УАБӨ-ний эрсдэлд *ADRB2* генийн rs1042719, rs1042720 полиморфизм ба тамхидалт нөлөөлөх нь

Б.Сарнай[1], Г.Чимэдлхамсүрэн[1], Ж.Жамбалдорж[1], Т.Сувд[2], Б.Баярлах[1], Д.Ичинноров[3], Ж.Сарантуяа[1,2]

[1]АШУҮИС, Био-АС, Молекул биологи-Удамзүйн тэнхим
[2]АШУҮИС, Био-Анагаахын хүрээлэн
[3]АШУҮИС, АУС, Уушги, харшил судлалын тэнхим
Цахим хаяг: Sarnaibtt@gmail.com, Утас: 94362152

Түлхүүр үг:

Уушгины архаг бөглөрөлт өвчин
ADRB2
Полиморфизм
Полимеразын гинжин урвал
Тамхидалт

Товч утга:

Үндэслэл: Уушгины архаг бөглөрөлт өвчин (УАБӨ) үүсэхэд нөлөөлдөг гадаад орчны болон удмын олон эрсдэлт хүчин зүйлс байдаг. УАБӨ үүсэхэд нөлөөлөх эрсдэлт хүчин зүйлс, эрт илрүүлэг, урьдчилан сэргийлэх арга замуудыг үргэлжлүүлэн судлах шаардлагтай байгаа билээ. **Зорилго:** *ADRB2* генийн rs11168070, rs11959427, rs1042719, rs1042720 полиморфизмуудыг тохиолдол ба хяналтын бүлэгт харьцуулан УАБӨ-тэй холбон судлахаар болсон. **Арга, аргачлал:** Генотипүүдийг аллель өвөрмөц полимеразын гинжин урвалын аргаар тодорхойлсон. **Үр дүн:** Тамхидалт хамааралт хүчин зүйлийг харьцуулсан үр дүнгээр тамхичид (OR=1.68; 95% CI, 1.08–2.64, p=0.02), өдөрт 20-иос дээш тамхи татдаг хүмүүс (OR=2.9; 95% CI, 1.73–4.88, p<0.001) УАБӨ-өөр өвчлөх эрсдэл харьцангуй өндөр байлаа. rs1042719 (OR=1.58, 95% CI, 1.06–2.34, p=0.023) ба rs1042720 (OR=1.94, 95% CI, 1.21–3.12, p=0.006) полиморфизмын гетерозигот генотип нь УАБӨ-ий эрсдэлд нөлөөтэй нь тодорхойлогдсон. **Дүгнэлт:** *ADRB2* генийн rs1042719, rs1042720 полиморфизмууд УАБӨ-д нөлөөлөх хүчин зүйл байж болох юм.

Үндэслэл: Уушгины архаг бөглөрөлт өвчин (УАБӨ) нь үрэвслийн улмаас гуурсан хоолойд эргэшгүй буюу бүрэн бус хэсэгчлэн эргэх онцлогтой бүтцийн өөрчлөлт үүсч агаарын урсгал буурснаас уушгины агааржуулалт ба хийн солилцоо давшингуйгаар хямарч, эмнэлзүйд амьсгалын дутагдал ба уушги, зүрхний архаг дутагдлын хам шинжээр илэрдэг архаг даамжрах явцтай өвчин юм.[1] УАБӨ үүсэхэд олон хүчин зүйлс нөлөөлдөгийг судлаачид тогтоожээ. Үүнд хүрээлэн буй орчны агаарын бохирдол, тамхидалт, мэргэжлийн хортой нөхцөл, нийгэм эдийн засгийн хүчин зүйлс, амьсгалын замын халдварт өвчнөөр өвчилсөн давтамж, уушгины дутуу хөгжил болон генетикийн хүчин зүйлүүд багтдагийг тогтоожээ.

