

Дэлхийн хүн амын дундах *Helicobacter pylori*-ийн онкоген *cagA*-гийн тархалт ба олон янз байдлын судалгаа

Б.Саруулжавхлан^{1,2,3}, Р.Намсрай³, Б.Гантуяа^{1,2}, Х.Оюунцэцэг¹, Ёшио Ямаока³

¹АШУУИС, Монгол Японы эмнэлэг, Дурангийн тасаг

²АШУУИС, Анагаах ухааны сургууль, Хоол боловсруулах эрхтэн судлалын тэнхим

³Япон улс, Ойта Их Сургууль, Хүрээлэн буй орчин ба УС Анагаах ухааны тэнхим
Цахим шуудан: saruuljavkhlana.b@mnums.edu.mn, Умас: 94995553

Түлхүүр үг:

Онкопротейн, хоруу чанар, ходоодны хорт хавдар, генетик холилдол.

Товч утга:

Үндэслэл: *CagA* (эс хордуулагч генийн *A* уураг) нь ходоодны хавдар үүсгэгч *Helicobacter pylori* нянгаас ялгардаг онкопротейн юм. Ходоодны хорт хавдартай хүмүүсээс илэрсэн *H. pylori* бүрд *CagA* тодорхойлогддог. Одоогоор *cagA* генийн генетикийн олон янз байдлын олон улсын түвшинд харьцуулсан судалгаа хомс, өвчин үүсгэх механизм бүрэн гүйцэт тодорхойгүй байна. **Зорилго:** *H. pylori*-ийн *cagA* генийн олон янз байдлыг дэлхийд болон бүс нутгийн түвшинд тодорхойлох, мөн тархалт ба түүний генотипийн төрлүүдийг ходоодны хорт хавдартай хэрхэн хамааралтайг үнэлэх. **Арга, аргачлал:** Энэхүү судалгааг молекул-эпидемиологийн судалгааны аргаар олон нийтэд нээлттэй мэдээллийн санд (2024 оны 11 сарын байдлаар) байршсан нийт 93 улсын хүн амын 9,276 *H. pylori* геном болон мэдээллийн санд бүртгэгдээгүй Монгол хүн амаас ялгасан нийт 300 *H. pylori*-д бүрэн геномын секвенс хийж ашигласан. Уг онкогенийн генетикийн олон янз байдлыг тодорхойлохын тулд геномын биоинформацийн анализууд болох геномын, филогенезийн, генотипийн, *in silico* уургийн анализуудыг хийсэн. **Үр дүн:** Нийт 9276 геномуудад чанарын шалгуурын хийгдсэний дараа нийт 7,150 *H. pylori* геномыг эцсийн үр дүг боловсруулалтад оруулсан. Судалгааны үр дүнд нийт *H. pylori* 80.9% ($n=5,783$) нь *cagA* генийг агуулж байгааг илрүүлсэн бөгөөд *cagA*-ийн тархалт Ази тивд хамгийн өндөр, Европт хамгийн бага байв. Maximum likelihood-д суурилсан филогенетикийн шинжилгээгээр *cagA* генотипийн хувьд ихээхэн олон янз байдалтай, мөн газарзүйн хувьд өргөн ялгаатай тархалт байгааг илрүүллээ. Тодруулбал *CagA* уургийн таван ялгаатай төрлийг тодорхойлсон бөгөөд үүнээс хоёр нь өмнө нь тодорхойлогдож байгаагүй шинэ төрлүүд байв. *CagA*-ийн төрлүүдийн тархалт нь зөвхөн *cagA*-ээрэг *H. pylori* байгаа эсэхээс илүүтэйгээр ходоодны хорт хавдрын өвчлөлийн түвшинтэй илүү хамааралтай нь тогтоогдсон. **Дүгнэлт:** Дэлхийн хүн амын дунд *H. pylori*-ийн дийлэнх нь *CagA* онкопротейныг агуулдаг (тархалт ~81%). *CagA*-ийн төрөл хоорондын ялгаа нь бүс нутгийн хэмжээнд ходоодны хорт хавдрын эрсдэлийн ялгааг тодорхойлох нэг хүчин зүйл болдог. *cagA* генийн ялгарал, хувьслын өөрчлөлт нь сүүлийн үеийн генетик холилдол (admixture)-ын үйл явцыг тусгасан байх бөгөөд энэ нь түүний газарзүйн болон угсаатны тархалт, мөн өвчин үүсгэх чадавхыг тодорхойлж байна.

Үндэслэл: *Helicobacter pylori* уреаза эерэг, грам-сөрөг бактери нь дэлхий даяар ойролцоогоор дөрвөн тэрбум хүнд халдварлаж, ходоодны шархлаанаас эхлэн ходоодны хорт хавдар хүртэлх хүнд өвчнүүдийн шалтгаан болдог¹. Судалгаануудаас үзэхэд эзэн биеийн хүчин зүйлс,

амьдралын хэв маяг, давсны хэт их хэрэглээ зэрэг хүрээлэн буй орчны хүчин зүйлсээс гадна *H. pylori*-ийн халдвар нь ходоодны хорт хавдар үүсэхэд тэргүүлэх эрсдэлт хүчин зүйл болдог байна². *H. pylori*-ийн геном нь 1.65 сая хос сууриас тогтож, ойролцоогоор 1600 уураг кодогдог. Эдгээр

генүүдэд бактерийн хоруу чанарыг үүсгэгч олон чухал ген илрүүлсэн нь мембраны уургууд, наалдцын уургууд, шүүрлийн энзимүүд, шүүрлийн систем болон тэдгээрийн эффе́ктор уургууд багтана³. Эдгээрээс *cagA* ген нь CagA уургийг кодлодог бөгөөд энэ нь IV төрлийн шүүрлийн системээр дамжин эзэн хүний ходоодны хучуур эдийн эсүүдэд нэвтэрдэг⁴. Cytotoxin-Associated Gene A (CagA) уураг нь эзэн эсийн 20 гаруй дохио дамжуулалтын замд нөлөөлж, эмгэг төрүүлэх чанар, хорт хавдар үүсгэдэг нь тул онкопротейн гэж авч үздэг⁴. Гэвч энэхүү уургууд ба ходоодны хорт хавдрын эмгэг жамд хэрхэн нөлөөлдөг талаар бүрэн гүйцэт нотлогдоогүй.

