

## ЭЛЭГНИЙ ЭСИЙН ӨМӨНТЭЙ МОНГОЛ ХҮМҮҮСИЙН P53R72P ПОЛИМОРФИЗМЫН СУДАЛГАА

Ганчөдөр Л.<sup>1</sup>, Шийрэвнямба А.<sup>1\*</sup>, Еркебулан М.<sup>1</sup>, Ган-Эрдэнэ Б.<sup>1,2</sup>, Отгонбаяр Д.<sup>1</sup>, Баярмаа Э.<sup>1</sup>,  
Баатархүү О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Анагаахын шинжлэх ухааны үндэсний их сургууль

<sup>2</sup>Улсын хоёрдугаар төв эмнэлэг

\*Хариуцлагатай зохиогч: shiirevnyamba@mnums.edu.mn

### Abstract

#### P53R72P POLYMORPHISMS IN MONGOLIAN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Ganchudur L.<sup>1</sup>, Shiirevnyamba A.<sup>1\*</sup>, Yerkyebulan M.<sup>1</sup>, Gan-Erdene. B.<sup>1,2</sup>, Otgonbayar D.<sup>1</sup>,  
Bayarmaa E.<sup>1</sup>, Baatarkhuu O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mongolian National University of Medical Sciences

<sup>2</sup>Second State Central Hospital

\*Corresponding author: shiirevnyamba@mnums.edu.mn

### Introduction

Hepatocellular carcinoma incidence and mortality per 100,000 population in Mongolia is the highest in the world. The individual's genetic factors and new genetic changes are considered an important effect on the origin and development cancer. We aimed to investigate whether p53R72P polymorphisms were associated with the risk of hepatocellular carcinoma in Mongolian patients.

### Material and Method

p53R72P polymorphisms were evaluated in 80 controls and 38 HCC cases using a PCRrestriction fragment length polymorphism assay.

### Results

The mean age was 58.5±13.6 years in the case group and 63.2±8.1 years in the control group. Hepatocellular carcinoma is most common in 50-59 (n=14, 36.8%) and 60-69 (n=14, 36.8%) ages. Of the HCC group, 4 (10.8%) were diagnosed with tumor at stage II, 23 (62.2%) at stage III, and 11 (27%) at stage IV.

The results revealed that the heterozygous (Arg/Pro (PR)) genotype of p53R72P increased statistically significant the risk of hepatocellular carcinoma (OR=4.222, 95% CI 1.669-10.684) compared to the wildtype (R/R) genotype. (p=0.002). Moreover, the homozygous (Pro/Pro (P/P)) genotype of p53R72P increased the risk of carcinoma (OR=1.333, 95% CI 0.414-4.299) but not statistically significant. (p=0.63). Heterozygous (Arg/Pro (PR)) genotype of p53R72P in the tumor tissue was associated with a statistically significant (OR=3.3, 95% CI 1.274-8.57) increase in the risk of HCC (p=0.014). Pro/Pro (PP) genotype increased the risk of the carcinoma by 2.4 times (OR=2.44, 95% CI 0.865-6.908), but it was not significant. (p=0.092). Pro/Pro (PP) genotype of p53R72P in the tumor tissue compared to normal tissue of a case group increased the risk of cancer by 1.8 times (OR=1.833, 95% CI 0.472-7.126), which was not statistically significant (p=0.382).

### Conclusion

Taken together, Heterozygous (Arg/Pro (PR)) genotype of p53R72P increases the risk of hepatocellular carcinoma in Mongolians. Further studies with larger populations are needed to confirm these results.

