








Research Paper

<https://doi.org/10.5564/pib.v38i1.2545>

PROCEEDINGS OF
PIB
THE INSTITUTE OF BIOLOGY

Expression of p53 and beta-catenin proteins in hepatocellular carcinoma

Enkhtuya ARIYA^{1,*} , Buyanbat KHURELSUKH^{1,*} , Ganbat SONDOR¹ ,
Enkhbaatar ANKHBAYAR², Baatarjav GAN-ERDENE², Nanzaddorj TAIWAN²,
Davaakhuu GANTULGA¹ , Tsendsuren OYUNSUREN¹ 

¹Laboratory of Molecular Biology, Institute of Biology, Mongolian Academy of Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

²Department of General Surgery, Second State Central Hospital, Ulaanbaatar, Mongolia

*Corresponding authors: ariyae@mas.ac.mn, khurelsukhb@mas.ac.mn,

<https://orcid.org/0000-0002-2623-840X>, <https://orcid.org/0000-0003-2441-6118>

Abstract. The expression of p53 and beta-catenin proteins in hepatocellular carcinoma (HCC) samples with mutations in the tumor suppressor *TP53* gene, which has a high frequency of mutations in liver cancer, and the *CTNNB1* gene, which plays an important role in the Wnt signaling pathway, were identified. As a result, the beta-catenin protein was increased in 83.33% of liver tumor samples with *CTNNB1* gene mutation, and p53 protein expression was increased in 50% of samples with *TP53* gene mutation. According to this, it may be that liver tumors were caused by changes in p53 and beta-catenin protein expression.

Keywords: mutation, tumor, western blot

Received 27 September 2022; received in revised form 02 December 2022; accepted 14 December 2022

© 2022 Author(s). This is an open access article under the [CC BY-NC 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). The authors E. Ariya & B. Khurelsukh have equal rights.

Introduction

In 2020, the incidence of hepatocellular carcinoma was 85.6 cases per 100,000 in our population, making it the country with the highest prevalence of hepatocellular carcinoma in the world [1]. Therefore, in order to reduce the prevalence of hepatocellular carcinoma, it is important to study the genetic and molecular causes of tumors and understand the molecular mechanisms of tumors. Among the tumor suppressor genes, the *TP53* gene has the highest mutation rate (> 30%) in most tumor cases [2]. This gene is located on chromosome 17 of human cells, with 9 transcripts and synthesized p53 with 393 amino acids and a molecular weight of 53 kDa. The tumor suppressor gene *TP53* plays important roles in cell regulation, cell cycle, apoptosis, repairing DNA damage, and gene expression. However, *TP53* is known as the most frequently mutated gene which occurs in most cases of tumors [3]. The phosphorylated p53

protein destroys the cells with extensive DNA damage via apoptosis. The *CTNNB1* (catenin B1) gene is located at 22.1 of the short arm of human chromosome 3 and produces a beta-catenin protein with a molecular weight of 92 kDa. Cell adhesion and Wnt/beta-catenin pathways play a role as transcription factors. Mutations in the phosphorylation site of the beta-catenin protein located in exon 3 of the *CTNNB1* gene lead to abnormal activation of the beta-catenin protein [4]. Subsequently, beta-catenin protein migrates from the cytoplasm to the nucleus and interacts with TCF/LEF transcription factors to activate the synthesis of target genes important for cell division, differentiation, development, and survival [5]. Mutations in *TP53* and *CTNNB1* genes may cause changes in the expression of these genes, increasing the probability of unregulated cell division [6]. In this study, we examined the expression of the tumor suppressor p53 and beta-catenin proteins in HCC samples.

Materials and Methods

Human liver cancer samples stored in the molecular biology laboratory's tissue bank were used in this study. The study was carried out in accordance with the ethical approval number 220 of the medical ethics control committee.

Preparation of tissue lysate

Tumor and adjacent non-tumor tissue lysates were prepared using digestion buffer and total protein was determined by bicinchoninic acid-based protein assay kit (Pierce™ BCA Protein assay kit, ThermoScientific).

Western blot

After protein concentration was quantified, 10 µg of protein from each sample was loaded on a 10% SDS-polyacrylamide gel. The separated proteins were transferred onto a nitrocellulose membrane for 1 hour. After that, blocking the membrane overnight at 4°C with 5% non-fat milk PBST (0.01% triphosphate) buffer, primary antibodies (p53 MAb BSB5946, Bio SB), (beta-catenin MAb BSB5088, Bio SB), (Mouse Anti-Human GAPDH, Santa Cruz Biotechnology) at 1:750, 1:500, and 1:2000 ratios were placed at room temperature for 2 hours and washed 3 times with PBST buffer. After that, it was incubated with a secondary antibody (Peroxidase conjugated Rabbit Anti-Mouse IgG, Jackson) with a dilution of 1:2000 for 1 hour at room temperature, washed 3 times with PBST buffer, and treated with ECL mixture to detect the protein spot with Chemidoc™ MP device. Here, GAPDH was used as a control (Mouse Anti-Human GAPDH, Santa Cruz Biotechnology).