Улс орнуудад *H. pylori*-ийн халдварын түвшин болон ходоодны хорт хавдрын тархалт нь угсаатны болон газарзүйн хувьд ялгаатай байдаг⁵. Тухайлбал, Барууны орнуудад *H. pylori*-ийн хоруу чанар багатай омгууд зонхилдог тул ходоодны хорт хавдрын тохиолдол Зүүн Азийн орнуудтай харьцуулахад бага байдаг. Зүүн Азид ходоодны хорт хавдрын өвчлөл өндөр байдгийн шалтгаан нь энэ бүс нутагт CagA, VacA, OipA зэрэг өндөр идэвхтэй хоруу чанарын уургууд агуулсан *H. pylori* халдвар өргөн тархсантай хамааралтай гэж үздэг⁶. Зүүн Азид орших Монгол Улс нь дэлхийд ходоодны хорт хавдрын шинэ тохиолдол, нас баралтын үзүүлэлтээр өндөр орны нэг бөгөөд 2018 оны байдлаар *H. pylori*-ийн ийлдэс судлалын тархалт 80.0%-тай байсан байна⁷. Монголын биж хам шинжтэй хүмүүсийн дийлэнх нь Барууны хэвшинжийн CagA зэрэг харьцангуй бага хоруу чанартай омгуудаар халдварлагдсан байдаг ба ходоодны хорт хавдрын дийлэнх нь ходоодны дээд хэсэгт илэрдэг⁸ бол, *H. pylori*-ийн Зүүн Азийн хэвшинж CagA бүхий омгууд зонхилон халдварладаг Япон, Солонгос, Хятад зэрэг Зүүн Азийн бусад орнуудад ходоодны дунд болон доод хэсэгт хорт хавдар ихэвчлэн үүсдэг. Энэхүү Монголын хүм амд тохиолдож буй парадокс үзэгдлийг “Mongolian enigma”⁹ гэж нэрлэн цаашид шалтгааныг гүнзгийрүүлэн судлах шаардлагатай байна.

Энэхүү судалгаанд бид *cagA* генийн генетикийн олон янз байдлыг дэлхийн болон бүс нутгийн түвшинд нарийвчлан авч үзэж, түүний ходоодны хорт хавдрын өвчлөлттэй хэрхэн хамааралтай болохыг онцлон судаллаа. *cagA* генотипүүдийн хувьслын онцлог болон газарзүйн тархалтыг тайлбарлан тодруулах замаар *H. pylori*-аас шалтгаалсан ходоодны хавдар үүсэлтийн молекулын түвшний хүчин зүйлсийн талаар шинэ ойлголт өгөхийг зорьсон. Бидний үр дүн нь *H. pylori*-ийн эмгэгтөрүүлэгчийн үүсэх өвчний эмгэг жамыг ойлгоход хувь нэмэр оруулахаас гадна ходоодны хорт хавдартай тэмцэхэд чиглэсэн бүс нутгийн онцлогт тохирсон урьдчилан сэргийлэх болон эмчилгээний арга замыг боловсруулах

суурь үндэс болно.

Зорилго: *H. pylori*-ийн *cagA* генийн олон янз байдлыг дэлхийд болон бүс нутгийн түвшинд тодорхойлох, мөн тархалт ба түүний генотипийн төрлүүдийг ходоодны хорт хавдартай хэрхэн хамааралтайг үнэлэх.

Арга, аргачлал: Бид нийт 9,256 *Helicobacter pylori*-ийн бүтэн геномын дарааллыг нийтийн болон хувийн эх сурвалжаас цуглуулсан бөгөөд эдгээр нь өмнөх Tourrette E. нарын судалгаагаар¹⁰ Enterobase өгөгдлийн санд нийтлэгдсэн (2024 оны 11 сарын 1-ны байдлаар). Эдгээр өргөгдөл дээр нэмэгдэн Монгол хүнээс ялган авсан 300 шинэ бүрэн геномыг судалгаандаа ашигласан.

H. pylori сорьц цуглуулалт болон геномын нуклеотидын дарааллыг тогтоосон аргачлал (секвенс): Бид 2014 оны 11 сараас 2022 оны 3 сарын хооронд Монгол Улсын таван өөр бүс нутагт—нийслэл Улаанбаатар хот, баруун бүс (Увс аймаг, Баян-Өлгий аймаг), хойд бүс (Хөвсгөл аймаг), өмнөд бүс (Өмнөговь аймаг), зүүн бүс (Хэнтий аймаг) оршин суудаг биж хам шинж бүхий хүмүүсийн ходоодны дуранд хамрагдан авсан ходоодны эдийн сорьцоос нийт 300 *H. pylori* омгийг амжилттай өсгөвөрлөсөн. Нийт 300 *H. pylori* омгоос 88 омгийг бидний өмнөх судалгаанаас¹¹ ашигласан бол 212 омгийг энэхүү судалгааны хүрээнд шинээр нуклеотидын дарааллыг тогтоосон. Бүх сорьцыг *H. pylori*-ийг илрүүлэх, өсгөвөрлөх, нуклеотидын дарааллыг тогтоох шинжилгээ (секвенс) хийх болон гистологийн үнэлгээ гүйцэтгэх зорилгоор Японы Ойта их сургуулийн Хүрээлэн буй орчин ба УС Анагаах Ухааны тэнхимийн лабораторид тээвэрлэн секвенсийн шатыг бүрэн гүйцэтгэсэн. Биопсийн сорьцыг нэг төрлийн холимог болгосны дараа тэдгээрийг сонгомол *H. pylori* өсгөврийн тэжээлт орчинд (Nissie Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan) тарьж, дараа нь микроаэрофиль орчинд (5% O₂, 10% CO₂, 85% N₂) 37°C температурт 10 хүртэл хоног өсгөвөрлөсөн. Морфологийн шинжээр нь *H. pylori* колониудыг ялган сонгосны дараа үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу DNeasy Blood and Tissue Kit (Qiagen, Valencia, CA, USA)-ийг ашиглан геномын ДНХ-ийг ялган авсан. ДНХ-ийн чанар, концентрацийг NanoDrop спектрофотометр, Qubit флуорометрээр үнэлэв. Богино уншилтын секвенсийн хувьд өндөр цэвэршилттэй ДНХ-ийг ашиглан Illumina TruSeq DNA Library Preparation Kit-ийн протоколын дагуу Library-г бэлтгэсэн. Үүнд ДНХ-ийг фрагментчилж, төгсгөлийг засварлан, адаптор залгах, индексжүүлэн, шаардлагатай тохиолдолд ПГУ аргаар өсгөн цэвэршүүлсэн. Бэлтгэсэн Library-ийн чанар, хэмжээний тархалтыг үнэлсний дараа Illumina MiSeq платформ дээр paired-end горимоор секвенс хийв. Урт уншилтын секвенсийн хувьд өндөр молекул жинтэй ДНХ-ийг сонгон