**Keywords:** HCC, polymorphism, p53R72P, Arg/Pro (PR), PCRRFLP

Pp. 7-12 Tables 4, Figure 1, References 25

## Оршил

Монгол улс 100,000 хүн амд тохиолдох элэгний хорт хавдрын тохиолдол, нас баралтын түвшингээр (93.7/75.4) дэлхийд тэргүүлэх бөгөөд удаах байранд байгаа Египет улсаас 3 дахин, дэлхийн дунджаас (9.3/8.5) 10 дахин өндөр байна [1]. Элэгний анхдагч хавдрын 75-85%-ийг элэгний эсийн өмөн (ЭЭӨ), 10-15%-ийг элэгний доторх холангиокарцинома болон бусад хэлбэрийн хавдрууд эзэлнэ. Улс орны газар зүйн байрлалаас үл хамааран ЭЭӨ-гийн шалтгааны дийлэнх хувийг гепатит "Б" вирус (ГБВ) ба гепатит "Ц" (ГЦВ) вирусийн халдвар эзэлдэг боловч нас өндөр байх, эрэгтэй хүйс, афлатоксин, элэгний хатуурал, архидалт, элэгний өөхжилт, таргалалт, тамхидалт, чихрийн шижин зэрэг олон хүчин зүйлс чухал нөлөөтэй байдаг [2-3]. Гепатитийн вирусийн тархалт нь Монгол улсын хүн амын дунд хийсэн судалгаагаар ГЦВ-ийн тархалт 15.6%, ГБВ-ийн тархалт 11.8% байна [4].

Аливаа хорт хавдрын үүсэл, хөгжилд генетикийн хүчин зүйлсүүд чухал нөлөөтэй байдаг. Элэгний эсийн өмөн үүсэхэд тухайн хүний удамшлын хүчин зүйлс, шинээр үүссэн генетикийн өөрчлөлтүүд оролцоотой бөгөөд эдгээрийн улмаас дохио дамжих замд өөрчлөлт бий болж хавдрын хөгжилд нөлөө үзүүлдэг [5-6]. Энэхүү генетикийн өөрчлөлт нь хүрээлэн буй орчин, яс үндэс, амьдралын хэв маяг зэрэг олон шалтгаанаас хамааран улс орнуудад ялгаатай байгааг судлаачид тэмдэглэсэн байна [7-9]. Сүүлийн үед хорт хавдар үүсэхээс сэргийлж байдаг хавдар дарангуйлагч генийн полиморфизм болон хамаарал бүхий бусад генийн судалгаа нь олон улсад анхаарлын төвд байсаар байна.

## Зорилго

ЭЭӨ-тэй Монгол хүмүүсийн хавдар дарангуйлагч TP53 генийн 72 дахь кодоны полиморфизмыг судалж, өмөн үүсэхэд нөлөөлж буй эсэхийг судлахыг зорилго.

TP53 нь транскрипцийн фактор бөгөөд гол үүрэг нь эсэд үйлчилж байгаа гадаад ба дотоод хүчин зүйлсийн улмаас ДНХ гэмтэх, гипоксид болох, хавдар үүсгэгч ген идэвхижих зэргийн үед гэмтсэн ДНХ-ийг таньж засварлах, эсийг апаптоз болгох, эсийн мөчлөгийг зохицуулах үйл ажиллагаанд оролцож бие махбодын хамгаалах үйл ажиллагааг зохицуулдаг [10-11]. Судлаачид TP53 генийн полиморфизмоос хамаарч түүний транскрипцийн чадвар хэсэгчлэн эсвэл бүрэн хориглогдож хорт хавдар үүсэхэд нөлөөлдөг гэж үзэж байна. TP53 генийн Arg72Pro полиморфизмын үед 72 дахь кодоны нуклеотид

нь гуанин (CGC) эсвэл цитозин (CCC)-ын алийг нь агуулж байгаагаас хамаарч үүсэх уургийн амины хүчлийн дараалал өөрчлөгддөг байна [12]. Энэ 72 дахь кодон нь гуанин (CGC), цитозины (CCC) алиныг агуулснаас хамаарч генотипын хувьд аргинины гомозигот (Arg/Arg), пролины гомозигот (Pro/Pro), пролины гетерозигот (Pro/Arg) гэсэн 3 хэлбэртэй байна. Пролин (Pro) аллель нь аргинин (Arg) аллельтэй харьцуулахад апоптозыг өдөөх чадвар сул учраас хорт хавдрын эрсдлийг нэмэгдүүлдэг гэж тэмдэглэсэн байна [13].

