЖЭБУХ-ийн урьдчилсан таамагыг муутгах бие даасан молекулын маркер болж болзошгүйг илтгэнэ. ALDH18A1 нь хавдрын эсийн цитоплазмд голчлон байрладаг бөгөөд тарсан бор-шар өнгийн ширхэглэгтэй түвшинд тархсан байдлаар илэрдэг нь ALDH18A1-ийн апоптозыг дэмжиж, хавдрын эсийн өсөлтийг нэмэгдүүлдэг өмнөх тайлануудтай нийцэж байна. Дүгнэж хэлэхэд, ALDH18A1 нь ЖЭБУХ-ийн үүсэл, хөгжил, ахицад эсийн өсөлтийг дэмжих, халдварлах чадварыг нэмэгдүүлэх, хавдрын прогрессыг түргэсгэх замаар өвчтөнүүдийн амьдрах чадварт нөлөөлж болзошгүй юм. Энэ нь ALDH18A1 нь зөвхөн ЖЭБУХ-ийн боломжит урьдчилсан таамагын маркер төдийгүй ирээдүйн бай эмчилгээ, молекулын оролцооны судалгаанд онолын үндэс болж болохыг харуулж байв.

Бид судалгаандаа зөвхөн иммуногистохимийн аргаар ALDH18A1 уургийн илрэлийг тодорхойлсон ба ALDH18A1-ийн RNA эсвэл уургийн түвшний өөрчлөлтийг баталгаажуулахын тулд молекул биологийн аргууд (жишээ нь qPCR, Western blot)-ыг хослуулан ашиглаагүй юм. Механизмын туршилтууд дутагдаж байгаа бөгөөд ALDH18A1 нь ЖЭБУХ-ийн хөгжилд нөлөөлөх тодорхой молекул замууд одоогоор тодорхойгүй байна. Харгалзах клиникийн дагалдах хугацаа харьцангуй богино байснаас амьдрах чадварын (OS) анализын үр дүнд нөлөөлж болзошгүй. Мөн дээжүүд нь нэг эмнэлгээс авсан тул бүс нутгийн хазайлт байгаа бөгөөд үр дүнгийн ерөнхий хэрэглээ нь олон төв эсвэл томоохон багцын судалгаагаар нэмэлт баталгаажуулалт шаардлагатай байв. Дүгнэж хэлэхэд, ALDH18A1 нь ЖЭБУХ-ийн үүсэл, хөгжилд чухал үүрэг гүйцэтгэж болзошгүй бөгөөд ЖЭБУХ-ийн бай эмчилгээнд шинэ ойлголт, суурь үзүүлэлтийг өгөх боломжтой.

Дүгнэлт: ALDH18A1 нь ЖЭБУХ-ийн эдэд өндөр илэрч, муу клиник, патологоанатомийн шинжүүдтэй холбоотой байв. Энэ нь ЖЭБУХ-ийн боломжит молекулын маркер болон эмчилгээний зорилтот хувилбар болж болох бөгөөд клиникийн оношилгоо, урьдчилсан таамагын үнэлгээний тулд лавлах мэдээлэл болох боломжтой гэж үзэж байна.

Ном зүй:

1. *Wu X, Li M, Li Y, et al. Fibroblast growth factor 11 (FGF11) promotes non-small cell lungcancer (NSCLC) progression by regulating hypoxia signaling pathway[J]. J Transl Med, 2021;19(1):353.*
2. *Zhou X,L R, Lu X, et al. Advances in deubiquitinating enzymes in lung adenocarcinoma[J]. Cancer, 2021;12(18):5573-82.*
3. *Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet, 2018;391(10125):1023-1075.*
4. *Thai AA, Solomon B J, Sequist L V,et al. Lung cancer[J]. The Lancet, 2021;398(10299): 535-554.*
5. *Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. Nature, 2018; 553(7689): 446-54.*
6. *Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, et al. Lung cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin, 2017;67(3):138-155.*
7. *Huang Y, Liu Z, Xiao C. Biomarkers for early detection of lung cancer: progress and prospects[J]. Respir Res, 2020;21(1):28.*
8. *ZHANG J, XU D, ZHOU Y, et al. Mechanisms and lmplications of CDK4/6 Inhibitors for theTreatment ofNSCLC[J]. Front Oncol, 2021;11:676041.*
9. *Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes[J]. Science; 2013;339(6127):1546-1558.*
10. *Tzec-Interián JA, González-Padilla D, Góngora-Castillo EB. Bioinformatics perspectives on transcriptomics: A comprehensive review of bulk and single-cell RNA sequencing analyses[J]. Quant Biol, 2025;13(2):e78.*
11. *Xu X, Zhang G, Chen Y, et al. Can proline dehydrogenase-a key enzyme involved in proline metabolism-be a novel target for can-*