авч, механик задралаас сэргийлэн болгоомжтой бэлтгэв. Library-г Oxford Nanopore Technologies (ONT) Native Barcoding Kit болон тохирох Ligation Sequencing Kit ашиглан үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу бэлтгэсэн. Товчлон дурдвал, ДНХ-ийн төгсгөлийг засварлаж, Native Barcode-уудыг тус бүрийн сорьцод холбон, дараа нь сорьцуудыг нэгтгэн adaptor Ligation хийсэн. Бэлтгэсэн Library-г ONT төхөөрөмжид ачаалж, урт уншилтын секвенсийг гүйцэтгэсэн. Basecalling, Demultiplexing ба Barcode ангиллыг ONT-ийн программ хангамжаар хийж, чанарын шаардлага хангаагүй уншилтуудыг хасав. Дарааллын өгөгдлийн боловсруулалтад эхлээд Illumina уншилтуудыг адаптор ба бага чанартай төгсгөлөөс цэвэрлэж, чанарын хяналт хийсэн. ONT уншилтуудад мөн чанарын шүүлт хийж, хэт богино болон чанар муутай уншилтыг устгав. Үүний дараа богино болон урт уншилтыг хослуулсан Hybrid Genome Assembly хийж, ингэснээр Illumina-ийн өндөр нарийвчлал болон ONT-ийн урт уншилтын давуу талыг нэгтгэн бүрэн, өндөр чанартай геном угсралтыг бий болгосон. Эцсийн геном угсралтын чанарыг нийт урт, contig-ийн тоо, N50, coverage, GC агуулга зэрэг үзүүлэлтээр үнэлсэн. Түүнчлэн бүрэн тойрогжсон хромосом үүссэн эсэх, бохирдол болон холимог угсралт байгаа эсэхийг шалгав¹².

Дараа нь бид геномын чанарын шалгуураар геномуудыг шүүж хассан. Уг шалгуурт лабораторид гаргаж авсан геномууд, давхардсан, угсралтын чанар муу геномуудыг дараах шалгуураар хассан: угсралтын өндөр фрагментаци (500-аас дээш тооны contig), *H. pylori*-ийн 26695 лавлах омогтой харьцуулсан хамрагдалт 70%-иас бага. Үүний дүнд 2426 геном хасагдаж нийт 7150 геномын эцсийн өгөгдлийн санг бүрдүүлсэн.

Хоруу чанарын уураг кодлогч генийн шинжилгээ: Бид *sagA* генийн генотипүүдийг тодорхойлсон. Товчоор дурдвал, эхний шатанд *H. pylori*-ийн бүх дарааллыг 26695 лавлагаа *sagA* ген BLASTn ашиглан харьцуулж, тухайн генийн хамгийн сайн тохирох нэг олдцийг (single-best hit) тодорхойлсон. Үүний дараа өмнө нь мэдээлэгдсэн нуклеотид болон амин хүчлийн ижилслийн шалгуурт үндэслэн генийн генотипийг CLC Genomics Workbench version 20.0.4 программ

ашиглан гараар нягтлан баталгаажуулсан.

Филогенезийн шинжилгээ: Удамзүйн модыг байгуулахдаа бид 26695 омогтой зэрэгцүүлэн тааруулсан кодлогч дарааллуудыг ашигласан. *sagA* ген дарааллыг эхлээд тухайн омог бүрийн --annotation файлаас гарган авч, дараа нь MAFFT (v.7.505, --auto сонголт)-ийг ашиглан зэрэгцүүлсэн. Үүний дараа FastTree хэрэгслийг ашиглан удамзүйн модыг байгуулсан.

Статистик үр дүнгийн боловсруулалт: Өгөгдөлд дүн шинжилгээ хийхдээ RStudio software version 4.0.2-ыг ашигласан. Өгөгдлийн төрөл болон харьцуулж буй бүлгийн тооноос хамааран бүлгүүдийн ялгааг Chi-square test, Fisher's exact test, Mann-Whitney U test, эсвэл Kruskal-Wallis test-ээр үнэлсэн. $p < 0.05$ утгыг статистикийн ач холбогдолтой гэж үзсэн бөгөөд бүх p утгыг хоёр талт байдлаар тооцсон.

Үр дүн: *H. pylori*-ийн *sagA* онкогенийн олон улсын хүрээнд тархалт ба олон янз байдлыг тодорхойлохын тулд бид 93 улсын хүн амаас ялган авсан нийт 9,276 *H. pylori* геномын дараалал болон Монгол хүн амаас ялган авсан эмнэлзүйн 300 омгуудын шинээр бүрэн секвенсэлсэн геномыг багтаасан иж бүрэн өгөгдлийн санг бүрдүүлсэн. Үүний дараа геномын чанарын хяналтын үндсэн дээр эцсийн шинжилгээнд 7,150 *H. pylori* геном хамрагдав.