Statistical analysis

Western blot results were quantified by comparing the tumor and non-tumor areas using ImageJ software.

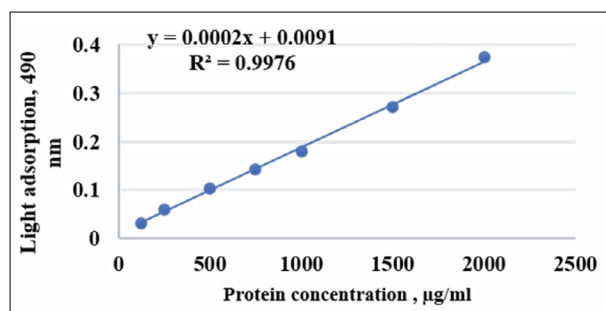


Fig. 1. Standard reference curve for protein concentration

Results

1.1 Results of preparation of tissue lysate

In the study, we selected 14 liver tumor samples and 14 adjacent non-tumor samples with *TP53* and *CTNNB1* gene mutations and determined the protein concentration based on the bicinchoninic acid method. A standard calibration curve was established with bovine serum albumin (Fig. 1).

1.2 Results of p53 protein expression in liver tumor tissue and adjacent non-tumor tissue

The protein expression of the tumor suppressor p53 was increased by 66% and 16.6%, respectively, in 6 samples of human liver cancer and adjacent healthy tissue (Fig. 2). Moreover, the p53 protein was overexpressed in the tumor tissue of the P42 sample compared with the tissue of the adjacent non-tumor and other samples.

No mutation was detected on the *TP53* gene in P19 and P22 liver tumor samples. However, p53 protein expression was increased in tumor tissue compared with adjacent non-tumor tissue. As for sample P30, a splicing mutation occurred in intron 7 of the *TP53* gene. p53 protein was not observed in the tumor and adjacent non-tumor tissues of sample P30. No p53 protein was detected in tumors when selective studies were conducted for mutations that alter the expression and structure of p53 protein or stop codon mutations in the gene sequence.

1.3 Results of beta-catenin protein expression in liver tumor tissue and adjacent non-tumor tissue

The protein expression of samples P1, P7, P18, P26, P42, and P40 and samples P12, P19, P44, and P63 without mutations was determined by western blotting.

The level of beta-catenin protein in the tumor part of a total of 6 samples in which *CTNNB1* gene mutation was identified was higher at 83.33% compared to the adjacent non-tumor (Fig. 3).

The expression level of beta-catenin protein was

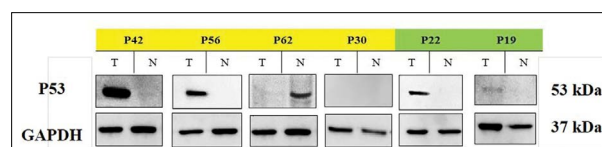


Fig. 2. The amount of P53 protein expression in liver tumor tissue and adjacent non-tumor tissue (P = sample number, T = tumor tissue, N = adjacent non-tumor tissue)