2020 оны байдлаар УАБӨ дэлхийн хүн амын нас баралтын шалтгаанаар гуравдугаар байранд орж байна. 2012 оны судалгаагаар дэлхий дахинд нийт нас баралтын 5% буюу 3 сая гаруй хүн УАБӨ-ий улмаас нас барсан байна.[2] ДЭМБ-ийн мэдээгээр 2016 онд дэлхий нийтэд УАБӨ-ний 251 сая тохиолдол бүртгэгдсэн ба тэдгээрийн 90% нь буурай болон хөгжиж буй орнуудад тохиолдож байгааг онцолжээ.[2] Цаашид дэлхий даяар УАБӨ-ий тохиолдол өсөх хандлагатай байгаа ба УАБӨ-д нөлөөлөх генетик хүчин зүйлсийг тодорхойлсноор эрт илрүүлэх, урьдчилан сэргийлэх боломжууд бий болох боломжтой юм. *ADRB2* ген нь 5 дугаар хромосомын урт мөрөнд (5q31-32) байрлах интронгүй, 2042 нуклеотидын урттай ген бөгөөд β_2-адренорецепторийн уургийг кодолдог[8]. Уг рецептор нь гуурсан хоолойн гөлгөр булчин болон цулцангийн эндотелийн гадаргуу, үтрээ, бага тархи болон хялгасан судасны эсэд нийлэгждэг байна.[6,7]

Одоогоор тус генийн 80 гаруй нэг нуклеотидын полиморфизмыг эрдэмтэд тогтоогоод байна. Эдгээрээс тус генийн кодлогч хэсэгт байрласан полиморфизмуудыг УАБӨ ба гуурсан хоолойн багтраатай холбон судалсан олон тооны судалгааны ажлууд хийгджээ. C Reberdosa (2011) нар тус генийн rs1042713 полиморфизм уушгины агааржилтын үйл ажиллагаатай холбоотой байгааг тогтоожээ.[9] Мөн rs1042713, rs1042714 полиморфизмууд нь УАБӨ-д эрсдэлд нөлөөтэй байгаа нь олон тооны судалгааны

үр дүнгээр тогтоогдсон байдаг.[10] Харин уг генийн промотор хэсэгт байрлах rs11168070, rs11959427, rs1042719, rs1042720 полиморфизмуудыг УАБӨ, уушгины агааржилтын үйл ажиллагаатай холбон судалсан судалгаа, мэдээлэл хомс байдаг. Тиймээс бид *ADRB2* генийн rs11168070, rs11959427, rs1042719, rs1042720 полиморфизмуудыг УАБӨ-тэй холбон судлахаар болсон.

Зорилго: *ADRB2* генийн rs11168070, rs11959427, rs1042719, rs1042720 полиморфизмууд ба тамхидалтын үзүүлэлтийг УАБӨ-тэй холбон судлах

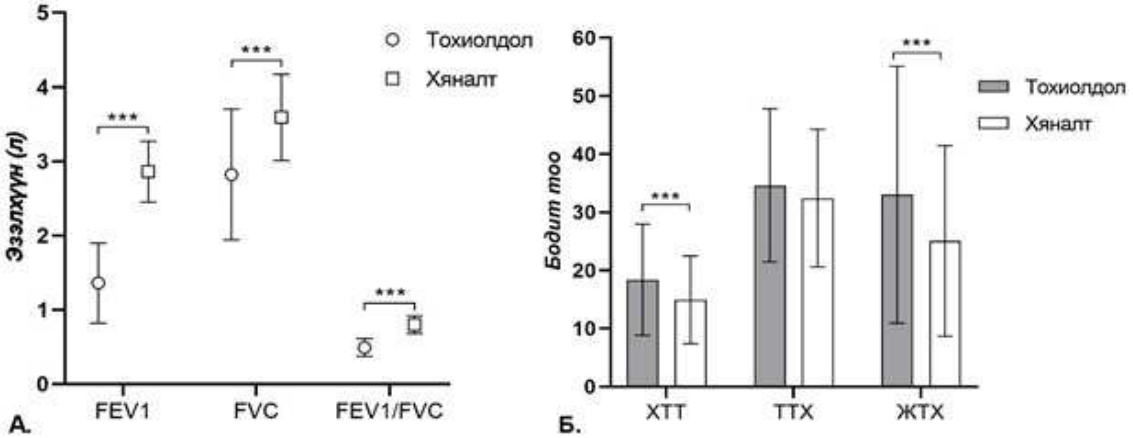
Арга, аргачлал: Энэхүү судалгааг АШУҮИС-ийн ШУТДС-ийн санхүүжилттэй No.1/18 төсөл, БШУЯ-ны Шинжлэх Ухаан Технологийн Сангийн 2020/48 төслийн хүрээнд АШУҮИС-ийн Молекул биологи-Удамзүйн тэнхимийн лабораторийг түшиглэн хийж гүйцэтгэсэн. Судалгааг тохиолдол/хяналтын судалгааны загвараар хийсэн бөгөөд судалгаанд тохиолдлын бүлэгт УАБӨ-тэй буюу 181 хүн, хяналтын бүлэгт 292 хүнийг хамруулсан. Дээр дурьдсан төслийн хүрээнд түүвэрт олон генийн полиморфизм, вариац тодорхойлон судалж байгаагаас энэ удаагийн судалгаанд *ADRB2* генийн rs11168070, rs11959427, rs1042719, rs1042720 полиморфизмыг сонгон судаллаа. Судалгаанд оролцогчдоос CDQ асуумжаар ерөнхий мэдээллийг цуглуулсан. Цуснаас Чорос онош ХХК-ний геномын ДНХ ялгах цомог ашиглан ДНХ-ийг ялган авсан. Генийн полиморфизмыг аллель өвөрмөц полимеразын гинжин урвалын аргаар тодорхойлсон. (Хүснэгт №1)