Нэн түрүүнд *sagA* генийг агуулсан *H. pylori* омгуудын улс орнуудын тархалтыг үнэлсэн. Дэлхийн хэмжээнд *sagA* ген *H. pylori* омгуудын 80.9%-д ($n=5,273$) илэрсэн нь нийт түвшинд өндөр тархалттай байдгаас бүс нутгийн ялгаа их байгааг харуулав (Зураг 1). Цаашдын үр дүнгээр *sagA*-ийн хамгийн өндөр тархалт Ази тивд (91.3%) ажиглагдсан бөгөөд үүний дараа Америк тив (74.4%), Далайн орнууд (65.3%), Африк тив (64.1%) орсон бол, хамгийн бага тархалт Европ тивд бүртгэгдсэн (Хүснэгт 1). Өмнөд Солонгос, Бүгд Найрамдах Ардчилсан Конго Улс, Сингапур, Нигери, Коста-Рика гэсэн таван улсад *H. pylori* омгуудын 90%-иас дээш хувь нь *sagA* генийг агуулж байгааг тогтоов. Сонирхолтой нь, аль ч улсад *sagA*-ийн илрэх түвшин 10%-иас доош байгаагүй бөгөөд хамгийн бага давтамж Исланд, Израиль, Алжир, Польш, Португал зэрэг улсуудад ажиглагдсан.

Хүснэгт 1. Тив, бүс нутгуудад *sagA* ген агуулсан *H. pylori*-ийн тархалт.

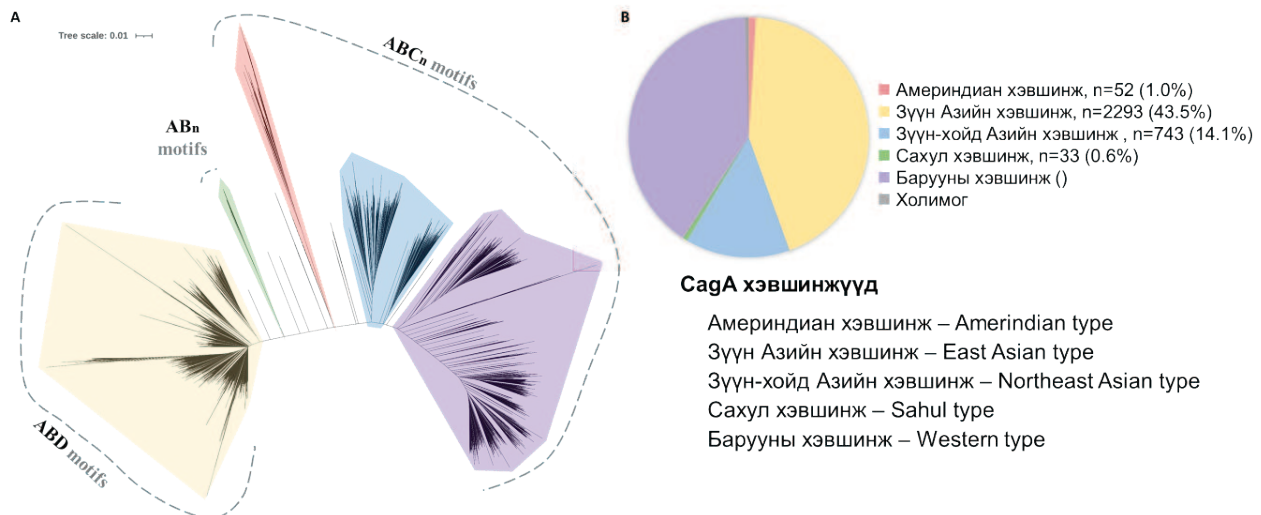
Тив	<i>sagA</i> илэрсэн (n, %)	<i>sagA</i> илрээгүй (n, %)	Нийт
Африк	252 (64.1)	141 (35.9)	393
Америк	779 (74.4)	268 (25.6)	1047
Ази	3737 (91.3)	357 (8.7)	4094
Европ	836 (62.3)	506 (37.7)	1342
Номхон далайн бүс	179 (65.3)	95 (34.7)	274
Нийт	5783 (80.9)	1367 (19.1)	7150



Зураг 1. Улс орнуудад *cagA* ген агуулсан *H. pylori* – ийн тархалт.

Нийтдээ 7,150 геномоос 5,783 *cagA* дарааллыг тогтоов. Эдгээрээс 510 *cagA* дараалал нь бүрэн бус дараалалтай байсан тул цаашдын боловсруулалтаас хассан. Харин бүрэн 5,273 *CagA* амин хүчлийн дарааллыг хамгийн их магадлалын (maximum likelihood) удамзүйн модны анализын аргаар таван үндсэн төрөлд ангилсан бөгөөд эдгээрийн хоёрыг энэ судалгаанд анх удаа тодорхойлсон (Зураг 2). Үүнд: Зүүн хойд Азийн хэвшинж (Northeast Asian

type) болон Сахул хэвшинж (Sahul type) хэмээн нэрлэсэн. *CagA* уургийн хэвшинжээр нь авч үзвэл Зүүн Азийн *CagA* (East Asian type) хэвшинж хамгийн түгээмэл байсан бөгөөд 2,293 дараалал буюу бүрэн *CagA* дарааллын 43.5%-ийг, Барууны хэвшинж (Western type, 40.3%), Зүүн хойд Азийн хэвшинж (14.1%), Америк хэвшинж (Amerindian type, 1.0%), Сахул хэвшинж (0.6%) – тай илэрсэн. Үлдсэн ойролцоогоор 0.5% *CagA* уургууд нь холимог төрлийн хэвшинжтэй байлаа.



Зураг 2. *CagA* уургийн хэвшинжүүд.