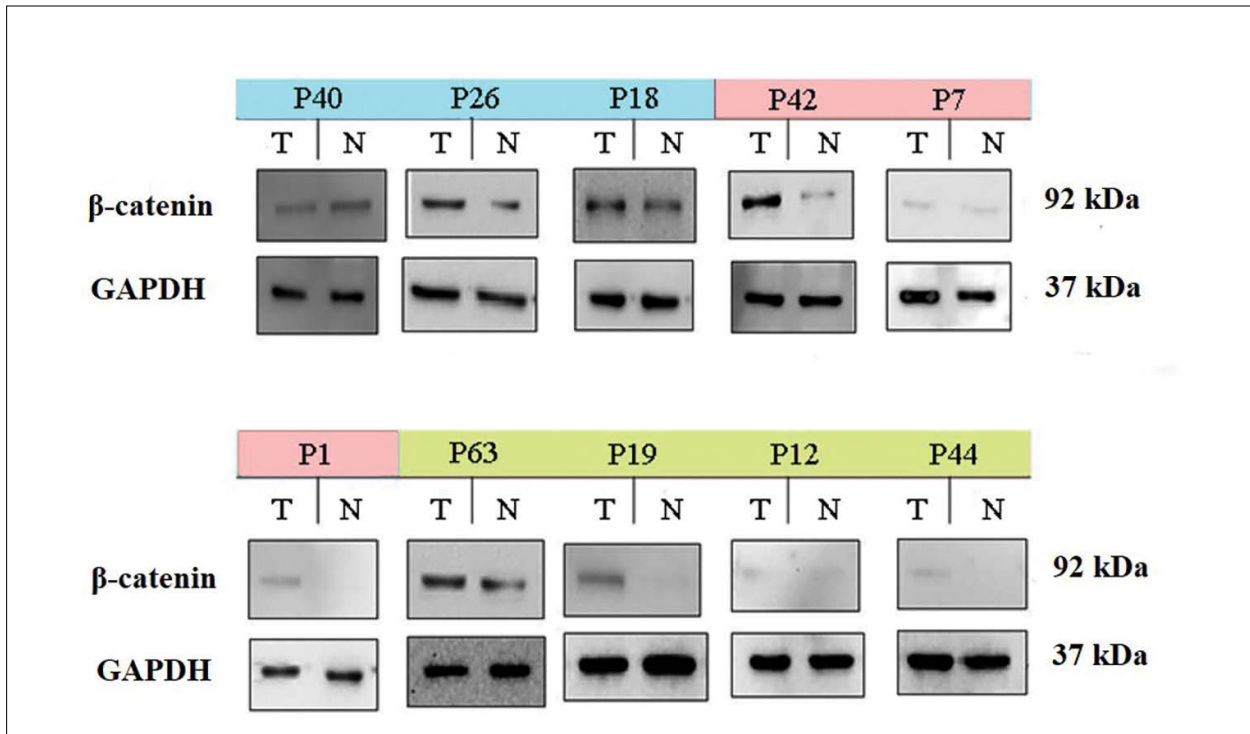


Fig. 3. The result of beta-catenin protein expression in liver tumor tissue and adjacent non-tumor tissue (Blue = samples with S33 mutation, Pink = samples with S45 mutation, P = sample number, T = tumor tissue, N = adjacent non-tumor tissue)

higher in samples with S33 and S45 mutations in the area where phosphorylation by GSK3 β and CK1 enzymes takes place.

For samples without mutations in the *CTNNB1* gene, the ratio of beta-catenin protein in tumor to non-tumor was 1.61, on average, for samples other than P19, and 16.4 for P19 (Fig. 4).

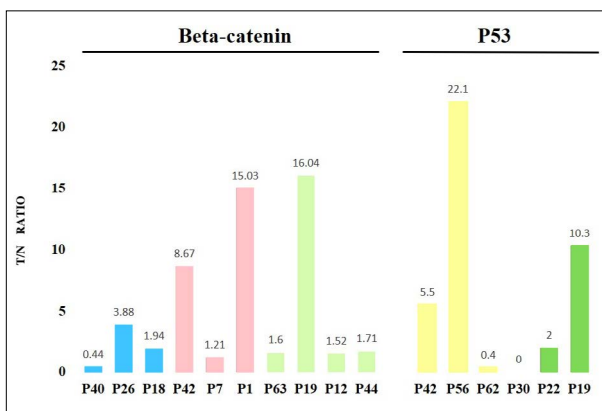


Fig. 4. T/N ratio of beta-catenin and p53 proteins in tumor and non-tumor areas (P - sample number, 1 > T/N is upregulated, 1 = T/N is non-regulated, 1 < T/N is downregulated)

Discussion

In this study, p53 and beta-catenin proteins which are involved in the development of liver cancer were studied at their expression level. According to the study of Sano et al., *TP53* gene mutations in oral cancer, the p53 protein was not detected in samples with nonsense, deletion, or splicing mutations in the gene. Also, it was determined that tumor cell growth and proliferation are accelerated and life expectancy is shortened in mice with this type of mutation [7]. However, the p53 protein was overexpressed in the tumor area of sample P42. Ding (2014) found that in HuH7 liver cancer cell lines with a Y220C mutation of the *TP53* gene, mutant p53 protein still accumulates in the cytoplasm but loses its translocation to the nucleus and its transcriptional function [2].

A study found that a mutation in exon 3 of the *CTNNB1* gene was the cause of the accumulation of beta-catenin protein in cells [8]. In our study, in 83.33% of all samples with mutations in exon 3 of the *CTNNB1* gene, the amount of beta-catenin protein was increased compared to adjacent non-tumor tissues. Furthermore, we need to continue the research work and study other factors influencing cancer.

Conclusion

Overexpression of the tumor suppressor p53 protein in human liver tumor cells may be due to the induction of tumor suppressor processes. Besides, as a result of the mutation found in sample P30, the reading frame of the protein is altered and a stop codon has occurred in the intron, resulting in a disruption of p53 protein expression, which leads to protein deficiency and weakness of regulation against tumor in the cell, which can cause hepatocellular carcinoma.

