# Элэгний эст өмөнгийн эдэд *p53, β-catenin*-ны илэрлийг хавдрын зарим эрсдэлт хүчин зүйлстэй харьцуулсан судалгаа

*О.Сарандэлгэр[1,2], Э.Баярмаа[1], Д.Эрдэнэцогт[1,3]*

*[1]АШУҮИС, Био-АС, Эмгэг судлал Шүүх эмнэлгийн тэнхим*
*[2]Эмгэг судлалын үндэсний төв,*
*[3]Японы Эрүүл мэнд Нийгмийн хамгаалалтын Олон улсын их сургууль, Эмгэг судлалын тэнхим*
*Цахим шуудан: Sarandelger0109@gmail.com, Утас: 99009253*

**Түлхүүр үг:**

Вирусийн шалтгаант хепатит
Хавдар дарангуйлагч ген
Архины шалтгаант элэгний эст өмөн
Дохио дамжих зам

**Товч утга:**

**Үндэслэл:** 2021 оны байдлаар Монгол улсын хүн амын нас баралтын шалтгааны хоёрдугаарт хорт хавдар орж байгаа бөгөөд элэгний хавдар тэргүүлэх байранд байна. Манай улсын эмгэг судлалын практикт дарханхистохимийн оношилгоо нэвтрээд багагүй хугацаа өнгөрч байгаа хэдий ч элэгний эст өмөн (ЭЭӨ)-ийн үед илрэх зарим эмгэг уургуудыг (P53, β-catenin) ЭЭӨ-ийн шалтгаан хүчин зүйлтэй холбон тайлбарласан судалгаа одоогоор хараахан хийгдээгүй байна. **Зорилго:** Элэгний эст өмөнгийн үед элгэнд илрэх Wnt/β-catenin, p53-ийн идэвхжилийг зарим нийтлэг эрсдэлт хүчин зүйлстэй холбон судлах. **Арга, аргачлал:** Судалгааг 2018-2020 онуудад ХСҮТ-ийн мэс заслын тасагт "Элэгний эст өмөн"-ийн улмаас тайрагдсан элэгний эдийн (n=90) лааны тосон цутгамаг ашиглан хийж гүйцэтгэв. **Үр дүн:** ЭЭӨ–ийн эдэд илрэх *β-catenin*-эмгэг уургийн эерэг будалтын эрчим нь вирусийн хүчин зүйлийн нөлөөлөлтэй ЭЭӨ-ийн үед согтууруулах ундааны хэрэглээний хамааралт бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий өндөр үзүүлэлттэй байв (P<0.001). Харин согтууруулах ундааны хэрэглээний хамааралт бүлэгт P53-эмгэг уургийн эерэг будалтын эрчим нь вирусийн хүчин зүйлийн нөлөөлөлтэй ЭЭӨ-ийн бүлэгтэй харьцуулахад мөн статистик ач холбогдол бүхий өндөр (P<0.001) үзүүлэлттэй байгааг тогтоолоо. **Дүгнэлт:** Элэгний вирусийн (HBV, HCV) хүчин зүйлийн нөлөөллөөр ЭЭӨ-үүсэхэд Wnt/β-catenin, харин согтууруулах ундааны хэрэглээний хамааралт үед *P53*-эмгэг уургийн нөлөөлөл өндөр байна.