A. Бүрэн *CagA* уургуудын амин хүчлийн дарааллаар удамзүйн мод угсарсан байдал.

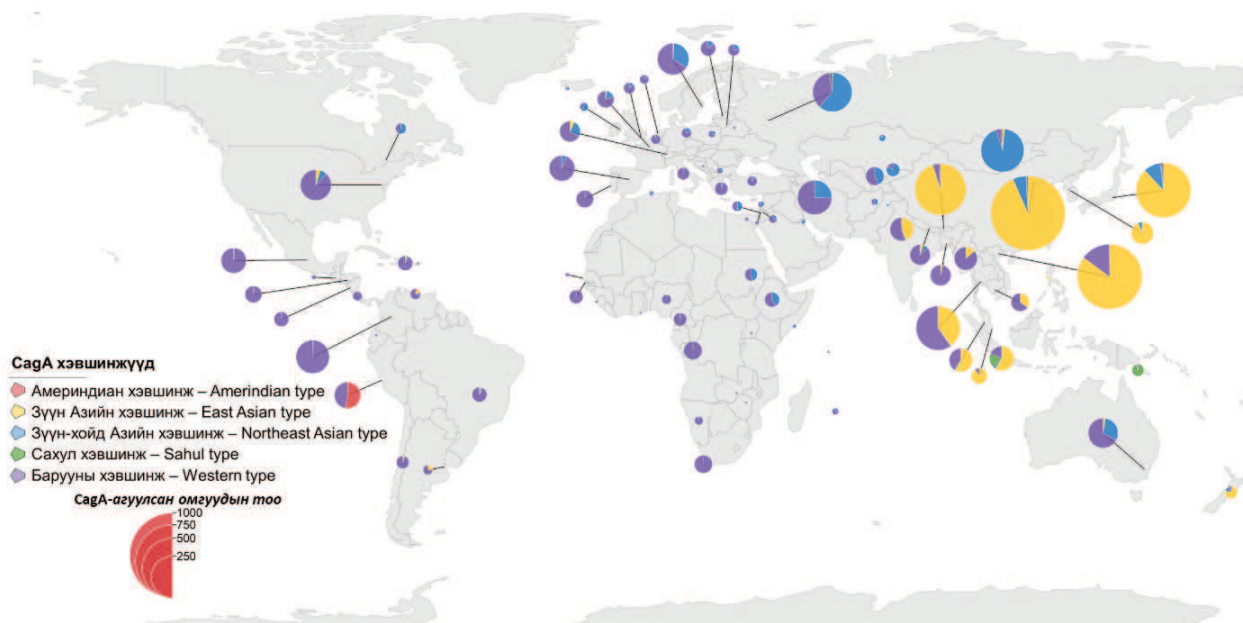
B. *CagA* уургийн хэвшинжийг тархалтын хувийг харуулсан нь.

Цаашид бид эдгээр ялгаатай *CagA* хэвшинж бүхий *H. pylori* омгуудын газарзүйн ялгаатай байдлыг судалсан (Зураг 3). Африк, Европ, Америк, Номхон далайн тив, бүс нутгийн орнуудад *CagA* агуулсан *H. pylori* омгуудын ихэнх

нь Барууны хэвшинжийн *CagA*-тай байсан бол Зүүн Азийн *CagA* хэвшинж Ази тивд хамгийн түгээмэл байв. Шинээр тодорхойлогдсон Зүүн хойд Азийн хэвшинж *CagA* нь Төв, Зүүн Азийн орнууд, мөн Сибирьт (Хойд Ази)

олонтоо илэрч, Хойд Европт цөөн тохиолдлоор ажиглагдсан. Сахул хэвшинж газарзүйн хувьд Зүүн Өмнөд Азиар хязгаарлагдаж байсан бол Американд төрөл Сибирь болон Хойд Америкт хязгаарлагдсан байв. Газарзүйн хувьд Зүүн хойд Азийн хэвшинж нь нийт 49 улсаас ялгасан омогт илэрсэн ба ялангуяа Төв Азид, тэр дундаа Монгол

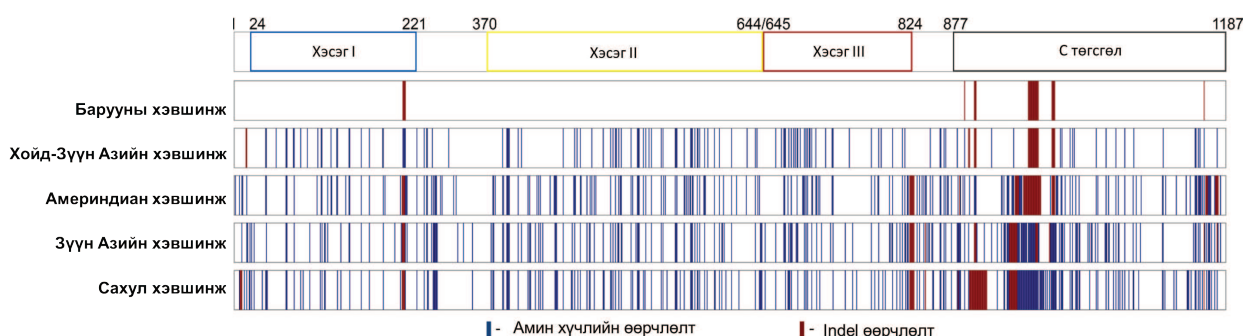
болон Казахстан, түүнчлэн Сибирь болон Хойд Америкт төвлөрсөн тархалттай байлаа. Үүнээс гадна энэхүү хэвшинж нь дэлхийн бусад бүс нутагт цөөн цацагдсан тархсан нь ажиглагдсан. Харин Сахул хэвшинжийн *SagA* агуулсан омгууд зөвхөн Индонез болон Папуа Шинэ Гвиней улсад л илэрсэн.



Зураг 3. Улс орнууд дахь *SagA* уургийн хэвшинжийн тархалт.

Барууны хэвшинжийг 26695 омгийг лавлагаа болгон ашиглан хийсэн *SagA* амин хүчлийн амин хүчлийн хувирлын харьцуулсан шинжилгээгээр дараах тогтвортой градиент илэрлээ (Зураг 4). Тухайлбал, Зүүн хойд Азийн хэвшинж < Американд хэвшинж < Зүүн

