

VEGF-A генийн полиморфизмуудыг насжилт хамааралт шар толбоны сөнөрөл болон VEGF-ийн эсрэг эмчилгээтэй холбон судалсан дүн

Т.Сувд¹, Г.Чимэдлхамсүрэн¹, А.Ариунзаяа², Б.Баярлах¹, Ж.Сарантуяа¹

¹АШУУИС, Био-АС, Молекул биологи–Удамзүйн тэнхим

²“Болор мэлмий” нүдний эмнэлэг

Цахим шуудан: suvd.t@mnus.edu.mn, Утас: 99758047

Түлхүүр үг:

Нэг нуклеотидын
полиморфизм
Судасны эндотелийн
өсөлтийн хүчин зүйл
Гаплотип
VEGF-ийн эсрэг
эмчилгээ

Товч утга: Насжилт хамааралт шар толбоны сөнөрөл (НХШТС)-ийн нойтон хэлбэр нь 65-аас дээш насны ахмадуудад харааны чадвар бүрэн алдах гол шалтгаануудын нэг болж байна. Судалгаагаар зарим генийн полиморфизмууд НХШТС ба VEGF-ийн эсрэг тарилга эмчилгээнд нөлөөтэй байгааг тогтоосон. Энэхүү судалгаагаар VEGF-A генийн таван полиморфизм (rs833061, rs1413711, rs2010963, rs144854329, rs2146323)-ыг НХШТС болон түүний эмчилгээний үр дүнтэй холбон судаллаа. Судалгаанд НХШТС-тэй 161, хяналтын 116 хүн оролцсон. Судалгааны үр дүнд VEGF-A генийн таван полиморфизмын аллель, генотипийн давтамжийг бүлгүүдэд харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаа илрээгүй. Харин гаплотип хослолуудыг бүлгүүдэд харьцуулахад C-C-C-Ins-C гаплотип (OR=0.10, 95% CI, 0.005-1.98, p=0.041) НХШТС-өөс хамгаалах нөлөөтэй нь тодорхойлогдлоо. VEGF-ийн эсрэг тарилга эмчилгээний үр дүнг полиморфизмын генотип давтамжтай холбон судлахад rs2010963 полиморфизмын G/G генотиптэй хүмүүсийн дунд эмчилгээний дараа харааны чадвар нэмэгдсэн тохиолдол олон байв (p=0.045).

Үндэслэл: Дэлхий даяар 65-аас дээш насны хүмүүсийн харааны чадвар бүрэн алдагдалтын тэргүүлэх шалтгаан нь НХШТС буюу уг өвчний нойтон хэлбэрийн үеийн хүндрэлээс үүдэж байна.¹ Энэхүү өвчний стандарт эмчилгээний арга нь судасны эндотелийн өсөлтийн фактор (VEGF)-ийн идэвхийг дарангуйлах тарилга юм. VEGF-ийн эсрэг эмчилгээний үр нөлөө, түүний үргэлжлэх хугацаа нь хүн бүрт өөр өөр байгаа нь НХШТС-ийн нойтон хэлбэрээр хүндэрсэн өвчтөнүүдийн дунд ажиглагдаж байна. Энэ нь НХШТС-ийн эмгэг жамын онцлог, хувь хүний генетикийн онцлогтой холбоотой байж болох юм. VEGF-ийн эсрэг эмчилгээний үр дүнг генетик маркертай холбон судалсан цөөнгүй судалгаанууд байдаг. Zilin Wang (2021) нар мета-анализ судалгаагаараа OR52B4 генийн C/C генотип (OR=15.423, 95% CI 1.38–172.68, p=0.026), ARMS2 генийн G аллель (OR=1.517, 95% CI 1.19–1.93, p=0.001) нь VEGF-ийн эсрэг эмчилгээний үр нөлөө

сайн бүлгүүдэд харьцангуй өндөр давтамжтай байгааг тодорхойлжээ.² Уг эмчилгээний үр дүнд ач холбогдол бүхий генетикийн маркерыг тодорхойлох нь эмчилгээг илүү үр ашигтай болгоход ашиглагдах боломжтой юм.³ Түүнчлэн судлаачид VEGF-A генийн полиморфизм нь НХШТС-ийн эрсдэлд нөлөөлдөг болохыг тогтоожээ.⁴ Тиймээс бид энэхүү судалгаагаар VEGF-A генийн таван полиморфизм (rs833061, rs1413711, rs2010963, rs144854329, rs2146323)-ыг НХШТС болон түүний эмчилгээний үр дүнтэй холбон судаллаа.