**Үндэслэл:** Монгол улсын хүн амын нас баралтын шалтгааны хоёрдугаарт хорт хавдар орж байгаа бөгөөд элэгний хавдар тэргүүлэх байранд байна. Жил ирэх тутам нас баралтын тоо нэмэгдэж байгааг 2020 оны тохиодлыг тоог 2009 оныхтой харьцуулахад 143 тохиолдлоор нэмэгдсэн байгаа нь харагдаж байна.[1] ЭЭӨ элэгний нийт хорт хавдрын 90%-ийг эзэлж байна. Элэгний эст өмөнгийн 85% нь элэгний хатуурлын суурин дээр үүсдэг.[2,3] Г.Үнэнбат, Xiaohua Chen (2019) зэрэг судлаач нарын үр дүнгээс харахад манай улсад элэгний анхдагч хорт хавдар үүсэх гол шалтгаан нь HBV, HCV түүнчлэн согтууруулах ундаа хэтрүүлэн хэрэглэхээс үүдэлтэй гэдэг нь судалгаагаар тогтоогдсон.[4,5,6] Вирусийн шалтгаант хепатитын үед ихэвчлэн MAPK, p53, Wnt/β-catenin, TGFβ болон Jak-STAT замууд, хавдар дарангуйлагч генийн идэвхжил нэмэгддэг гэж үздэг[7] Элэгний эст өмөнгийн 8-34% нь β-catenin-ны мутациудаар үүссэн байх ба эдгээр нь WNT\FZD-ийн дохио дамжилтын эмгэгээр үүсэх хамгийн түгээмэл генетикийн өөрчлөлт юм.[8-11] ЭЭӨ батлагдсан тохиолдлуудын 15-30% нь согтууруулах ундааны хэт их хэрэглээтэй гэсэн асуумжтай байдаг.[12-14]

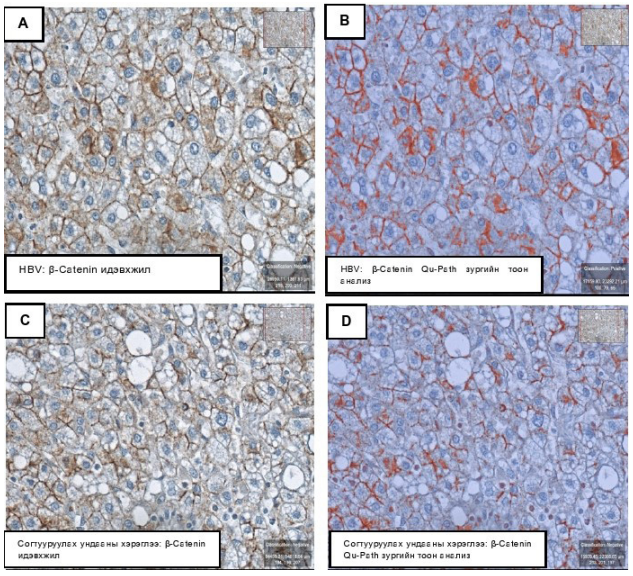
Согтууруулах ундааны хэрэглээ ихтэй хүмүүст элэгний өөрийн хепатоцит эс болон фибробласт эсүүдэд апоптоз явагдаж эхэлснээр хавдар дарангуйлагч p53 идэвхжиж ЭЭӨ үүсэх нөхцөл бүрддэг болохыг судлаачид тэмдэглэсэн байдаг.[15,16] Элэгний В, С вирусийн халдвар, архины хэрэглээ нь элэгний эст өмөн (ЭЭӨ) үүсэхэд нөлөөлж буй хүчин зүйл болж байгаа ч эдэд илэрч буй p53, β-catenin-ний илрэлээр эмгэг жамын механизмыг тайлбарласан судалгаа өнөө хүртэл хийгдээгүй байгаа нь бидний судалгааны үндэслэл болсон.

**Зорилго:** Элэгний эст өмөнгийн үед элгэнд илрэх Wnt/β-catenin, p53-ийн идэвхжилийг зарим нийтлэг эрсдэлт хүчин зүйлстэй холбон судлах.