Beta-catenin protein expression was increased in liver tumor samples compared to adjacent non-tumor samples. As a result, it is possible that beta-catenin protein migrates to the nucleus and activates the expression of genes, causing liver tumors. In the future, it is necessary to continue the study by increasing the number of samples and to study the factors that may affect the mutation and post-translational effects of other cancer-related genes.






Acknowledgments

We would like to thank the Mongolian Foundation for Science and Technology for funding the project “Expression study of some liver tumor genes Shu-Ss 2020/35 (IIIy-Cc 2020/35)”.

References

- [1] “Liver cancer statistics,” *World cancer research fund international*, 2020. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/liver-cancer-statistics/>
- [2] Ding *et al.*, “Precision medicine for hepatocellular carcinoma: driver mutations and targeted therapy,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 33, pp. 55715–55730, 2017, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18382>.
- [3] Tornesello *et al.*, “Mutations in *TP53*, *CTNNB1* and *PIK3CA* genes in hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B and hepatitis C virus infections,” *Genomics*, vol. 102, no. 2, pp. 74–83, 2013, <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2013.04.001>.
- [4] MacDonald *et al.*, “Wnt/ β -Catenin Signaling: Components, Mechanisms, and Diseases,” *Dev. Cell*, vol. 17, no. 1, pp. 9–26, 2009, <https://doi.org/10.1016/j.dev-cel.2009.06.016>.
- [5] Kim *et al.*, “Promotion of growth factor signaling as a critical function of β -catenin during HCC progression,” *Nat. Commun.*, vol. 10, no. 1, p. 1909, 2019, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09780-z>.
- [6] Paek *et al.*, “Cell-to-Cell Variation in p53 Dynamics Leads to Fractional Killing,” *Cell*, vol. 165, no. 3, pp. 631–642, 2016, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.025>.
- [7] Sano *et al.*, “Disruptive *TP53* mutation is associated with aggressive disease characteristics in an orthotopic murine model of oral tongue cancer,” *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 17, no. 21, pp. 6658–6670, 2011, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0046>.
- [8] Gao *et al.*, “Exon 3 mutations of *CTNNB1* drive tumorigenesis: a review,” *Oncotarget*, vol. 9, no. 4, pp. 5492–5508, 2017, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23695>.

**Элэгний хорт хавдрын эсийн p53, бета-катенин уургийн экспресс**

Энхтуяа АРЪЯА^{1,*} , Буянбат Хүрэлсүх^{1,*} , Ганбат Сондор¹ ,
Энхбаатар АНХБАЯР², Баатаржав ГАН-ЭРДЭНЭ², Нанзаддорж ТАЙВАН²,
Даваахүү ГАНТУЛГА¹ , Цэндсүрэн ОЮУНСҮРЭН¹ 

¹Шинжлэх ухааны академи, Биологийн хүрээлэн, Молекул биологийн лаборатори, Улаанбаатар, Монгол Улс

²Улсын Хоёрдугаар төв эмнэлэг, Ерөнхий мэс заслын тасаг, Улаанбаатар, Монгол Улс

*Холбоо барих зохиогч: ariyae@mas.ac.mn, khurelsukhb@mas.ac.mn,

<https://orcid.org/0000-0002-2623-840X>, <https://orcid.org/0000-0003-2441-6118>

Хураангуй. Элэгний хорт хавдрын мутацийн өндөр давтамжтай тохиолддог хавдар дарангуйлагч *TP53* ген болон Wnt дохиоллын замд чухал үүрэгтэй оролцдог *CTNNB1* генийн мутаци илэрсэн элэгний хавдрын дээжүүдэд уургийн (p53, бета катенин) нийлэгжлийг вестерн блотын аргаар судлав. Судалгааны дүнд *CTNNB1* генийн мутацитай элэгний хавдрын дээжүүдийн 83.33%-д бета-катенин уураг, *TP53* генийн мутацитай дээжүүдийн 50%-д p53 уургийн нийлэгжил тус тус нэмэгдсэн байв. Үүнээс үзэхэд p53 болон бета-катенин уургийн нийлэгжлийн өөрчлөлтөөр элэгний хавдар үүссэн байх магадлалтай.

Түлхүүр үгс: мутаци, хавдар, вестерн блот

Хүлээн авсан 2022.09.27; хянан тохиолдуулсан 2022.12.02; зөвшөөрсөн 2022.12.14

© 2022 Зохиогчид. [CC BY-NC 4.0 лиценз](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Э. Арьяа, Б. Хүрэлсүх нар нь уг бүтээлд тэнцүү оролцоотой зохиогч нар болно.