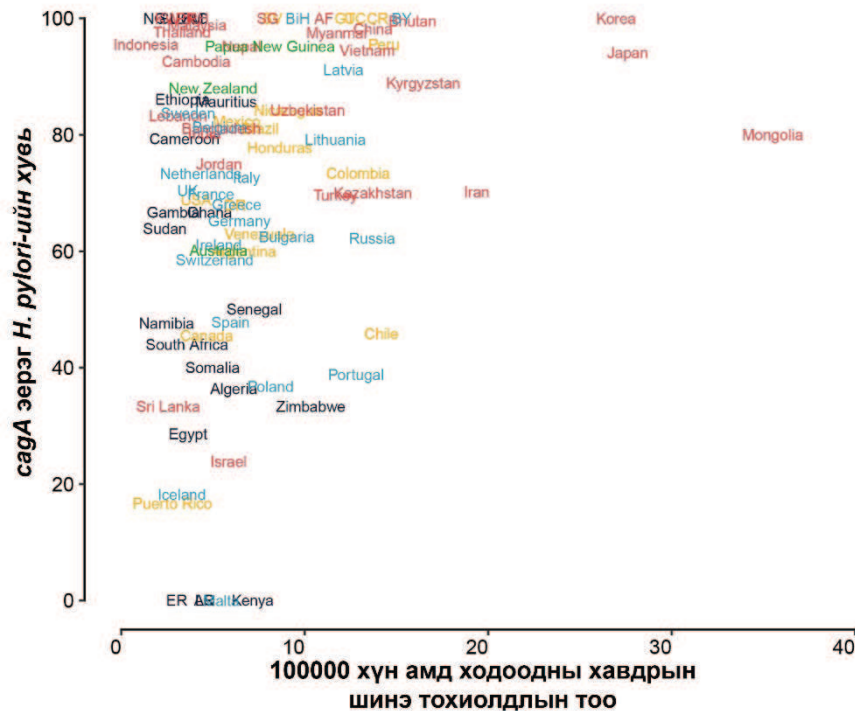
Азийн хэвшинж < Сахул хэвшинж. Зүүн хойд Азийн хэвшинж нь Барууны хэвшинж *SagA* хувилбаруудтай хамгийн их төстэй (13.94%) байсан бол Сахул *SagA* нь Зүүн Азийн хэвшинж дарааллуудтай хамгийн ойр (17.45%) байв.



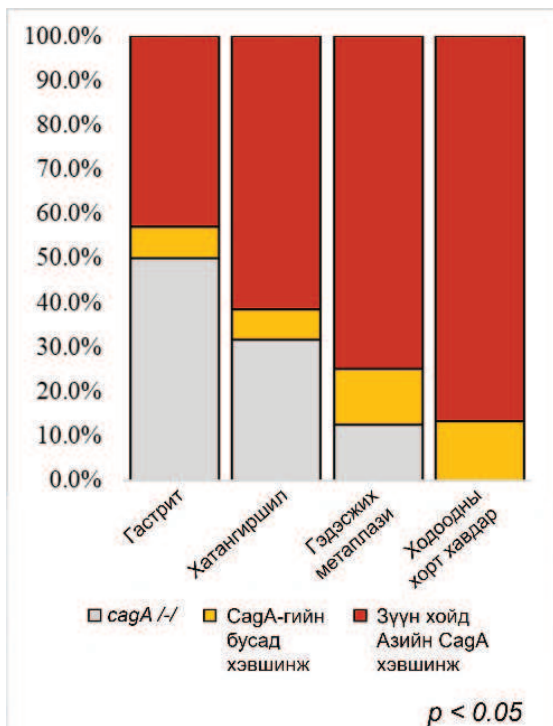
Зураг 4. *SagA* хэвшинжүүдийн амин хүчлийн дарааллын ялгаа.

Цаашид бид *SagA* уураг агуулсан омгууд болон түүний хэвшинжийг эмнэлзүйн хамаарлын авч үзсэн. Бүс нутгуудын хэмжээнд *sagA*-ийн тархалт болон ходоодны хорт хавдрын өвчлөлийн хооронд тодорхой хамаарал ажиглагдаагүй болно (Зураг 5). Харин Зүүн Азийн орнуудад, ялангуяа Монгол улсад ходоодны хорт хавдрын түвшин өндөр байх хандлагатай байв. Тиймээс

лавшруулан 102 Монгол хүний ходоодны эдэд хийгдсэн гистологийн үзүүлэлтүүд, ходоодны өвчний байдлыг *SagA* уургийн хэвшинжтэй харьцуулан үзэхэд бусад өвчний бүлэгтэй харьцуулахад ходоодны хорт хавдар оношлогдсон бүх хүмүүст *SagA* уураг илэрсэн ба тэдгээрийн дийлэнх нь Зүүн хойд Азийн хэвшинж ($p < 0.05$) илэрсэн (Зураг 6).



Зураг 5. Монгол улсын хүн амын дундах ходоодны хавдрын шинэ тохиолдлын тоо болон *sagA* илэрсэн *H. pylori*-ийн хувь хоорондын хамаарал.



Зураг 6. Монгол улсын хүн амын дундах *SagA* хэвшинжүүдийн байдал ба ходоодны зарим эмгэгүүдтэй уялдуулсан нь.

Хэлцэмж: Энэхүү судалгаа нь *H. pylori*-ийн *sagA* онкогенийн дэлхий дахины тархалт, генетикийн олон янз байдал, газарзүйн бүтэц, мөн эмнэлзүйн хамаарлыг нэгтгэн үнэлсэн өргөн хүрээтэй

судалгаа бөгөөд 93 улсын хүн амаас гаралтай их өгөгдөл болон Монгол хүн амын эмнэлзүйн омгуудын шинээр бүрэн геномуудыг нэгтгэснээр *sagA*-ийн хувьсал, тархалтын хэв маягийг өндөр нарийвчлалтай тодорхойлох боломж бүрдсэн. Бидний үр дүнгээр *sagA* нь дэлхийн хэмжээнд *H. pylori* омгуудын 80.9%-д илэрсэн нь энэхүү генийг тухайн бактерийн түгээмэл бөгөөд биологийн хувьд чухал хоруу чанарын хүчин зүйл болохыг баталж байна. Эмнэлзүйн үүднээс авч үзвэл *H. pylori*-ийн омгуудыг ерөнхийд нь *SagA* ялгаруулдаг (*sagA*-ээрэг) ба *SagA* ялгаруулдаггүй (*sagA*-сөрөг) гэж анхлан хоёр ангилан ходоодны хорт хавдрын үүсэлтийг судалсан байдаг¹³. Ингэхдээ Монгол шишүүхэй дээр хийсэн судалгаагаар, wild type *H. pylori*-оор халдварласан амьтдад ходоодны хавдар үүссэн бол *sagA* мутант омгоор халдварласан амьтдад хавдар үүсээгүй байна^{14,15}. Өөр нэг судалгаанд *SagA* уургийг зохиомлоор оруулсан хулганад ходоодны хавдар болон бусад хорт хавдар илэрсэн. Эдгээр үр дүн нь *SagA* уураг гаралтай хавдар үүсгэгч хүчин зүйл гэж үзэх ойлголтыг улам бататгасан¹⁶.