Элэгний эсийн өмөнтэй Монгол хүмүүсийн элэгний эрүүл ба хавдрын эд дэх болон харьцангуй эрүүл хүмүүсийн TP53 генийн 72 дахь кодоны полиморфизмыг судалж өмөн үүсгэх эрсдлийг тооцсон судалгаа одоогоор хийгдээгүй байгаа нь судалгаа хийх үндэслэл боллоо.

## Материал, арга зүй

Судалгаанд 2021-2022 онуудад АШУУИС-ийн Монгол-Японы эмнэлгийн мэс заслын тасаг, ХСҮТ-ийн Элэг, Цөс, Нойр булчирхайн мэс заслын тасагт ЭЭӨ гэж оношлогдон мэс засал эмчилгээ хийлгэж онош нь эмгэг судлалын шинжилгээгээр батлагдсан 18-аас дээш насны 38 хүнийг тохиолдлын бүлэг болгон судлав. Эдгээр хүмүүстэй нас, хүйсийн хувьд ойролцоо хавдаргүй, харьцангуй эрүүл 80 хүнийг хяналтын бүлэгт хамруулж, судалгааг эмнэлэгт суурилсан тохиолдол-хяналтын загвараар хийж гүйцэтгэв. Судалгаанд оролцох зөвшөөрлийг хүн тус бүрээс авч ЭМЯ-ны болон АШУУИС-ийн судалгааны ёс зүйн хорооноос судалгаа хийх зөвшөөрлийг авсан болно. Судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн мэс заслаар авагдсан ЭЭӨ-гийн ба эрүүл эд болон хяналтын бүлгийн хүмүүсийн венийн судаснаас авсан 3 мл цуснаас протеиназа К, 96% этилийн спирт (Duk San Co. Korea), Qiagen mini blood DNA extraction kit (Qiagen Inc., Valencia, CA) иж бүрдэл ашиглан дагалдах протоколын дагуу геномын ДНХ-ийг ялган авлаа. Ялгаж авсан геномын ДНХ-ийг -20 0C хэмд хадгалав. P53 генийг F 5' -TTTCACCCATCTACAGTCCC-3' ба R 5' -CGGTGTAGGAGCTGCTG-3' праймер ашиглан полимеразын гинжин урвал (ПГУ)-ын аргаар олшруулсан бөгөөд R72 полиморфизмыг BstU1 (New England Biolabs, Inc., Ipswich, MA, USA) рестрикцийн энзим ашиглан тодорхойлсон. Судалгааны үр дүнгийн боловсруулалтыг статистикийн SPSS 19 программ ашиглан гүйцэтгэв. Элэгний эсийн өмөнгөөр өвдөх эрсдлийг регрессийн шинжилгээний аргаар тодорхойлов. Үр дүнг харьцуулсан харьцаа Odds ratio (OR), 95% (CI) итгэх интервал, p утгыг

тооцон бодов.  $p < 0.05$  –аас доош үед статистик ач холбогдолтой байна гэж үзлээ.

**Үр дүн**

Судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн дундаж нас тохиолдлын бүлэгт  $58.5 \pm 13.6$ , хяналтын бүлэгт  $63.2 \pm 8.1$  байлаа. Тохиолдлын бүлгийн хүмүүсийг  $n=38(100\%)$  хүнийг насны бүлгээр