Оршил

Манай хүн амын дунд элэгний хорт хавдар 2020 оны байдлаар 100,000 хүн тутамд 85.6 тохиолдол бүртгэгдсэн тул дэлхийд элэгний хавдраар хамгийн өндөр тархалттай улсад тооцогдсон [1]. Иймээс хүн амын дунд тулгамдаж буй асуудлуудын нэг болох элэгний хорт хавдрыг багасгахын тулд уг хавдар үүсэх генетик, молекул биологийн шалтгааныг судалж хавдрын молекул механизмыг ойлгох нь нэн шаардлагатай юм. Хавдар дарангуйлагч генүүдийн дотроос *TP53* ген нь ихэнх хавдруудад хамгийн өндөр мутацийн давтамжтай (>30%) байдаг [2]. Уг ген нь хүний эсийн 17-р хромосомд байрладаг, 393 амин хүчил бүхий, 53 кДа молекул жинтэй p53 уургийг нийлэгжүүлдэг. P53 уураг нь эсийн мөчлөг, апоптоз, ДНХ-ийн гэмтлийг засах, генийн экспресс зэрэг эсийн чухал зохицуулууд, үйл ажиллагаанд

оролцдог бөгөөд уг генийн мутаци ихэнх хавдрын үед өндөр давтамжтай тохиолддог [3]. Фосфоржсон p53 уураг их хэмжээгээр гэмтэлд орсон эсийг апоптозоор хөнөөдөг. Харин *CTNNB1* (catenin B1) ген хүний 3-р хромосомын Р мөрний 22.1-т байрлах бөгөөд уг генээс 92 кДа молекул жинтэй бета катенин уураг нийлэгждэг. Бета катенин уураг нь эсийн адгези холбоо (cell adhesion) болон Wnt урвалын замд транскрипцийн факторын үүргийг гүйцэтгэдэг. *CTNNB1* генийн 3-р экзону хэсэгт байрлах бета-катенин уургийн фосфоржилтын хэсэгт гарсан мутациуд нь бета катенин уургийн хэвийн бус идэвхжилийг нэмэгдүүлдэг [4]. Улмаар бета-катенин уураг цитоплазмаас бөөм рүү шилжин байрласнаар TCF/LEF транскрипцийн факторуудтай харилцан үйлчилж эсийн хуваагдал, ялгаран хөгжилт болон мэнд үлдэлтэнд чухал үүрэгтэй байг гэнүүдийн нийлэгжилтийг идэвхжүүлдэг [5]. *TP53*

болон CTNNB1 генд мутаци үүсэх үед уг генүүдийн нийлэгжилд өөрчлөлт орж болзошгүй тул эсүүд зохицуулгагүйгээр хуваагдах магадлал ихэснэ [6]. Бид энэхүү судалгаанд хавдар дарангуйлагч p53 ба бета-катенин уургийн экспрессийг элэгний хорт хавдрын эсэд шалгав.

Судалгааны материал, арга зүй

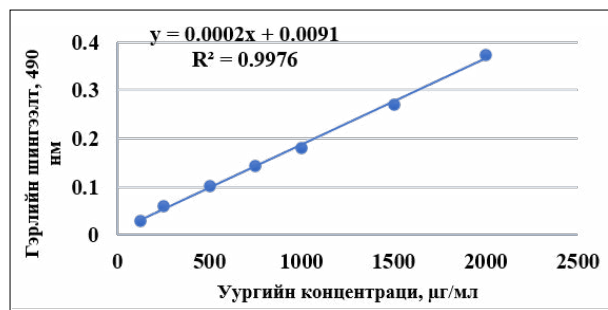
Энэхүү судалгаанд молекул биологийн лабораторийн эдийн санд хадгалагдаж байсан хүний элэгний хорт хавдрын дээжийг ашигласан. Судалгааг анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хорооны №220 дугаартай ёсзүйн зөвшөөрлийн дагуу хийж гүйцэтгэсэн болно.

Эдийн задраг бэлдэх

Задлах буфер ашиглан хавдрын болон эрүүл эдийн задрагуудыг бэлтгэн нийт уургийн хэмжээг бицинхонины хүчлийн аргад үндэслэсэн уургийн шинжилгээний цомог ашиглан (Pierce™ BCA Protein assay kit, ThermoScientific) тодорхойлсон.

Вестерн блот

Нийт уургийн агууламжийг тодорхойлсны дараа дээж тус бүрээс 10 мкг уургийг 10%-ийн SDS-полиакриламидын гельд гүйлгэн нитроцеллюлоз мембранд 1 цаг трансфер хийв. Мембраныг 5% тослоггүй сүүтэй PBS-T (0.01% твийн фосфатын) буфер уусмалаар 16 цагийн турш 4°C температурт үйлчлүүлсний дараа анхдагч эсрэг биеийг (p53 MAb BSB5946, Bio SB), (beta-catenin MAb BSB5088, Bio SB), (Mouse Anti-Human GAPDH, Santa cruz Biotechnology) 1:750, 1:500, 1:2,000 харьцаагаар 22°C температурт 2 цаг үйлчлүүлж, PBS-T буферээр 3



1-р зураг. Уургийн концентрацийн стандарт жиших муруй

удаа угаасан. Үүний дараа 1:2000 шингэрүүлэгтэй хоёрдогч эсрэг биеээр (Peroxidase conjugated Rabbit Anti-Mouse IgG, Jackson) 1 цаг үйлчлүүлсэн. Мөн PBS-T буферээр 3 удаа угаагаад ECL-ын холимогоор мембранд үйлчлэн Chemidoc™ MP төхөөрөмжөөр уургийн толбыг илрүүлсэн. Энд GAPDH уургийг хяналт болгон ашигласан (Mouse Anti-Human GAPDH, Santa cruz Biotechnology).