Барууны орнуудад *sagA*-ээрэг *H. pylori*-ийн халдвар нь ходоод, дээд гэдэсний шарх болон ходоодны хавдрын эрсдэлийг *sagA*-сөрөг омгоос илүү нэмэгдүүлдэг гэж нотолсон байдаг^{17,18}. Харин Зүүн Азид ихэнх *H. pylori* омгууд өвчний төрлөөс үл хамааран *sagA* гентэй байдаг тул эмгэг төрүүлэх ялгааг зөвхөн энэ ген байгаа эсэхээр тайлбарлахад хэцүү байдаг¹⁹. Учраас

цаашдийн *CagA* уургийн хэвшинж болон бусад *H. pylori* хоруу чанарын хүчин зүйлс, эзэн биеийн хүчин зүйлс, ба эдгээрийн хамсалыг мөн анхаарах шаардлагатайг илтгэсэн.

CagA уургийн хоруу чанар нь зөвхөн илэрцээрээ гэхээс илүүтэйгээр түүний генетикийн олон янз байдалд, ялангуяа эмгэг төрүүлэх чадварыг тодорхойлдог хувьсамтгай EPIYA мотивууд (A, B, C, D)-д оршдог^{20,21}. Түүнчлэн *cagA*-ийн генийн хувьсал, тархалтын хэв шинж нь хүний эртний болон орчин үеийн шилжилт хөдөлгөөний түүхтэй нягт уялддаг ба энэ нь хоруу чанарын хүчин зүйлийн ялгарал нь хүний популяцийн тархалттай хамтран хувьссаныг харуулдаг²². Зүүн Азид тархсан омгууд ихэвчлэн хавдар үүсгэх чадвар өндөртэй EPIYA-D мотивтой байдаг нь энэ бүс нутагт ходоодны хавдрын тохиолдол маш өндөр байгаатай уялддаг²³. Харин Барууны хэвшинжийн *CagA* хувилбарууд нь олон EPIYA-C сегментээр тодорхойлогддог бөгөөд эмгэг төрүүлэх чадвар нь харьцангуй сул байдаг нь өмнөх судалгаануудаар тодорхойлогдсон^{23,24}. Монгол улсын хүн амд тархсан *H. pylori*-ийн омгуудад Барууны хэвшинжийн *CagA* дийлэнхэд нь илэрсэн байдгийг өмнөх судалгаагаар харуулсан²⁵. Бид филогенетикийн шинжилгээгээр *CagA* уургийг таван үндсэн хэвшинжид ангилсан бөгөөд үүнээс Зүүн хойд Азийн болон Сахул гэсэн хоёр шинэ хэвшинжийг тодорхойлсон нь энэ судалгааны гол шинэлэг үр дүн боллоо. Энэ нь *CagA*-ийн хувьслын бүтэц өмнө ойлгож

байснаас илүү нарийн төвөгтэй болохыг харуулж байна. Түүнчлэн эдгээр хэвшинжүүдийн газарзүйн хязгаарлагдмал тархалт нь тухайн бүс нутгийн өвөрмөц хувьслын замнал, хүн амын нүүн шилжилт, эсвэл сүүлийн үеийн генетикийн холилдлын ул мөрийг тусгаж байж болох юм.

Эмнэлзүйн хувьд бүс нутгийн хэмжээнд *cagA*-ийн нийт тархалт нь ходоодны хорт хавдрын өвчлөлттэй шууд хамааралгүй байсан. Энэ нь зөвхөн *cagA* генийн агуулсан байдал нь хавдар үүсгэх эрсдэлийг бүрэн тайлбарлахгүйг харуулж байна. Харин *CagA*-ийн хэвшинжийн ялгаа илүү чухал байж болох бөгөөд Монголын дэд шинжилгээнд ходоодны хорт хавдартай бүх өвчтөнд *CagA* илэрч, тэдгээрийн дийлэнх нь Зүүн хойд Азийн хэвшинжтэй байсан нь энэхүү санааг дэмжиж байна. Иймээс *cagA*-ийн зөвхөн орших эсэхээс гадна түүний генотипийн онцлог, хувьслын гарал, газарзүйн бүтэц нь ходоодны хавдрын эрсдэлийг тодорхойлоход ач холбогдолтой юм.

Дүгнэлт: Дэлхийн хүн амын дундах *H. pylori*-ийн дийлэнх нь *CagA* онкопротейныг агуулдаг (тархалт ~81%). *CagA*-ийн төрөл хоорондын ялгаа нь бүс нутгийн хэмжээнд ходоодны хорт хавдрын эрсдэлийн ялгааг тодорхойлох нэг хүчин зүйл болдог байна. *cagA* генийн ялгарал, хувьслын өөрчлөлт нь сүүлийн үеийн генетик холилдол (admixture)-ын үйл явцыг тусгасан байх бөгөөд энэ нь түүний газарзүйн болон угсаатны тархалт, мөн өвчин үүсгэх чадавхыг тодорхойлж байна.