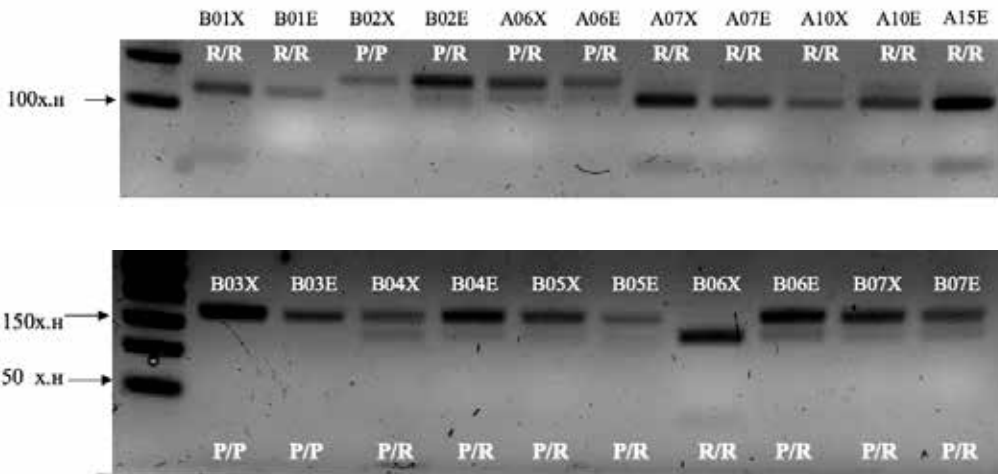
судлахад 49-өөс доош насны 1(2.6%), 50-59 насны 14(36.8%), 60-69 насны 14(36.8%), 70-аас дээш насны 9(23.8%) тохиолдол байлаа. Элэгний эсийн өмөн 50-59 болон 60-69 насанд хамгийн их тохиолдож байна. Тохиолдлын бүлгийн хүмүүсийн 4 (10.8%) нь ЭЭӨ-гийн II үе шатанд, 23 (62.2%) нь III үе шатанд, 11 (27%) нь IV үе шатандаа оношлогджээ (Хүснэгт 1).

**Table 1. Baseline Characteristics of Study Population**

Variables		Controls (n=80)	HCC cases (n=38)	P value
n (%)		n (%)		
Sex				0.004
	Female	19 (23.8)	19 (50)	
	Male	61 (76.3)	19 (50)	
Age				0.004
	49>	25 (31.3)	1 (2.6)	
	50 - 59	18 (22.5)	14 (36.8)	
	60 - 69	18 (22.5)	14 (36.8)	
	70<	19 (23.7)	9 (23.8)	
Tumour stage				
2		0 (0)	4 (10.8)	
3		0 (0)	23 (62.2)	
4		0 (0)	11 (27)	

Тохиолдлын бүлгийн p53R72 полиморфизмыг судлахад хавдартай эдэд RR генотип  $n=9(23.7\%)$ ; PR генотип  $n=18(47.4\%)$ ; PP генотип  $n=11(28.9\%)$  байсан бол эрүүл эдэд RR генотип  $n=9(23.7\%)$ ; PR генотип  $n=23(60.5\%)$ ; PP генотип  $n=6(15.8\%)$  тус тус байлаа (Зураг 1). Харин хяналтын бүлэгт RR генотип  $n=38(47.5\%)$ ; PR

генотип  $n=23(28.7\%)$ ; PP генотип  $n=19(23.8\%)$  байлаа. Тохиолдлын бүлэгт PR генотип, хяналтын бүлэгт RR генотип хамгийн их тохиолдож байна. BstU1 рестрикцийн энзим ашиглан p53R72 полиморфизмыг тодорхойлсон үр дүнгийн хэсгээс Зураг 1-д харуулав.



**Figure 1. Agarose gel electrophoresis. Restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis of the p53 codon 72 single nucleotide polymorphism. A 166 bp band for P/P, two bands of 135 and 31 bp for R/R, and 166, 135 and 31 bps for P/R, are shown.**

TP53 генийн 72 дахь кодоны полиморфизм ба ЭЭӨ-гөөр эрсдлийн хамаарлыг судлахад Arg/Pro (PR) генотип нь хавдраар өвдөх эрсдлийг 4.2 дахин (OR=4.222, 95% CI 1.669-10.684) статистик ач холбогдол бүхий ихэсгэх магадлалтай байна. (p=0.002). Pro/Pro (PP)

генотип нь хавдраар өвдөх эрсдлийг 1.3 дахин (OR=1.333, 95% CI 0.414-4.299) ихэсгэж байгаа боловч статистик ач холбогдолгүй байна. (p=0.63). Arg/Arg (RR) (wild type) генотипыг стандарт (лавлагаа) болгон бодов (Хүснэгт 2).