**Арга, аргачлал:** 2018-2020 онд ХСҮТ-д элэгний хавдрын улмаас мэс засал хийлгэж эмгэг судлалын шинжилгээгээр элэгний эст өмөн оношлогдсон (n=90) тохиолдлын архивд хадгалагдсан эдийн лааны тосон цутгамаг, хөтлөх бүртгэлийн мэдээлэл зэргийг ретроспектив судалгааны загвараар хийж гүйцэтгэв. ЭЭӨ оношлогдсон тохиолдлуудад дарханхистохимийн аргаар β-catenin, P53 идэвхжилийг тодорхойлж, QuPath qantitative Image Analysis программаар үнэлэн үр дүнг тооцоолов. Уг судалгааг явуулах ёс зүйн зөвшөөрлийг судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооноос авсан болно. (протокол №2022/Д-04)

**Үр дүн:**

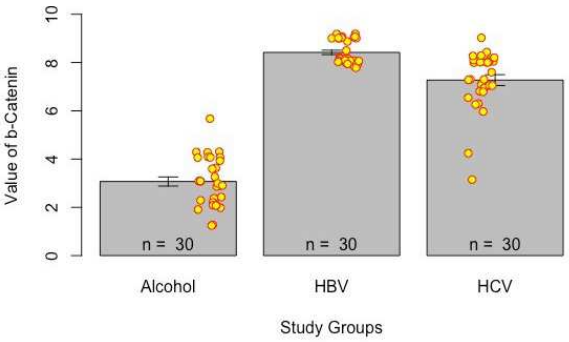
*Элэгний эст өмөнгийн үед элгэн дэх β-catenin–ийн идэвхжилийг тодорхойлсон үр дүн:* ЭЭӨ–ийн эдэд илрэх β-catenin-эмгэг уургийн эерэг будалтын эрчим нь вирусийн хүчин зүйлийн нөлөөлөлтэй ЭЭӨ-ийн үед согтууруулах ундааны хэрэглээний хамааралт бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий өндөр үзүүлэлттэй байв. (Зураг 1)



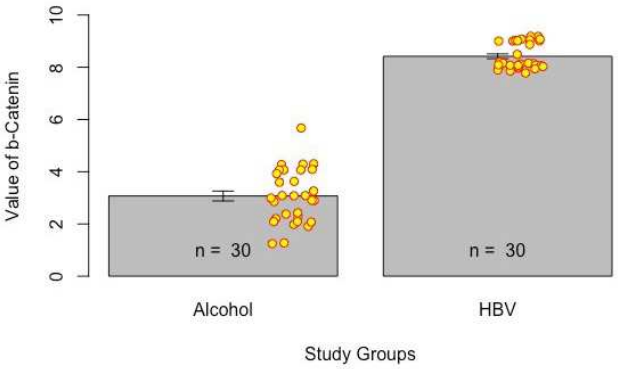

**Зураг 1. HBV болон согтууруулах ундааны хэрэглээтэй бүлгийн β-catenin-ны идэвхжил үнэлсэн байдал**

A. β-catenin-ны идэвхжил гэрлийн микроскопт харагдах байдал B. Qu-Path зургийн тоон анализ хийх программаар үнэлсэн байдал C. β-catenin-ны идэвхжил гэрлийн микроскопт харагдах байдал D. Qu-Path зургийн тоон анализ хийх программаар үнэлсэн байдал

Бүлэг хоорондын хамаарлыг тоон анализын аргыг ашиглаж β-catenin-ны эерэг будалтын эрчмийг судалгааны бүлгүүдтэй харьцуулахад HBV-8.42, HCV-7.27, согтууруулах ундааны бүлэг-3.07 дундаж утгуудтай тэнцүү байв. Вирусийн шалтгаант ЭЭӨ-ийн β-catenin эрчим согтууруулах ундааны хэрэглээтэй бүлэгтэй харьцуулахад өндөр байгаа нь тус тус тодорхойлогдлоо. (Зураг 2, 3)