Статистик анализ

Вестерн блотын үр дүнг ImageJ програм ашиглаж хавдрын болон хавдрын бус эрүүл хэсгийн толбыг харьцуулан тоон утгад хөрвүүлсэн.

Судалгааны үр дүн

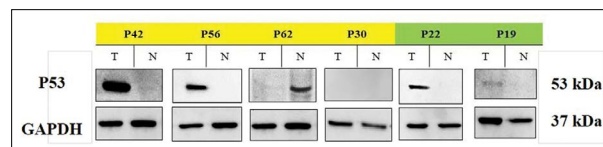
1.1 Эдийн задраг бэлтгэсэн дүн

Бид судалгаанд элэгний хавдрын 14, зэргэлдээх хавдрын бус 14 дээжүүдийг TP53 болон CTNNB1 генийн мутацитай дээжүүдийг сонгож, уургийн концентрацийг бицинхонины хүчлийн аргаар тодорхойлов. Үхрийн ийлдэсний альбуминаар стандарт жиших муруй байгуулсан (1-р зураг).

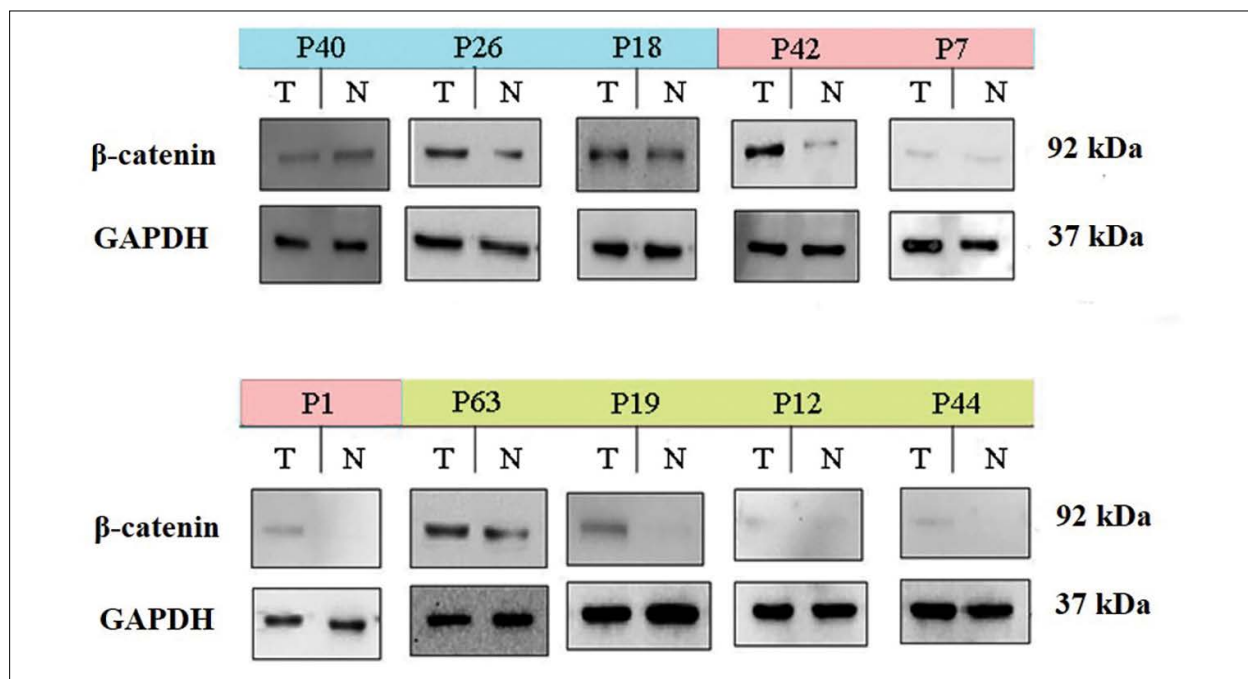
1.2 Элэгний хавдрын эдийн болон эрүүл хэсгийн P53 уургийн нийлэгжлийн дүн

Хүний элэгний хорт хавдрын болон зэргэлдээх эрүүл эдийн тус бүр 6 дээжид хавдар дарангуйлагч p53 уургийн экспресс 66%, 16.6%-аар тус тус нэмэгдсэн байв (2-р зураг). Мөн P42-р дээжийн хавдрын хэсгийн p53 уургийн хэмжээг зэргэлдээх эрүүл хэсгийн эдтэй болон бусад дээжүүдтэй харьцуулахад хэт нийлэгжилсэн байв.