cer therapy[J]? Front Oncol, 2023;13:1254439.
12. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al.Cancerstatistics[J].CA Cancer J Clin, 2023; 73(1):17-48.
13. Daniello C, Patriarca E, Phang J, et al. Proline metabolism in tumor growth and metastatic progression[J]. Front Oncol, 2020;10:776.
14. Duan JJ, Wang J, Wang D, et al. Glutamine-Arginine-Proline Axis: A Key Node in Cancer Metabolism[J]. Front Oncol, 2022;12:963444.
15. Zhang Y, Li X, Wang Y, et al. ALDH18A1 has carcinogenic functions and regulates alternative splicing events of DNA repair-related genes in esophageal carcinoma cells[J]. Sci Rep, 2022;12(1):10203.

Expression of ALDH18A1 in tissue microarray for non-small cell lung cancer and its clinical significance

Wurihan[1,2], Shiirevnyamba A[1,3], Nyamdorj D[4], Hanjun P[2], Uurtuya Sh[1]*

[1]Graduate School of MNUMS
[2]The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia, China
[3]School of Medical, MNUMS
[4]School of Bio-medicine, MNUMS
E-mail: AMD23F066@gt.mnums.edu.mn, Tel: +976-86666128

Abstract:
Background: Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of cancer-related deaths globally, accounting for approximately 85% of lung cancers. Although the level of diagnosis and treatment continues to improve, the patient's prognosis is still unsatisfactory due to the high recurrence and metastasis rates. Searching for potential molecular markers is of great significance for early diagnosis, prognostic assessment and targeted treatment. Human aldehyde dehydrogenase 18 family member A1 (ALDH18A1) has been found to be associated with tumor proliferation and prognosis in a variety of cancers, but its expression and clinical significance in NSCLC are unclear.
Aim: To verify the protein expression characteristics of NSCLC through immunohistochemical experiments on tissue chip, and provide theoretical basis for molecular diagnosis and targeted treatment of NSCLC.
Materials and Methods: In this study, ALDH18A1 protein expression was determined in 80 cases of lung squamous cell carcinoma (LUSC), 52 cases of adenocarcinoma (LUAD), and adjacent tissues of combined tumors using TMA and IHC methods. Indirect IHC staining was performed on 4-мкм-thick sections, and semiquantitative evaluation was performed based on the staining intensity and percentage of positive cells. ALDH18A1 expression was analyzed in relation to clinicopathological parameters (age, sex, TNM stage, clinical grade) and patient survival.
Results: ALDH18A1 was highly expressed in the tumor tissues of 132 cases of LBCL, but was low or absent in the surrounding normal tissues. In LUSC, high ALDH18A1 expression was significantly associated with poor tissue differentiation ($P<0.001$), advanced TNM stage ($P<0.001$), distant metastasis ($P=0.0327$) and tumor size ($P=0.0166$). In LUAD, it was associated with poor tissue differentiation ($P<0.001$), advanced TNM stage ($P<0.001$) and tumor size ($P=0.00302$). According to Kaplan–Meier analysis, OS of patients with high ALDH18A1 expression was significantly shorter than that of those with low expression (LUSC: $P=0.0014$, LUAD: $P<0.0001$). The results showed that high ALDH18A1 expression was strongly associated with the infectivity of HLH and poor prognosis.
Conclusion: ALDH18A1 is highly expressed in NSCLC tissue and is related to tumor progression. It may serve as a potential molecular marker and treatment target, providing reference for the diagnosis and prognosis of NSCLC.

Keywords: Non-small cell lung cancer, ALDH18A1, Immunohistochemistry, Tissue chip, Prognosis.