Хүснэгт 1. Судалгаанд ашигласан праймерын дараалал

Полиморфизм		Праймерын дараалал	Урт
rs11168070	F	5`- GAGCTGGGAGGGTGTGTCTCAG -3`	262 х.н
	R-G	5`- GAGGGCTAAAGCTGGAGGTGGTTTC-3`	
	R-C	5`- GAGGGCTAAAGCTGGAGGTGGTTTG-3`	
rs11959427	F	5`- GAGCTGGGAGGGTGTGTCTCAG-3`	361 х.н
	R-C	5`- TCCTCTCGCTCTCCTTCTCCGGG-3`	
	R-T	5`- TCCTCTCGCCCTCCTTCTCCGGA-3`	
rs1042719	F-G	5`- CAGGTCTTCTTTGAAGGCCTATTGG-3`	344 х.н
	F-C	5`- CAGGTCTTCTTTGAAGGCCTATTGC-3`	
	R	5`- GAA GGA TGC CCT TCC TTC TGC-3`	
rs1042720	F-G	5`- GTAGTACAAATGACTCACTGATG -3`	242 х.н
	F-A	5`- GTAGTACAAATGACTCACTGATA -3`	
	R	5`- CAAAGAGGAACTGAACTGTAC-3`	

Гель электрофорезд сорьцыг гүйлгэж үр дүнг баталгаажуулсан. Үр дүнгийн тоон үзүүлэлтийн статистик боловсруулалтад Microsoft Excel 2010, STATA-13 болон SNPalyze 9.0 программыг ашигласан.

Үр дүн: Судалгаанд нийт 473 хүн хамрагдсанаас тохиолдол болон хяналтын бүлгүүдийн дундаж нас (63.57±9.66 ба 63.23±9.33, p=0.702), хүйсийн харьцаа (p=0.205), биеийн жингийн индекс (25.3±2.41 ба 25.48±2.36, p=0.426), боловсролын байдал, ажлын байрны нөхцөл ойролцоо (p>0.05) байсан. Харин тамхичдын тоо (80.7% ба 71.2% p=0.022), тамхидалтын үзүүлэлтүүд, уушгины амьсгалын үзүүлэлтүүд ялгаатай байв. Тохиолдол ба хяналтын бүлгүүдийн хооронд тамхидалт, спирограммын үзүүлэлтийг харьцуулсан дүнг зураг 1-т үзүүлэв.