Элэгний хавдрын P19, P22-р дээжүүдэд TP53 генийн мутаци илрээгүй боловч хавдрын эдийн хэсгийг хавдрын бус хэсэгтэй харьцуулахад P53 уургийн нийлэгжил нэмэгдсэн байв. P30-р дээжийн



2-р зураг. Элэгний хавдрын эд болон хавдаргүй эдийн p53 уургийн нийлэгжлийн дүн (P = дээжний дугаар, T = хавдартай хэсгийн эд, N = зэргэлдээх эрүүл хэсгийн эд, шар- мутацитай дээжүүд, ногоон- мутацигүй дээжүүд)



3-р зураг. Элэгний хавдрын эд болон хавдаргүй эдийн бета-катенин уургийн нийлэгжлийн дүн (Цэнхэр = S33 мутаци тодорхойлогдсон дээжүүд, Ягаан = S45 мутаци тодорхойлогдсон дээжүүд, P = дээжний дугаар, T = хавдартай хэсгийн эд, N = зэргэлдээх эрүүл хэсгийн эд)

хувьд *TP53* генийн 7-р интрон дээр сплайсинг мутаци үүссэн тул туршилтаар P30-р дээжний хавдрын болон хавдрын бус эдэд p53 уураг ажиглагдаагүй. P53 уургийн нийлэгжилт болон бүтцэд өөрчлөлт оруулах мутациуд буюу генийн дараалалд зогс кодон үүсгэсэн мутацийг сонгон судлахад хавдрын дээжид p53 уураг илэрсэнгүй.

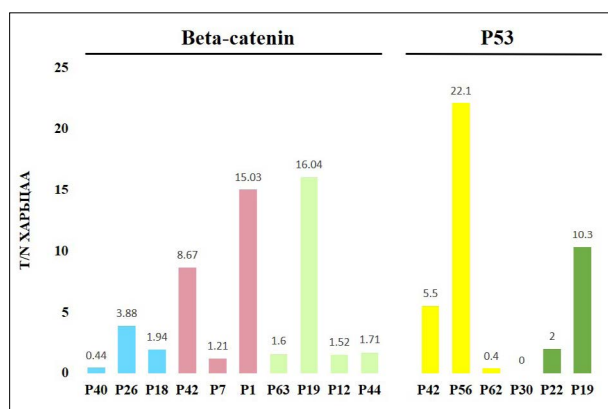
1.3 Элэгний хавдрын болон эрүүл эдийн бета-катенин уургийн нийлэгжлийн дүн

Элэгний хорт хавдрын *CTNNB1* генийн 3-р экзоны хэсэгт мутаци тодорхойлогдсон P1, P7, P18, P26, P42, P40-р дээж болон мутаци тодорхойлогдоогүй P12, P19, P44, P63-р дээжийн уургийн нийлэгжлийг вестерн блотын аргаар тодорхойлов.

CTNNB1 генийн мутаци тодорхойлогдсон нийт 6 дээжийн хавдрын хэсэг дэх бета-катенин уургийн хэмжээг эрүүл хэсэгтэй харьцуулахад 83.33%-д нь өндөр байв (**3-р зураг**).

GSK3β болон CK1 энзимүүдийн оролцоотойгоор фосфоржилт явагдах хэсэгт буюу S33, S45 мутаци тодорхойлогдсон дээжүүдэд бета-катенин уургийн экспрессийн түвшин өндөр байв.

CTNNB1 генод мутацигүй дээжүүдийн хувьд P19 дээжээс бусад дээжүүдийн хавдрын болон хавдрын бус хэсэг дэх бета-катенин уургийн харьцаа дунджаар 1.61 байсан бол P19 дээжийн хувьд 16.4 байв (**4-р зураг**).



4-р зураг. Хавдрын болон хавдрын бус хэсгийн бета-катенин болон p53 уургуудын T/N харьцаа. P = дээжний дугаар, 1 > T/N бол хэт нийлэгжсэн, 1 = T/N бол өөрчлөлтгүй, 1 < T/N бол бага нийлэгжсэн.