Зорилго: VEGF-A генүүдийн полиморфизмыг НХШТС-тэй холбон судлаж эрсдэлийг үнэлэх, генетик вариациудын илрэлийг VEGF-ийн эсрэг эмчилгээний үр дүнтэй холбон судлах

Зорилт:

1. VEGF-A генүүдийн rs833061, rs1413711,

- rs2010963, rs144854329, rs2146323
 полиморфизмын аллель, генотип, гаплотипийн
 давтамжийг бүлгүүдэд харьцуулан судлах,
 НХШТС-д нөлөөлөх эрсдлийг тодорхойлох
2. VEGF-A генийн полиморфизмуудыг VEGF-ийн
 эсрэг эмчилгээний үр дүнтэй холбон судлах

генийн rs1413711, rs2010963, rs144854329, rs2146323
 полиморфизмыг аллель өвөрмөц полимеразын гинжин
 урвал, rs833061 полиморфизмыг огтлогдсон хэрчмийн
 уртын полиморфизм аргаар тодорхойлсон. Статистик
 боловсруулалтыг SNPalyze, STATA 13.0 программыг
 ашиглан гүйцэтгэлээ.

Арга, аргачлал: Судалгааны тохиолдлын бүлэгт
 НХШТС-тэй 161 хүн, хяналтын 116 хүн оролцсон.
 НХШТС-ийн нойтон хэлбэрийн 66 тохиолдлоос
 VEGF-ийн эсрэг эмчилгээнд орсон нийт 34
 тохиолдлын үр дүнг судалгаанд ашиглав. Бид VEGF-A

Үр дүн: Судалгааны үр дүнд VEGF-A генийн таван
 полиморфизмын аллель, генотипийн давтамжийг
 тохиолдол, хяналтын бүлгүүдэд харьцуулахад
 статистик ач холбогдол бүхий ялгаа илрээгүй. (Хүснэгт
 1)

**Хүснэгт 1. VEGF-A генийн генотипийн давтамжийг
 бүлгүүдэд харьцуулсан дүн**

refSNP ID	Эрсдэлт генотип	Загвар	Тохиолдол N=161	Хяналт N=116	OR	95%CI	Р утга
rs833061	C/C	Рецессив	0.081	0.060	1.37	0.53-3.54	0.519
rs1413711	T/T	Рецессив	0.075	0.043	1.79	0.61-5.22	0.288
rs2010963	G/G	Рецессив	0.124	0.112	1.12	0.53-2.36	0.758
rs144854329	Ins/Ins	Рецессив	0.081	0.060	1.37	0.53-3.54	0.519
rs2146323	A/A	Рецессив	0.093	0.069	1.39	0.57-3.39	0.473

Тайлбар: Бүлгүүдэд генотипийн давтамжийг харуулав. Харьцангуй харьцаа,
 95%-ийн итгэх интервалыг регрессийн шинжилгээгээр тооцоолов.
 Товчлол: OR, харьцангуй харьцаа; CI, Итгэх интервал;

VEGF-A генийн таван полиморфизмын гаплотип
 хослолуудыг бүлгүүдэд харьцуулахад C-C-C-Ins-C
 гаплотип (OR=0.10, 95% CI, 0.005-1.98, p=0.041)

НХШТС-өөс хамгаалах нөлөөтэй нь тодорхойлогдлоо.
 (Хүснэгт 2)

