Бөөрний эсийн өмөн ба *NAT2* генийн полиморфизмын хамаарлыг судалсан нь

Б.Ганбаяр[1], Т.Мөнхтуяа[2], П.Мягмарсүрэн[3], С.Амарсайхан[4], Г.Батмөнх[5], Д.Баян-Өндөр[3], А.Шийрэвнямба[1]

[1]АШУҮИС, Эрдмийн сургууль, Эрүүл мэндийн судалгааны тэнхим
[2]Хойд Каролинаийн Их Сургууль, АНУ
[3]Улсын нэгдүгээр төв эмнэлэг, Урологи андрологийн төв
[4]Улаанбаатар Сонгдо эмнэлэг
[5]АШУҮИС, Био Анагаахын сургууль
Цахим шуудан: ganbayar.b@mnums.edu.mn, Утас: 89585853

Түлхүүр үг:

Эрсдэлт хүчин зүйл
Хорт хавдар
Генотип
Папиллярийн өмөн

Товч утга:

Үндэслэл: Бөөрний эсийн өмөн (БЭӨ) үүсэхэд олон зүйлийн хүчин зүйл нөлөөлдөг гэж үздэг. Олон улсад *NAT2* генийн полиморфизмууд нь хавдар үүсэхэд нөлөөлж байгаа талаар судалгаанууд хийгдсээр байна. Иймд Монгол хүмүүст тохиолдож буй БЭӨ ба *NAT2* генийн полиморфизм хоорондын хамаарлыг судлах шаардлага зүй ёсоор тавигдаж байгаа нь энэхүү судалгааны ажлын үндэслэл боллоо. **Зорилго:** Бөөрний эсийн өмөн ба *NAT2* генийн полиморфизм хоорондын хамаарлыг судалж, өмөнгийн эрсдлийг тодорхойлох. **Арга, аргачлал:** Бид энэхүү судалгааг бөөрний эсийн өмөн оношлогдсон, онош нь эмгэг судлалын шинжилгээгээр батлагдсан 59 өвчтөн ба нас хүйсийн хувьд ойролцоо харьцангуй эрүүл 59 хүмүүсийг сонгож судалгаанд хамруулсан. Судалгаанд хамрагдагсдын захын судаснаас 3-5 мл цус авч геномын ДНХ-г Qiagen mini blood DNA extraction kit ашиглан ялгасан. *NAT2* генийн полиморфизмыг PCR- RFLP аргаар протоколийн дагуу хийж тодорхойлов. **Үр дүн:** Судалгааны үр дүнгээс харахад NAT2 генийн полиморфизм нь бөөрний эсийн өмөн (БЭӨ)-гийн эрсдэлт хүчин зүйлийн нэг болж байна. Судалгаанд *NAT2* генийн WT/WT генотип нь тохиолдлын болон хяналтын бүлэгт хамгийн түгээмэл байсан ч WT/M3, WT/M2 генотипүүд нь өмөнгийн эрсдлийг нэмэгдүүлж байна. **Дүгнэлт:** *NAT2* генийн полиморфизм, ялангуяа WT/M3 (OR=5.97; p=0.0001) ба WT/M2 (OR=4.8; p=0.05) генотипүүд нь бөөрний эсийн өмөн (БЭӨ)-гийн эрсдлийг нэмэгдүүлж байна.

Үндэслэл: Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллагын (ДЭМБ) мэдээлснээр 2020 онд 19.2 сая гаруй хорт хавдрын тохиолдол бүртгэгдэж, 9.9 сая хүн нас барсан байна[1]. ДЭМБ-ын судалгаагаар 2020 онд бөөрний эсийн өмөнгийн (БЭӨ) 431,288 шинэ тохиолдол бүртгэгдэж, тус хавдраар 179,368 хүн нас барсан байна[1]. Судлаачдын тогтоосноор Ази болон Европ тив нь БЭӨ хамгийн өндөр тохиолддог бүс нутаг бөгөөд 2020 онд Азид 156,470, Европд 138,611 тохиолдол бүртгэгджээ[2,3]. Монгол улсад 2020 онд хорт хавдрын 6438 шинэ тохиолдол, 4250 нас баралт бүртгэгдсэн байна. БЭӨ нь тохиолдлоороо Монгол улсын нийт хорт хавдрын 8 дугаарт, хавдрын шалтгаант нас баралтын 13 дугаарт, Урологийн хавдруудын 1 дүгээрт байна. БЭӨ нь эрэгтэйчүүдийн түгээмэл тохиолдох хорт хавдрын 7 дугаарт, шээс бэлгийн замын хорт хавдрын дотроос нас баралтын түвшин хамгийн өндөр байна.