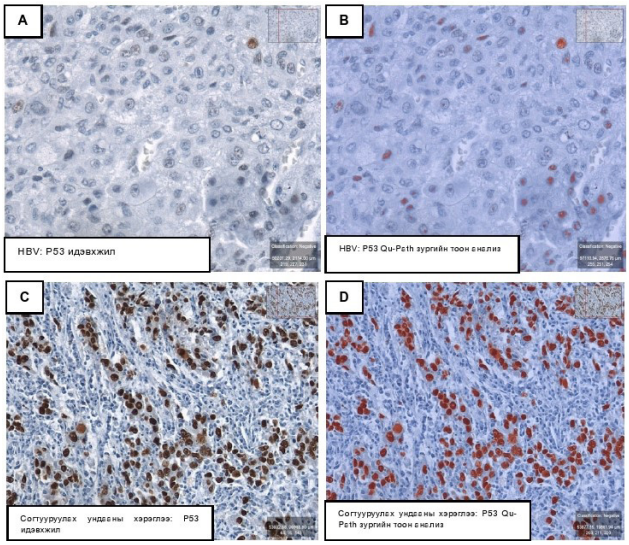

**Зураг 2. β-catenin-ны эерэг будалтын эрчмийг судалгааны бүлгүүдтэй харьцуулсан байдал**




**Зураг 3. HBV болон согтууруулах ундааны хэрэглээтэй бүлгүүдийн β-catenin-ны идэвхжилийг харьцуулсан байдал (P<0.001)**

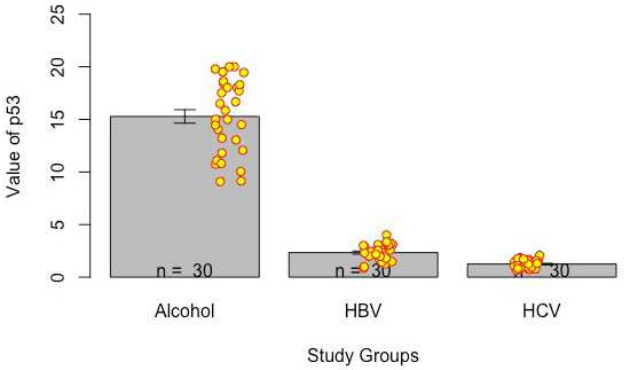
Харин бидний судалгаанд HBV болон согтууруулах ундааны хэрэглээтэй бүлэг хооронд 95%-ийн интервалтай статистик ач холбогдол бүхий зөрүү тод ажиглагдсан.

*Элэгний эст өмөнгийн үед элгэн дэх p53–ийн идэвхжилийг тодорхойлсон үр дүн:* Согтууруулах ундааны хэрэглээний хамааралт бүлэгт P53-эмгэг уургийн эерэг будалтын эрчим нь вирусийн хүчин зүйлийн нөлөөлөлтэй ЭЭӨ-ийн бүлэгтэй харьцуулахад мөн статистик ач холбогдол бүхий өндөр (P<0.001) үзүүлэлттэй байв. (Зураг 4)




**Зураг 4. HBV болон соггуурууллах үндааны хэрэглээтэй бүлгийн P53-ын идэвхжил үнэлсэн байдал**

A. P53-ын идэвхжил гэрлийн микроскопт харагдах байдал B. Qu-Path зургийн тоон анализ хийх программаар үнэлсэн байдал C. P53-ын идэвхжил гэрлийн микроскопт харагдах байдал D. Qu-Path зургийн тоон анализ хийх программаар үнэлсэн байдал