**Хүснэгт 2. VEGF-A генийн 5-локусийн гаплотипийн
 давтамжийг бүлгүүдэд харьцуулсан дүн**

Гаплотип	Тохиолдол N=322	Хяналт N=232	Сэлгэлтийн Р утга	OR	95%CI	Р утга
T-C-G-Del-C	115 (0.357)	73 (0.315)	0.32	1.21	0.85-1.73	0.297
T-C-C-Del-C	93 (0.289)	79 (0.341)	0.231	0.79	0.55-1.13	0.195
C-T-C-Ins-A	82 (0.255)	45 (0.194)	0.107	1.42	0.94-2.14	0.094
C-T-C-Ins-C	8 (0.025)	9 (0.039)	0.465	0.63	0.24-1.66	0.348
T-T-C-Del-C	8 (0.025)	2 (0.009)	0.208	2.93	0.62-13.93	0.157
C-C-C-Ins-A	5 (0.016)	3 (0.013)	1	1.20	0.28-5.09	0.800
T-C-C-Del-A	4 (0.012)	3 (0.013)	1	0.96	0.21-4.33	0.958
T-C-G-Del-A	3 (0.009)	4 (0.017)	0.461	0.54	0.12-2.42	0.41
T-T-G-Del-C	2 (0.006)	3 (0.013)	0.65	0.48	0.08-2.88	0.409
T-T-C-Del-A	1 (0.003)	2 (0.009)	0.587	0.36	0.03-3.97	0.383
T-T-G-Del-A	0 (0.00)	1 (0.004)	0.421	0.24	0.01-5.90	0.238
C-C-C-Ins-C	0 (0.00)	3 (0.013)	0.043	0.10	0.005-1.98	0.041

Тайлбар: Бүлгүүдэд гаплотипийн бодит тоо (давтамж)-ийг харуулав. Харьцангуй харьцаа,
 95%-ийн итгэх интервалыг регрессийн шинжилгээгээр тооцоолов.
 Товчлол: OR, харьцангуй харьцаа; CI, Итгэх интервал;

Судалгаанд хамрагдсан НХШТС нойтон
 хэлбэрийн 66 тохиолдлоос VEGF-ийн эсрэг эмчилгээнд
 орсон 34 тохиолдлыг сонгон авч эмчилгээний үр
 дүнг VEGF-A генийн таван полиморфизмтой холбон
 судаллаа. Эмчилгээ хийлгэсэн хүмүүсийг дотор нь
 VEGF-ийн эсрэг тарилга хийлгэснээс хойш 1 сарын
 дараах байдлаар харааны чадвар 5 буюу түүнээс
 дээш нэгжээр сайжрал өгсөн, 5-аас доош нэгжээр

сайжрал өгсөн гэсэн 2 бүлэгт хуваасан. Тус бүлгүүдэд
 полиморфизмуудыг харьцуулан судлахад rs2010963
 полиморфизмын G/G бүлгүүдэд статистик ач холбогдол
 бүхий ялгаатай тодорхойлогдлоо. Тодруулбал харааны
 чадвар 5 буюу түүнээс дээш нэгжээр сайжирсан бүлэгт
 rs2010963 полиморфизмын G/G генотип харьцангуй
 өндөр байлаа. (Хүснэгт 3)

**Хүснэгт 3. VEGF-A генийн rs2010963 полиморфизмын генотипийн
давтамжийг эмчилгээний бүлгүүдэд харьцуулсан дүн**

Харааны чадамж	≥5 (n=6)	<5 (n=28)	OR	95% CI	Р утга
G/G	2 (0.33)	1 (0.04)	13.0	0.77-219.1	0.100
G/C	2 (0.33)	14 (0.5)	0.93	0.11-7.58	
C/C	2 (0.33)	13 (0.46)	1	-	
G/G	2 (0.33)	1 (0.04)	13.5	1.03-185.43	0.045
Non G/G	4 (0.67)	27 (0.96)	1	-	

Тайлбар: Харьцангуй харьцаа, 95%-ийн итгэх интервалыг регрессийн шинжилгээгээр тооцоолов.
Товчлол: OR, харьцангуй харьцаа; CI, Итгэх интервал;

Хэлцэмж: Одоогоор тодорхой генүүд НХШТС өвчинд нөлөөлдөг болох нь тогтоогдсоны нэг нь VEGF-A ген юм.⁵ VEGF-A уураг нь ангиогенезийн үйл явцыг хянах чухал үүрэгтэй бөгөөд нүдний торлогт хэт их нийлэгжсэнээр НХШТС өвчний нойтон хэлбэрийг үүсгэдэг. Зарим полиморфизмууд нь VEGF-A уургийн нийлэгжилтийг өдөөснөөр НХШТС өвчин үүсэх нэг эрсдэл болдгоос гадна эмчилгээний үр дүнд ч нөлөөтэй байдаг тухай судлаачдын бүтээлд тэмдэглэсэн байдаг.⁶ Mingshing Fu нарын 2017 онд хийгдсэн “Есөн полиморфизмын VEGF-ийн эсрэг эмчилгээнд мэдрэг чанарыг тодорхойлох” мета анализ судалгааны үр дүнд rs833061 полиморфизм VEGF-ийн эсрэг эмчилгээнд хариу үйлдэл үзүүлдэг бөгөөд rs833061 C/C генотиптэй хүнд VEGF-ийн эсрэг эмчилгээ илүү үр дүнтэй байсан гэж дүгнэжээ.³ Харин бидний судалгааны үр дүнгээр rs2010963 полиморфизмын G/G генотип эмчилгээний бүлгүүдэд ач холбогдол бүхий ялгаатай тодорхойлогдсон. Тиймээс rs2010963 полиморфизмыг VEGF-ийн эсрэг эмчилгээний өмнөх хяналтын маркер болгон ашиглах боломжтой байж болохыг харуулж байна.