БЭӨ нь бөөрний бор гадаргын эсвэл бөөрний сувганцрын хучуур эдийн эсүүдээс үүсдэг. Бөөрний эсийн анхдагч өмөнг гистологийн гурван дэд бүлэгт хуваадаг ба тунгалаг эсийн өмөн 70-80%, папиллярийн өмөн 10-15%, хромопобын өмөн 5-10% эзэлдэг. БЭӨ оношлогдох хүртэл өвчтөнүүдэд ямар нэг шинж тэмдэг илэрдэггүй бөгөөд ууц нуруугаар өвдөх, цустай шээх, үүсгэвэр тэмтрэгдэх зэрэг шинж тэмдгүүд тохиолдлын 9%-д илэрдэг. Бөөрний эсийн өмөн нь насанд хүрэгчдэд түгээмэл тохиолдох ба шинээр оношлогдсон хүмүүсийн 30 орчим хувьд

үсэрхийлсэн, химийн болон туяа эмчилгээнд мэдрэг бус байх учраас эрт илрүүлэх нь амьдралын тавилан, амьдрах чадварыг эрс нэмэгдүүлэх ач холбогдолтой[3–5]. БЭӨ-ийн тархалтаас хамаарч 5 жил амьдрах хугацаа нь зөвхөн бөөрөнд байрлалтай үед 93%, тунгалгийн булчирхайд тархсан үед 71%, алсын үсэрхийлэлтэй үед 14% байгааг судлаачид тодорхойлсон байна[6].

NAT нь ароматик аминуудыг хоргүйжүүлдэг фермент бөгөөд *NAT1 ба NAT2* гэсэн хоёр генээр кодлогддог. *NAT2* ген нь 290 амин хүчлийн дараалаас тогтсон 33.5 кД молекул жинтэй 8 дугаар хромосомын p22 локуст байрладаг. Гомозигот low acetylator аллель агуулсан хүмүүст NAT2 ферментийн идэвх буурсан байдаг бөгөөд энэ генотип нь цагаан арьстан хүн амд давамгай илэрдэг. Ариламины бодисын солилцоо нь NAT2-ын оролцоотой N-ацетилжих, CYP1A2-ын оролцоотой N-гидроксилжих гэсэн хоёр замаар элгэнд явагддаг. *NAT2*-ын оролцоотой N-ацетилжих үйл явц нь ариламиныг идэвхгүйжүүлж реактив бус нэгдлүүдийг үүсгэдэг. Судлаач Zhang S (2018) нар нь Ази хүмүүст *NAT2*-ын rs1799930 полиморфизм нь хорт хавдарт өртөх эрсдэлтэй бол rs1799931 нь хорт хадврын эрсдлийг бууруулж хамгаалах хүчин зүйл болдог. Судлаач Avirmed A (2021) нарын судалгаанд Монгол хүмүүс нь *GSTM1 null* ба *NAT2* low acetylator генотиптэй тамхи татдаг хүмүүст давсагны хавдар зонхилон тохиолдож, 60-аас доош насны *NAT2* удаан ацетилатор генотиптэй хүмүүст давсагны хавдрын эрсдэл өндөр байгааг тус тус тодорхойлсон байна. Манай оронд бөөрний эсийн өмөнгийн тохиолдол ихсэж байгаа боловч энэ талаар хийсэн судалгаа ховор байна.

Зорилго: Бөөрний эсийн өмөн ба *NAT2* генийн полиморфизм хоорондын хамаарлыг судалж, өмөнгийн эрсдлийг тодорхойлох.

Арга, аргачлал: Тус судалгааг Улсын Нэгдүгээр Төв Эмнэлгийн Урологи-Андрологийн төв, АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын хүрээлэнг түшиглэн 2017-2023 оны хооронд бөөрний эсийн өмөн оношлогдсон, онош нь эмгэг судлалын шинжилгээгээр батлагдсан 59 өвчтнийг тохиолдлын бүлэгт хамруулан, хяналтын бүлгийг тохиолдлын бүлэгтэй нас, хүйсээр нь ижилсүүлэлт хийж хавдаргүй, харьцангуй эрүүл 59 хүнийг хамруулан тохиолдол хяналтын судалгааны загвараар гүйцэтгэлээ.