Хэлэлцүүлэг

Энэхүү судалгаагаар элэгний хорт хавдрын өвчлөл үүсэхэд оролцогч p53, бета-катенин уургуудын нийлэгжлийг судлав. Sano D нарын эрдэмтэд амны хөндийн хорт хавдарт TP53 генийн мутацийг судлахад тухайн генд нонсенс, делеци, сплайсинг мутаци илэрсэн дээжүүдэд p53 уураг илрээгүй. Мөн энэ төрлийн мутацитай хулганад хавдрын эсийн өсөлт, тархалт хурдацтай явагдаж, амьдрах хугацаа богиносож байгааг тогтоосон [7]. Харин P42-р дээжийн хавдрын хэсэгт p53 уургийн хэт нийлэгжсэн байв. Ding (2014) нарын судалгаагаар TP53 генийн Y220C мутацитай элэгний хорт хавдрын HuH7 эсийн шугамд мутант p53 уураг цитоплазмд хуримтлагдсаар байдаг ч бөөмд шилжин байрших болон транскрипцийн үүргээ алддаг болохыг тогтоосон [2].

Gao (2018) нарын судалгаагаар *CTNNB1* генийн 3-р экзоны хэсэгт илэрсэн мутаци нь бета-катенин уураг эсэд хуримтлагдах шалтгаан болохыг илрүүлсэн [8]. Бидний судалгаанд *CTNNB1* генийн 3-р экзоны хэсэгт мутаци тодорхойлогдсон нийт дээжийн 83.33%-д бета-катенин уургийн хэмжээ эрүүл эдийн хэсэгтэй харьцуулахад нэмэгдсэн байв. Цаашид бид судалгааны ажлыг үргэлжлүүлж хавдарт нөлөөлөгч бусад хүчин зүйлсийг оролцуулан судлах шаардлагатай.

Дүгнэлт

Хүний элэгний хавдрын эсэд хавдар дарангуйлагч p53 уургийн нийлэгжил нэмэгдсэн нь хавдрын эсийг дарангуйлах үйл явц өдөөгдсөнтэй холбоотой байж болзошгүй. Харин P30-р дээжид илэрсэн мутацийн дүнд уургийн уншигдах хүрээнд өөрчлөлт орж уг интроны хэсэгт зогс кодон үүссэн учир p53 уургийн хэмжээ багасаж эсийн хавдрын эсрэг зохицуулга алдагдаж эсэд хавдар үүссэн байх магадлалтай юм.

Элэгний хавдрын дээжид бета-катенин уургийн экспресс хавдрын бус эрүүл хэсэгтэй харьцуулахад нэмэгдсэн байв. Улмаар бета-катенин уураг бөөм рүү шилжин байршиж бай генүүдийн нийлэгжлийг эрчимжүүлж элэгний хавдар үүссэн байх магадлалтай. Цаашид уг судалгааг үргэлжлүүлэн дээжийн тоог

нэмэгдүүлж бусад хавдарт нөлөөлөгч генүүдийн мутаци болон пост-трансляцид нөлөөлж болох хүчин зүйлүүдийг уялдуулан судлах шаардлагатай.

Талархал

“Элэгний хавдрын зарим генийн экспрессийн судалгаа” (ШуСс-2020/35) төслийг санхүүжүүлсэн Шинжлэх ухаан технологийн санд талархал илэрхийлье.

Ашигласан бүтээл

- [1] “Liver cancer statistics,” *World cancer research fund international*, 2020. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/liver-cancer-statistics/>
- [2] Ding *et al.*, “Precision medicine for hepatocellular carcinoma: driver mutations and targeted therapy,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 33, pp. 55715–55730, 2017, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18382>.
- [3] Tornesello *et al.*, “Mutations in *TP53*, *CTNNB1* and *PIK-3CA* genes in hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B and hepatitis C virus infections,” *Genomics*, vol. 102, no. 2, pp. 74–83, 2013, <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2013.04.001>.
- [4] MacDonald *et al.*, “Wnt/ β -Catenin Signaling: Components, Mechanisms, and Diseases,” *Dev. Cell*, vol. 17, no. 1, pp. 9–26, 2009, <https://doi.org/10.1016/j.dev-cell.2009.06.016>.
- [5] Kim *et al.*, “Promotion of growth factor signaling as a critical function of β -catenin during HCC progression,” *Nat. Commun.*, vol. 10, no. 1, p. 1909, 2019, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09780-z>.
- [6] Paek *et al.*, “Cell-to-Cell Variation in p53 Dynamics Leads to Fractional Killing,” *Cell*, vol. 165, no. 3, pp. 631–642, 2016, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.03.025>.
- [7] Sano *et al.*, “Disruptive *TP53* mutation is associated with aggressive disease characteristics in an orthotopic murine model of oral tongue cancer,” *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 17, no. 21, pp. 6658–6670, 2011, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0046>.
- [8] Gao *et al.*, “Exon 3 mutations of *CTNNB1* drive tumorigenesis: a review,” *Oncotarget*, vol. 9, no. 4, pp. 5492–5508, 2017, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23695>.