Зураг 1. Тамхидалт ба уушгины агааржилтын үзүүлэлтийг бүлгүүдэд харьцуулсан дүн

Тайлбар: А. Уушгины агааржилтын үзүүлэлтийг тохиолдол ба хяналтын бүлэгт харьцуулав. Б. Тамхидалтын үзүүлэлтийг тохиолдол ба хяналтын бүлэгт харьцуулав. Р утгыг стьюдентийн Т тест болон Манн-Увитнэй Ю тестээр тооцоолсон. ***p<0.001. Товчлол: ХТТ, хоногт татах тамхи (тоогоор); ТТХ, тамхи татсан хугацаа (жилээр), ЖТХ, жилд татсан тамхи хайрцагаар;

Нэг хүчин зүйлийн дүн шинжилгээгээр тамхичид УАБӨ-өөр өвчлөх эрсдэл 1.68 дахин их (95% CI, 1.08–2.64, p=0.02), хоногт 20-иос дээш тамхи татдаг хүмүүст 2.9 дахин их (95% CI, 1.73-4.88, p<0.001) байна.

ADRB2 генийн rs11168070, rs11959427, rs1042719, rs1042720 полиморфизмуудын аллель, генотипийн давтамжийг бүлгүүдэд харьцуулсан үр дүнг хүснэгт 2-т харуулав. rs1042719 полиморфизмын G/C гетерозигот генотип (OR=1.58, 95% CI, 1.06–2.34, p=0.023), rs1042720 полиморфизмын G/A гетерозигот генотип (OR=1.94, 95% CI, 1.21–3.12, p=0.006) УАБӨ-д эрсдэлт нөлөөтэй тодорхойлогдсон. Өөрөөр хэлбэл rs1042719 ба rs1042720 полимофизмууд нь УАБӨ-д өртөмхий байдал үүсэхэд нөлөөлөх генетик эрсдэл хүчин зүйл байж болохыг харуулж байна.

Хүснэгт 2. Бүлгүүдэд *ADRB2* генийн полиморфизмын аллель, генотипийн давтамжийг харьцуулсан дүн (тохиолдол/хяналтын бүлэгт)

refSNP ID	Аллель / Генотип	Тохиолдлын бүлэг n=181	Хяналтын бүлэг n=292	OR	95%ИИ	P утга
rs1042719	G	236	411	1.0	-	-
	C	126	173	1.27	0.96-1.65	0.096
rs1042719	G/G	55	119	1.0	-	-
	G/C	**126**	**173**	**1.58**	**1.06-2.34**	**0.023**
	C/C	0	0	-	-	-
rs1042720	G	199	299	1.16	0.89-1.51	0.259
	A	163	285	1.0	-	-
rs1042720	G/G	55	95	1.38	0.83-2.29	0.217
	G/A	**89**	**109**	**1.94**	**1.21-3.12**	**0.006**
	A/A	37	88	1.0	-	-
rs11168070	C	278	457	1.0	-	-
	G	84	127	1.08	0.79-1.49	0.601
rs11168070	C/C	106	188	1.0	-	-
	C/G	66	81	1.45	0.97-2.16	0.073
	G/G	9	23	0.69	0.31-1.55	0.375
rs11959427	T	252	430	1.0	-	-
	C	110	154	1.22	0.91-1.63	0.181
rs11959427	T/T	96	166	1.0	-	-
	T/C	60	98	1.06	0.70-1.59	0.784
	C/C	25	28	1.54	0.85-2.79	0.152

Тэмдэглэл: *Тоон хувьсагчууд бодит тоо болон давтамжаар илэрхийлэгдсэн. P утгыг Хи квадрат тестээр тооцоолсон. Харьцангуй харьцаа ба 95%-ийн итгэх интервалыг логистик регрессийн шинжилгээгээр тооцоолов.*