Судалгаанд бөөрний эсийн өмөнтэй болон хяналтын бүлгийн хүмүүсийн захын судаснаас ЭДТА-тай хуруу шилэнд 3 мл цусыг халдвар хамгааллыг баримтлан стандартын дагуу цуглуулж Qiagen mini blood DNA extraction цомгоор ДНХ-ийг ялган авлаа.

PCR-RFLP: NAT-2 генийн полиморфизмыг F(5’-CGGGAGTTCAGGGTAAAGGT-3’), R(5’-AGCAAGTCGGTGCTTACCTG-3’) праймер, KpnI, TaqI, BamHI рестрикцийн энзим ашиглан тодорхойлов. ПГУ-ын урвалын нийт холимгийн хэмжээ 50 мкл байхаар тооцож, холимогт 100 нг ДНХ, 0.2 μM праймер, 200 μM dNTP, 1.5 mM $MgCl_2$, 20 mM Tris-HCl (pH 8.4), 50 mM KCl болон нэг нэгж Platinum Taq DNA polymerase (Invitrogen, Carlsbad, CA) тус тус агуулагдаж байв. ПГУ-ыг анхдагч денатураци 94ºC-д 1 минут, дараа нь 94ºC-д 30 секунд денатураци, 58ºC-д 30 секунд праймер холбогдох, 72ºC-д 30 секунд хуулах бүхий 40 цикл, төгсгөлийн хуулах 72ºC-д 10 минут байх нөхцөлд олшруулав.

Статистик боловсруулалт: Тохиолдлын болон хяналтын бүлгийн хооронд харьцуулалт хийж SPSS-16.0 программ, Binary Logistic regression analysis үйлдлийг ашиглан Odds ratio (OR), 95% (CI) итгэх интервал, P утгыг тооцов.

Үр дүн: Бөөрний эсийн өмөн ба NAT-2 генийн полиморфизм хоорондын хамаарлын судалгаанд тохиолдлын бүлэгт 59, хяналтын бүлэгт 59, нийт 118 хүнийг хамруулав. Тохиолдлын бүлэгт эрэгтэй 27 (45.8%), дундаж нас 53.0±12.9 жил, эмэгтэй 32 (53.2%), дундаж нас 54.0±11.9 жил хүмүүс хамрагдсан бөгөөд хүйсийн хувьд өвчлөлийн ялгаагүй байлаа.

NAT-2 генийн WT/WT генотип нь БЭӨ-тэй (74.6%) болон эрүүл бүлгийн (86.4%) хүмүүст хамгийн их тохиолдож байлаа. Харин WT/M1 генотип нь БЭӨ-тэй (25.4%) хүмүүст эрүүл бүлгийн (13.6%) хүмүүстэй харьцуулахад ойролцоогоор 2.17 дахин өмөнгийн эрсдэлийг нэмэгдүүлж байгаа боловч (OR=4.8, 95%CI 0.94-24.5; p=0.181) статистик ач холбогдолгүй байлаа.

NAT2 генийн WT/WT генотип нь БЭӨ-тэй (77.8%) болон эрүүл бүлгийн (94.4%) хүмүүст хамгийн их тохиолдож байлаа. Харин WT/M2 генотип нь БЭӨ-тэй (22.2%) хүмүүст эрүүл бүлгийн (5.6%) хүмүүстэй харьцуулахад 4.8 дахин өмөнгийн эрсдэлийг нэмэгдүүлж байгаа нь (OR=4.8, 95%CI 0.94-24.5; p=0.05) статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв.

NAT2 генийн WT/WT генотип нь БЭӨ-тэй (64.4%) болон эрүүл бүлгийн (91.5%) хүмүүст хамгийн их тохиолдож байлаа. Харин WT/M3 генотип нь БЭӨ-тэй (35.6%) хүмүүст эрүүл бүлгийн (8.5%) хүмүүстэй харьцуулахад 5.97 дахин өмөнгийн эрсдэлийг (OR=5.97, 95%CI 2.06-17.23; p=0.0001) статистик ач холбогдол бүхий нэмэгдүүлж байна. *NAT2* генийн полиморфизмын WT/M3 ба WT/M2 генотипүүд нь өмөнгийн эрсдэл өндөр байгаа нь тус тус тодорхойлогдлоо.