**Зураг 5. P53-ын эерэг будалтын эрчмийг судалгааны бүлгүүдтэй харьцуулсан байдал**

**Хэлцэмж:** Японы судлаач Yoshihiro Edamoto, Akira Hara (2003) нарын судалгаанд элэгний эст өмөнтэй тохиолдлуудын 13-15%-д p53 генийн мутаци илэрснийг дурьдсан байна.[17] Харин бидний судалгаанд соггуурууллах үндааны бүлэгт p53 гений илүү өндөр идэвхжилтэй байсан нь дээрх судлаачдын үр дүнгээс бага зэрэг зөрүүтэй байна. Чиу-гын болон нарын судалгаанд бүх элэгний эст өмөнтэй нийт 34 тохиолдлын 21 буюу 61.8%-д нь β-catenin уураг нь цитоплазм болон бөөмд илэрсэн байна. Харин бидний судалгаанд вирусийн шалтгаант элэгний эст өмөнд β-catenin эерэг будалтын эрчим нь зонхилон тохиолдож байгаа нь Yosuke Hirotsu нарын судлаачдын судалгааны үр дүнтэй дүйж байна.[18] Харин Япон улсад хийсэн судалгаанд элэгний эст өмөнтэй тохиолдлуудын ихэнх нь aflatoxin B1-н шалтгаант байсан бөгөөд P53 идэвхжил дийлэнх (50%-аас дээш) тохиолдолд тодорхойлогдсон.[18] Харин бидний судалгаанд соггуурууллах үндааны бүлэгт p53 өндөр идэвхжилтэй байсан нь дээрх судлаачдын үр дүнтэй дүйж байна.

**Дүгнэлт:** Элэгний вирусийн (HBV, HCV) хүчин зүйлийн нөлөөллөөр ЭЭӨ-үүсэхэд Wnt/β-catenin, харин соггуурууллах үндааны хэрэглээний хамааралт үед P53-эмгэг уургийн нөлөөлөл өндөр байна.

**Ном зүй:**


1. *Эрүүл мэндийн үзүүлэлт 2020:174.*
2. *O.Asafo-Agyei K, Samant H: Hepatocellular carcinoma. 2021.08.08.*
3. *Ioannou GN SM, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP: Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007, 8:938-45, 45.e1-4.*
4. *Үнэнбат[1] Г, ЖСХ, ЖЧ, АЕ, Мөнхдэлгэр[1] Б, Б-ОБ, ПБ, ЗУ, Энхзаяа[1] Б, БӨ, ДД, ДА, Минди Н.Гуен[5], Саммер Хан [6,7,8], Батмөнх Мөнхбат[9]: Өндөр эрсдэлтэй хүн амын дундах "в", "с" ба "d" вирусийн шалтгаант хепатит ба элэгний эсийн өмөн үүсэх эрсдэлт хүчин зүйлүүд: монгол улсад хийгдсэн тохиолдол хяналтын судалгаа. Хавдар судлал" сэтгүүлийн эрдэм шинжилгээний дугаар, 2019.*
5. *Jazag A PN, Chinburen J.: Status quo of chronic liver diseases, including Hepatocellular carcinoma in Mongolia. Korean J intern Med 2012:121-7.*
6. *Xiaohua Chen[1], *, OO, [3],*, PL, *, RG, Menashe, Elazar[1] VDW, Benjamin Fram1, Zhang Boa[5], Hongjie Dai[5], Bekhbold, Dashtseren [2, 7], Dahgwahdorj Yagaanbuyant [2,6,7], Zulkhuu Genden [2,6], Naranbaatar, Dashdorj[6] AB, Naranjargal Dashdorj[2,6], and Jeffrey S. Glenn[1,8,9],+: A novel quantitative microarray antibody capture (Q-MAC) assay identifies an extremely high HDV prevalence amongst HBV infected Mongolians. Hepatology 2018.*
7. *Asahiro Morishita KF, [1] Hisakazu Iwama,[2] Taiga Chiyo,[1] Shintaro Fujihara,[1] Kyoko Oura,[1], Tomoko Tadokoro SM, [1] Takako Nomura,1 Joji Tani,1 Hirohito Yoneyama,1, Kiyoyuki Kobayashi HK, [1] Yu Guan,[3] X Akira Nishiyama,[3] Keiichi Okano,[4], Yasuyuki Suzuki TH, [5] Kunitada Shimotohno,[6] and Tsutomu Masaki[1]: Role of microRNA-210-3p in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2020.*
8. *Giles RH vEJ CH: Caught up in aWnt storm: Wnt signaling in cancer. Biochim Biophys Acta, 1653:1-24. 2003*
9. *Weeraratna AT JY, Hostetter G et al Wnt5a signaling directly affects cell motility and invasion of metastatic melanoma. Cancer Cell, (3):279–288. 2002*
10. *Giles RH vEJ, Clevers H: Caught up in aWnt storm: Wnt signaling in cancer. Biochim Biophys Acta, 1653(1):1–24. 2003*
11. *Morimitsu Y CC, Kojiro M et al: Nodules of less-differentiated tumor within or adjacent to hepatocellular carcinoma: relative expression of transforming growth factor-a and its receptor in the different areas of tumor. Hum Pathol 1995, 26:116-1132.*
12. *Matsushita H TA: Alcohol and hepatocellular carcinoma. BMJ Open Gastro 2019.*
13. *Testino G LS, Borro P: Alcohol and hepatocellular carcinoma: a review and a point of view. World J Gastroenterol 2014.*
14. *Hlady RA TR, Puszyk W, et al: Epigenetic signatures of alcohol abuse and hepatitis infection during human hepatocarcinogenesis. Oncotarget 2014.*
15. *Enakshi Sivasudhan 1, Neil Blake 2, ZL, 3, Jia Meng 1,3 and Rong Rong 1,3,*: Modulating the Hallmarks of Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive ReviewModulating the Hallmarks of Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive Review. MDPI, cells 2022.*
16. *ECAtD, Carcinoma H: Epigenetic Changes Affecting the Development of Hepatocellular Carcinoma. MDPI, cancer 2021*
17. *Yoshihiro EDAMOTO1 AH, Wojciech BIERNAT1, Luigi TERRACCIANO2, Gieri CATHOMAS3, Hans-Martin RIEHLE4, Masanori MATSUDA5, Hideki FUJII5, Jean-Yves: Alterations of RB1, p53 and Wnt pathways in hepatocellular carcinomas associated with hepatitis C, hepatitis B and alcoholic liver cirrhosis. 2003*
18. *TK, TG, Yosuke Hirotsu 3, MMa, Masao Omata 3: Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review. MDPI, molecular sciences 2019*