Товчлол: *OR, Харьцангуй харьцаа; CI, Итгэх интервал*

Хэлцэмж: Одоогоор *ADRB2* генийн 80 гаруй нэг нуклеотидын полиморфизм тогтоогдоод байна. Эсийн өсгөвөрт хийсэн Stuart Green нарын (1994) судалгаанд rs1042713 полиморфизм нь агонистоор өдөөгдсөн генийн идэвхжлийн бууралтад нөлөөлдөг болохыг тогтоогдсон байна.[1] Jin-Xiu Li (2018) нарын судалгаагаар *ADRB2* генийн 5` хяналтын дараалалд байрлах rs12654778 полиморфизм нь генийн идэвхжилд нөлөөлдөг ба УАБӨ-тэй хүмүүст хяналттай харьцуулахад *ADRB2* генийн идэвхжил буурсан байгааг тогтоожээ.[2] Sio YY, Matta SA (2020) нарын эрдэмтдийн 2020 оны судалгаанд *ADRB2* генийн rs876493 болон rs11168070 полиморфизмууд нь захын цусны мононуклеар эсийн идэвхжилд шууд нөлөөлж, ийлдэс дэх эпинефриний түвшинг нэмэгдүүлж гуурсан хоолойн багтраа өвчний эрсдлийг бууруулж байгааг тогтоосон.[3] Г.Чимэдлхамсүрэн нарын 2016 онд нийтлэгдсэн судалгаагаар Монгол хүн амын дунд *ADRB2* генийн rs1042713, rs1042714 полиморфизмууд УАБӨ-д эрсдэлт нөлөөтэй байгааг тогтоосон байна.[4] Бусад улс оронд хийгдсэн судалгааны үр дүнгээр ойролцоо үр дүн гарсан байдаг.[5,6]

Barnes PJ, Burney PG (2015) нарын судалгаанд тамхидалт нь УАБӨ-ний гол эрсдэлт хүчин зүйл боловч архаг тамхичдын 15-20% нь УАБӨ-өөр өвчилдөг гэсэн тооцоо гарсан байна.[7] Jhun EH нарын 2019 онд хэвлэгдсэн *ADRB2* генийн полиморфизмууд хадуур эст анемийн өвдөлтийн үнэлгээ (CPI)-нд хэлбэлзлийн 2-15%-ийг эзэлж байсан нь тогтоогджээ.[8] Hui Zhao нарын эрдэмтэд 2017 онд нийтэлсэн судалгааны үр дүнд rs1042711 полиморфизмын аллель генотипын давтамж CC генотиптэй харьцуулахад УАБӨ-ийг үүсгэх эрсдлийг ихэсгэж байсан байна.[10] Эдгээр судалгаануудын үр дүнгээс үзэхэд *ADRB2* генийн полиморфизмууд нь УАБӨ, астма гэх мэт амьсгалын замын өвчлөлд нөлөөлөх гарцаагүй хүчин зүйл болох нь харагдаж байна. Энэ удаагийн судалгаагаар бид *ADRB2* генийн rs11168070, rs11959427, rs1042719, rs1042720 полиморфизмуудыг УАБӨ-тэй холбон судалсан.

Судалгааны үр дүнгээр rs1042719 ба rs1042720 полимофизмууд нь УАБӨ-д эрсдэлт нөлөөтэй байж болох юм. Харин бусад улс оронд rs1042719 ба rs1042720 полиморфизмыг УАБӨ-тэй холбон судалсан цөөн судалгаа хийгдсэн байдаг ба УАБӨ-д нөлөөгүй тодорхойлогдож байжээ.[2] Тиймээс цаашид *ADRB2* генийн rs1042719, rs1042720 болон бусад полиморфизмыг УАБӨ, түүний эмгэг жам болон эмнэлзүйн онцлогтой холбон судлах шаардлагатай байна.

Дүгнэлт: Тамхидалт буюу хоногт 20-иос дээш тооны тамхи татах нь УАБӨ-ний эрсдэлд нөлөөлөх ба *ADRB2* генийн rs1042719, rs1042720 полиморфизмууд нь УАБӨ-д нөлөөлөх хүчин зүйл байж болох юм.