Ном зүй

- Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet*. 1988;2(8626-8627):1437-1442.
- Kumar S, Metz DC, Ellenberg S, Kaplan DE, Goldberg DS. Risk Factors and Incidence of Gastric Cancer After Detection of *Helicobacter pylori* Infection: A Large Cohort Study. *Gastroenterology*. 2020;158(3):527-536.e527.
- Alm RA, Ling LS, Moir DT, et al. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 1999;397(6715):176-180.
- Hatakeyama M, Higashi H. *Helicobacter pylori* CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis. *Cancer Sci*. 2005;96(12):835-843.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
- Yuan XY, Yan JJ, Yang YC, Wu CM, Hu Y, Geng JL. *Helicobacter pylori* with East Asian-type *cagPAI* genes is more virulent than strains with Western-type in some *cagPAI* genes. *Braz J Microbiol*. 2017;48(2):218-224.
- Khasag O, Boldbaatar G, Tegshee T, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection and other risk factors among Mongolian dyspeptic patients who have a high incidence and mortality rate of gastric cancer. *Gut pathogens*. 2018;10:14.
- Matsuhisa T, Yamaoka Y, Uchida T, et al. Gastric mucosa in Mongolian and Japanese patients with gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(27):8408-8417.
- Saruuljavkhan B, Alfara RI, Oyuntsetseg K, et al. Study of *Helicobacter pylori* Isolated from a High-Gastric-Cancer-Risk Population: Unveiling the Comprehensive Analysis of Virulence-Associated Genes including Secretion Systems, and Genome-Wide Association Study. *Cancers (Basel)*. 2023;15(18).
- Tourrette E, Torres RC, Svensson SL, et al. An ancient ecospecies of *Helicobacter pylori*. *Nature*. 2024;635(8037):178-185.
- Azzaya D, Gantuya B, Oyuntsetseg K, et al. High Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* and Its Associated Novel Gene Mutations among the Mongolian Population. *Microorganisms*. 2020;8(7).
- Renchinsengee N, Batsaikhan S, Khangai A, et al. Species-level dynamics of gastric microbiome after *Helicobacter pylori* eradication in high-risk Mongolian population. *Gut pathogens*. 2026;18(1):14.
- Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2010;7(11):629-641.
- Franco AT, Israel DA, Washington MK, et al. Activation of beta-catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(30):10646-10651.
- Franco AT, Johnston E, Krishna U, et al. Regulation of gastric carcinogenesis by *Helicobacter pylori* virulence factors. *Cancer Res*. 2008;68(2):379-387.
- Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S, et al. Transgenic expression of *Helico-*

- bacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(3):1003-1008.
17. van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, et al. Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1998;115(1):58-66.
 18. Yamaoka Y, Kikuchi S, el-Zimaity HM, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology*. 2002;123(2):414-424.
 19. Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, Kim JG, Kashima K, Graham DY. Relationship between *Helicobacter pylori* iceA, cagA, and vacA status and clinical outcome: studies in four different countries. *Journal of clinical microbiology*. 1999;37(7):2274-2279.
 20. Yamaoka Y, Kodama T, Kashima K, Graham DY, Sepulveda AR. Variants of the 3' region of the cagA gene in *Helicobacter pylori* isolates from patients with different H. pylori-associated diseases. *Journal of clinical microbiology*. 1998;36(8):2258-2263.
 21. Yamaoka Y, Osato MS, Sepulveda AR, et al. Molecular epidemiology of *Helicobacter pylori*: separation of H. pylori from East Asian and non-Asian countries. *Epidemiology and infection*. 2000;124(1):91-96.
 22. Yamaoka Y, Saruuljavkhlan B, Alfaray RI, Linz B. Pathogenomics of *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2023;444:117-155.
 23. Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell host & microbe*. 2014;15(3):306-316.
 24. Argent RH, Kidd M, Owen RJ, Thomas RJ, Limb MC, Atherton JC. Determinants and consequences of different levels of CagA phosphorylation for clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2004;127(2):514-523.
 25. Tserentogtokh T, Gantuya B, Subsomwong P, et al. Western-Type *Helicobacter pylori* CagA are the Most Frequent Type in Mongolian Patients. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5).

Global prevalence and diversity of the oncogenic *cagA* gene of *Helicobacter pylori*

Saruuljavkhlan B^{1,2}, Namsrai R³, Gantuya B^{1,2}, Oyuntsetseg Kh¹, Yoshio Yamaoka³

¹Endoscopy Unit, Mongolia-Japan Hospital, MNUMS

²Department of Gastroenterology and Hepatology, School of Medicine, MNUMS

³Department of Environmental and Preventive Medicine, Oita University Faculty of Medicine, Japan
E-mail: saruuljavkhlan.b@mnum.s.edu.mn, Tel: +976-94995553

Keywords: Oncoprotein, virulence, gastric cancer, genetic admixture.

Background: CagA (cytotoxin-associated gene A protein) is an oncoprotein produced by *Helicobacter pylori*, a bacterium implicated in gastric carcinogenesis. CagA has been identified in all *H. pylori* strains isolated from patients with gastric cancer. To date, comparative studies investigating the genetic diversity of the *cagA* gene at the international level remain limited, and its pathogenic mechanisms have not yet been fully elucidated. **Aim:** To characterize the global and regional diversity of the *cagA* gene in *H. pylori*, and to evaluate the relationship of its prevalence and genotypic variants with gastric cancer. **Materials and Methods:** This molecular epidemiological study analyzed 9,276 *H. pylori* genomes from human hosts across 93 countries that were publicly available in international databases as of November 2024, together with 300 newly generated whole-genome sequences of *H. pylori* isolates from the Mongolian population that had not previously been deposited in public databases. To determine the genetic diversity of this oncogene, comprehensive genome bioinformatics analyses were performed, including genomic, phylogenetic, genotypic, and in silico protein analyses. **Results:** After quality control, 7,150 *H. pylori* genomes were included in the final analysis. Overall, 80.9% (n=5,783) of *H. pylori* strains were found to harbor the *cagA* gene, with the highest prevalence observed in Asia and the lowest in Europe. Maximum-likelihood phylogenetic analysis revealed substantial genotypic diversity of *cagA* and marked geographic variation in its distribution. Specifically, five distinct CagA protein types were identified, two of which represented previously undescribed novel types. The distribution of CagA types was found to correlate more strongly with the incidence of gastric cancer than the mere presence of *cagA*-positive *H. pylori*. **Conclusion:** The majority of *H. pylori* strains in human populations worldwide harbor the CagA oncoprotein, with an overall prevalence of approximately 81%. Differences among CagA types may contribute to regional variation in gastric cancer risk. The diversification and evolutionary changes of the *cagA* gene may reflect recent processes of genetic admixture, which in turn shape its geographic and ethnic distribution as well as its pathogenic potential.