# A study comparing P53 and β-CATENIN exposure to liver cancer cells with cancer risk factors

*Sarandelger O[1.2], Bayarmaa E[1], Erdenetsogt D[1.3]*

*[1]Department of Pathology and Forensic medicine, School of Biomedicine, MNUMS*
*[2]National Center of Pathology*
*[3]Department of Pathology, Narita campus, International University of Health and Welfare*
*E-mail: Sarandelger0109@gmail.com, Tel: 99009253*

**Background:** Cancer is the second leading cause of death in Mongolia, and liver cancer is the leading cause of death. The immunohistochemical diagnosis has been introduced in Mongolian pathology for enough time but no studies have been performed to explain some of the pathogens (P53, β-catenin) found in hepatocellular carcinoma in connection with hepatocellular carcinoma.
**Aim:** Explain the activity of Wnt/β-catenin and p53 in the liver in hepatocellular carcinoma in connection with some common risk factors.
**Materials and Methods:** The study was conducted in 2018-2020 in the surgery department of the National Center for Cancer using a retrospective study of liver tissue (n=90) incisions made due to "HCC", as well as patient history and archival materials.
**Results:** The positive staining intensity of β-catenin-pathogenic protein in hepatocellular carcinoma was statistically higher than that of the alcohol-dependent group in hepatocellular carcinoma influenced by viral factors (P<0.001). However, the positive staining intensity of P53-pathogenic protein in the alcohol-dependent group was also found to be statistically higher (P<0.001) than in the hepatocellular carcinoma group affected by viral factors.
**Conclusion:** Wnt/β-catenin is relatively high in hepatocellular carcinoma due to hepatic virus (HBV, HCV) factors, while the effect of P53-pathogenic protein is high in alcohol dependence.

**Keywords:** virus hepatitis, tumor suppressor gene, alcoholic HCC, signaling pathway