Хүснэгт 1. БЭӨ ба *NAT2* генийн полиморфизмын эрсдэлт хүчин зүйлийг уялдуулан судалсан дүн

NAT2 генийн полиморфизм	Тохиолдол n (%)	Хяналт, n (%)	OR	95% CI	P-утга
M1/WT	15 (25.4)	8 (13.6)	2.17	0.84-5.6	0.181
WT/WT	44 (74.6)	51 (86.4)			
M2/WT	8 (22.2)	2 (5.6)	4.8	0.94-24.5	0.05
WT/WT	28 (77.8)	34 (94.4)			
M3/WT	21 (35.6)	5 (8.5)	5.97	2.06-17.23	0.0001
WT/WT	38 (64.4)	54 (91.5)			

Хэлцэмж: Бид *NAT2* генийн полиморфизм ба БЭӨ хоорондын хамаарлыг тодорхойлон бусад судлаачдын үр дүнтэй харьцуулан судаллаа. Судлаач Saint-Jacques N (2018), Heck JE (2012) нар нь *NAT2* генийн полиморфизмын хэлбэрээс шалтгаалан канцероген бодисыг бууруулах үйл явцад нөлөөлж, хавдрын эрсдлийг нэмэгдүүлж байгааг тордорхойлсон байна[8,9]. Hu J (2020), Koutros (2013) нарын судалгаагаар *NAT2* генийн удаан ацетилатор полиморфизм нь канцероген, химийн бодисын метаболизмын хурдыг бууруулж, ДНХ-ийн гэмтэл үүсгэх магадлалыг нэмэгдүүлдэг болохыг тогтоосон ба бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байна[10-12]. Судлаач Scelo, G (2007) нар нь хүн амын дунд *NAT2* полиморфизмын хэлбэрээс шалтгаалан тамхи таталт болон орчны хорт бодисын нөлөөлөл нь удаан ацетилаторуудын хувьд БЭӨ-ийн эрсдэлийг нэмэгдүүлж байгааг тодорхойлсон нь бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байна. Гэсэн хэдий ч Rothman, N (2020) нарын судалгаагаар *NAT2* генийн полиморфизм ба БЭӨ-ийн хооронд статистикийн ач холбогдол бүхий хамааралгүй байжээ. Энэ нь хүн амын удамшлын ялгаа, судалгааны аргачлалын онцлог, эсвэл бусад тодорхойгүй хүчин зүйлсээс үүдэлтэй байж болзошгүй юм.

Цаашид *NAT2*-ийн эрсдэлийг бүрэн тодорхойлохын тулд генетикийн болон орчны хүчин зүйлс (жишээ нь, ажлын байрны химийн бодист өртөлт, хоол тэжээлийн зуршил) мөн *NAT2* ба бусад ксенобиотик метаболизмын генүүдийн харилцан үйлчлэлийг илүү нарийвчлан судлах шаардлагатай гэж үзэж байна.

Дүгнэлт: Энэхүү судалгааны үр дүнгээс үзэхэд *NAT2* генийн полиморфизм, ялангуяа WT/M3 (OR=5.97; p=0.0001) ба WT/M2 (OR=4.8; p=0.05) генотипүүд нь бөөрний эсийн өмөн (БЭӨ)-гийн эрсдлийг нэмэгдүүлж байна.

Ном зүй:

1. *Amendolare A, Marzano F, Petruzzella V, et al. The Underestimated Role of the p53 Pathway in Renal Cancer. Cancers (Basel). 2022;14(23):5733. doi:10.3390/cancers14235733*
2. *Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. World J Oncol. 2020;11(3). doi:10.14740/WJON1279*
3. *Amendolare A, Marzano F, Petruzzella V, et al. The Underestimated Role of the p53 Pathway in Renal Cancer. Cancers (Basel). 2022;14(23). doi:10.3390/cancers14235733*
4. *Swiatkowska A. p53 and Its Isoforms in Renal Cell Carcinoma—Do They Matter? Biomedicines. 2022;10(6):1330. doi:10.3390/biomedicines10061330*
5. *Hsieh JJ, Le V, Cao D, Cheng EH, Creighton CJ. Genomic classifications of renal cell carcinoma: a critical step towards the future application of personalized kidney cancer care with pan-omics precision. J Pathol. 2018;244(5):525-537. doi:10.1002/path.5022*
6. *Zhang S, Jia Z, Yan Z, Yang J. Correction: Consumption of fruits and vegetables and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Oncotarget. 2018;9(61):31937-31937. doi:10.18632/oncotarget.25969*
7. *Avirmed S, Khuanbai Y, Sanjaajamts A, Selenge B, Dagvadorj BU, Ohashi M. Modifying Effect of Smoking on GSTM1 and NAT2 in Relation to the Risk of Bladder Cancer in Mongolian Population: A Case-Control Study. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2021;22(8):2479-2485. doi:10.31557/APJCP.2021.22.8.2479*
8. *Saint-Jacques N, Brown P, Nauta L, Boxall J, Parker L, Dummer TJB. Estimating the risk of bladder and kidney cancer from exposure to low-levels of arsenic in drinking water, Nova Scotia, Canada. Environ Int. 2018;110. doi:10.1016/j.envint.2017.10.014*
9. *Heck JE, Moore LE, Lee YCA, et al. Xenobiotic Metabolizing Gene Variants and Renal Cell Cancer: A Multicenter Study. Front Oncol. 2012;2. doi:10.3389/fonc.2012.00016*
10. *Rothman, N., Garcia-Closas, M., Chatterjee, N., et al. (2020). NAT2 polymorphisms and renal cell carcinoma: A Central and Eastern Europe study. Frontiers in Oncology. Retrieved from Frontiers in Oncology.*
11. *Koutros, S., Silverman, D. T., Alavanja, M. C., et al. (2013). Polymorphisms in metabolic genes and renal cell carcinoma risk. Journal of Carcinogenesis, 12(1), 1–10.*
12. *Hu, J., Ugnat, A. M., Fincham, S., et al. (2020). The role of NAT2 in cancer susceptibility: A case-control study in Canada. BMC Cancer, 20(1), 456–464.*
13. *Scelo, G., & Brennan, P. (2007). The epidemiology of renal cell carcinoma. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 16(2), 239–249.*
14. *Tanaka, Y., & Matsuo, K. (2007). Interaction of NAT2 genetic polymorphisms and lifestyle factors on cancer risk. Cancer Science, 98(1), 72–78.*

Study on the association between renal cell carcinoma and *NAT2* gene polymorphism

Ganbayar B[1], Munkhtuya T[2], Myagmarsuren P[3], Amarsaihan S[4], Batmunkh G[5], Bayan-Ondor D[3], Shiirevnyamba A[1]

[1]Department of Health Research, School of Graduate School, MNUMS
[2]University of North Carolina, USA
[3]Urology and Andrology Center, Ulaanbaatar First Central Hospital
[4]Ulaanbaatar Songdo Hospital
[5]School of Biomedicine, MNUMS
E-mail: ganbayar.b@mnums.edu.mn, Tel: +976-89585853

Background: Renal cell carcinoma (RCC) is influenced by various factors. International studies have identified an association between *NAT2* gene polymorphisms and cancer susceptibility. This study investigates the relationship between RCC and *NAT2* gene polymorphisms in the Mongolian population.
Aim: To analyze the association between RCC and *NAT2* gene polymorphisms and determine cancer risk.
Materials and Methods: The study included 59 patients diagnosed with RCC confirmed by pathological examination and 59 healthy individuals matched by age and gender. Peripheral blood samples (3–5 ml) were collected, and genomic DNA was extracted using the Qiagen Mini Blood DNA Extraction Kit. *NAT2* gene polymorphisms were identified using the PCR-RFLP method following established protocols.
Results: The study revealed that *NAT2* gene polymorphisms significantly contribute to RCC risk. While the WT/WT genotype was most common in both case and control groups, the WT/M3 and WT/M2 genotypes were associated with an increased risk of RCC.
Conclusion: *NAT2* gene polymorphisms, particularly the WT/M3 (OR=5.97; p=0.0001) and WT/M2 (OR=4.8; p=0.05) genotypes, significantly increase the risk of RCC.

Keywords: Risk factors, Cancer, Genotype, Papillary carcinoma