Ном зүй:

1. *Green SA, Turki J, Innis M, Liggett SB. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. Biochemistry. 1994;33(32):9414-9419.*
2. *Li JX, Fu WP, Zhang J, et al. A functional SNP upstream of the ADRB2 gene is associated with COPD. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2018;13:917-925.*
3. *Sio YY, Matta SA, Ng YT, Chew FT. Epistasis between phenylethanolamine N-methyltransferase and β2-adrenergic receptor influences extracellular epinephrine level and associates with the susceptibility to allergic asthma. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2020;50(3):352-363.*
4. *Chimedlkhamsuren G, Jambaldorj J, Odonchimeg P, Ochbadrakh B, Ichinnorov D, Sarantuya J. ADRB2 and ACE Gene Polymorphisms in COPD Susceptibility. CAJMS. 2016;2(2):127-133.*
5. *Papatheodorou A, Makrythanasis P, Kaliakatsos M, et al. Development of novel microarray methodology for the study of mutations in the SERPINA1 and ADRB2 genes--their association with Obstructive Pulmonary Disease and Disseminated Bronchiectasis in Greek patients. Clinical biochemistry. 2010;43(1-2):43-50.*
6. *Vacca G, Schwabe K, Dück R, et al. Polymorphisms of the beta2 adrenoreceptor gene in chronic obstructive pulmonary disease. Therapeutic advances in respiratory disease. 2009;3(1):3-10.*
7. *Barnes PJ, Burney PG, Silverman EK, Celli BR, Vestbo J,Wedzicha JA, Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. Nat Rev Dis Primers. 2015 Dec 3;1:15076. doi: 10.1038/nrdp.2015.76. PMID: 27189863.*
8. *Jhun EH, Sadhu N, Hu X, et al. Beta2-Adrenergic Receptor Polymorphisms and Haplotypes Associate With Chronic Pain in Sickle Cell Disease. Front Pharmacol. 2019;10:84.*
9. *Rebordosa C, Kogevinas M, Guerra S, Castro-Giner F, Jarvis D, Cazzoletti L, Pin I, Siroux V, Wjst M, Antò JM, de Marco R, Estivill X, Corsico AG, Nielsen R, Janson C. ADRB2 Gly16Arg polymorphism, asthma control and lung function decline. Eur Respir J. 2011 Nov;38(5):1029-35. doi: 10.1183/09031936.00146310. Epub 2011 Mar 24. PMID: 21436355.*
10. *Zhao H, Wu X, Dong CL, Wang BY, Zhao J, Cao XE. Association Between ADRB2 Genetic Polymorphisms and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Case-Control Study in a Chinese Population. Genet Test Mol Biomarkers. 2017 Aug;21(8):491-496. doi: 10.1089/gtmb.2017.0030. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28753063.*

The impact of *ADRB2* rs1042719, rs1042720 polymorphisms and smoking on COPD risk

Sarnai B[1], Chimedlkhamsuren G[1], Jambaldorj J[1], Suvd T[2], Bayarlakh B[1], Ichinnorov D[3], Sarantuya J[1]

[1]Department of Molecular biology and Genetics, School of Biomedicine, MNUMS
[2]Institute of Biomedicine, MNUMS
[3]Department of Allergy and Pulmonology, School of Medicine, MNUMS
E-mail: Sarnaibtt@gmail.com, Tel: +976-94362152

Background: Many environmental and hereditary risk factors contribute to the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). There is a need to continue to study the risk factors, early detection and prevention methods that contribute to the development of COPD.

Aim: To study the performance of pulmonary ventilation and rs11168070, rs11959427, rs1042719, rs1042720 polymorphisms of *ADRB2* gene.

Materials and Methods: Therefore, we intended to study rs11168070, rs11959427, rs1042719 and rs1042720 polymorphisms of the *ADRB2* gene with COPD by comparing cases and controls. Genotyping was performed with allele specific polymerase chain reaction method.

Results: The comparison of smoking-related factors showed a significantly higher risk of COPD, for a current smoker (OR=1.68; 95% CI, 1.08–2.64, p=0.02) and ≥20 COPD (OR=2.9; 95% CI, 1.73–4.88, p<0.001). Heterozygote genotypes of rs1042719 (OR=1.58, 95% CI, 1.06–2.34, p=0.023) and rs1042720 (OR=1.94, 95% CI, 1.21–3.12, p=0.006) polymorphisms, were significantly associated with COPD risk.

Conclusion: The result suggests that rs1042719 and rs1042720 of *ADRB2* might be the factor to contributing on COPD development.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, *ADRB2*, Polymorphism, Polymerase chain reaction, Smokin