Дүгнэлт:

1. Судалгааны үр дүнгээр C-C-C-Ins-C гаплотип НХШТС-өөс хамгаалах нөлөөтэй нь тодорхойлогдлоо.
2. Эмчилгээний дараах үр дүнгээр харааны чадвар 5 буюу түүнээс дээш нэгжээр сайжирсан бүлэгт rs2010963 полиморфизмын G/G генотип харьцангуй өндөр байсан нь тус полиморфизмыг VEGF-ийн эсрэг эмчилгээний өмнөх хяналтын маркер болгон ашиглах боломжтойг харуулж байна.

Талархал: Энэхүү судалгааг хийж гүйцэтгэхэд туслалцаа үзүүлсэн “Болор мэлмий” нүдний эмнэлгийн хамт олонд гүн талархсанаа илэрхийлье.

Ном зүй:

1. VanNewkirk MR, Nanjan MB, Wang JJ, Mitchell P, Taylor HR, McCarty CA. The prevalence of age-related maculopathy: the visual impairment project. *Ophthalmology*. 2000;107(8):1593-1600.
2. Wang Z, Zou M, Chen A, et al. Genetic associations of anti-vascular endothelial growth factor therapy response in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmologica*. n/a(n/a) Retrieved 20 November 2021.
3. Wu M, Xiong H, Xu Y, et al. Association between VEGF-A and VEGFR-2 polymorphisms and response to treatment of neovascular AMD with anti-VEGF agents: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(7):976-984.
4. Huang C, Xu Y, Li X, Wang W. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms and age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Mol Vis*. 2013;19:1211-1221.
5. Sergejeva O, Botov R, Liutkevičienė R, Kriaučiūnienė L. Genetic factors associated with the development of age-related macular degeneration. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52(2):79-88.
6. Watson CJ, Webb NJ, Bottomley MJ, Brenchley PE. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine*. 2000;12(8):1232-1235.

Association of *VEGF-A* polymorphisms with response to anti-VEGF treatment in Age-related Macular Degeneration

Suvd T¹, Chimedlkhamsuren G¹, Ariunzaya A², Bayarlakh B¹, Sarantuya J¹

¹Department of Molecular Biology and Genetics, School of Bio-Medicine, MNUMS

²"Bolor Melmii" Eye Clinic

E-mail: suvd.t@mnumns.edu.mn, Tel: +976 99758047

Introduction: Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of blindness in people over the age of 65. Recently, studies found the polymorphisms in different genes have been proposed as factors that increase the disease susceptibility.

Aim: Therefore, we investigated the associations between the five common vascular endothelial growth factor (*VEGF*) polymorphisms (rs833061, rs1413711, rs2010963, rs144854329 and rs2146323) and AMD with its therapeutic results.

Materials and Methods: In this study, we enrolled 161 people with AMD and 116 controls. We used allele specific polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism methods. Statistical analysis was performed using SNPalyze and STATA 13.0 software.

Results: We did not find statistically significant differences in allele and genotype frequencies of the five polymorphisms of *VEGF-A* gene between patients and controls. However, the haplotype analysis of five polymorphisms of *VEGF-A* gene were compared within groups suggest that C-C-C-Ins-C haplotype (OR=0.10, 95% CI, 0.005-1.98, p=0.041) had protective effect on AMD.

Conclusion: According to the results, C-C-C-Ins-C haplotype had protective effect on AMD. Also, people with G/G genotype of rs2010963 polymorphism are more effective in treatment than people with other genotypes.

Keywords: Single nucleotide polymorphism, vascular endothelial growth factor, haplotype, anti-VEGF therapy