**Table 2. TP53 genotype in relation risk of Hepatocellular carcinoma (HCC)**

Variables	Controls (n=80)	HCC (n=38) Normal tissue	OR (95% CI)	p value
TP53 genotypes				
RR	38 (47.5)	9 (23.7)	1.00 (reference)	
PR	23 (28.7)	23 (60.5)	4.22 (1.669-10.684)	0.002
PP	19 (23.8)	6 (15.8)	1.333 (0.414-4.299)	0.63

Тохиолдлын бүлгийн хавдрын эдийн TP53 генийн 72 дахь кодоны полиморфизмыг хяналтын бүлэгтэй харьцуулж ЭЭӨ-гөөр өвдөх эрсдлийг судлахад Arg/Pro (PR) генотип нь хавдраар өвдөх эрсдлийг 3.3 дахин (OR=3.304, 95% CI 1.274-8.57) статистик ач холбогдол бүхий

ихэсгэх магадлалтай байна. (p=0.014). Pro/Pro (PP) генотип нь хавдраар өвдөх эрсдлийг 2.4 дахин (OR=2.44, 95% CI 0.865-6.908) ихэсгэж байгаа боловч статистик ач холбогдолгүй байна. (p=0.092) (Хүснэгт 3).

**Table 3. TP53 genotype in controls and tumour tissue in relation risk of HCC**

Variables	Controls (n=80)	HCC (n=38) Tumour tissue	OR (95% CI)	p value
TP53 genotypes				
RR	38 (47.5)	9 (23.7)	1.00 (reference)	
PR	23 (28.7)	18 (47.3)	3.3 (1.274-8.57)	0.014
PP	19 (23.8)	11 (29)	2.44(0.865-6.908)	0.092

Тохиолдлын бүлгийн хавдрын эдийн TP53 генийн 72 дахь кодоны полиморфизмыг эрүүл эдийнхтэй харьцуулж ЭЭӨ-гийн эрсдлийг судлахад Arg/Pro (PR) генотип нь хавдрын эрсдэл болохгүй (OR=0.783, 95% CI 0.258-

2.377) байхад Pro/Pro (PP) генотип нь хавдраар өвдөх эрсдлийг 1.8 дахин (OR=1.833, 95% CI 0.472-7.126) ихэсгэж байгаа боловч статистик ач холбогдолгүй байлаа (p=0.382) (Хүснэгт 4).

**Table 4. TP53 genotype in normal and tumour tissue in relation risk of HCC**

Variables	HCC (n=38) Normal tissue	HCC (n=38) Tumour tissue	OR (95% CI)	p value
TP53 genotypes				
RR	9 (23.7)	9 (23.7)	1.00 (reference)	
PR	23(60.5)	18 (47.3)	0.783(0.258-2.377)	0.665
PP	6 (15.8)	11 (29)	1.833(0.472-7.126)	0.382

### Хэлцэмж

Бид Монгол улсад тохиолдол, нас баралтаар тэргүүлж байгаа ЭЭӨ-гийн хавдар дарангуйлагч TP53 генийн Arg72Pro полиморфизмыг судалж өмөн үүсгэх эрсдэлт хүчин зүйлстэй хамааралтай эсэхийг тодорхойллоо.

Элэгний эсийн өмөн үүсэхэд хүрээлэн буй орчны олон хүчин зүйл нь холбоотойг судалгаануудаар тогтоож байгаа ч, эрсдэлт хүчин зүйлсийн судалгаанууд хийгдсээр байна [14-15]. Тус өмөнгөөр өвдөхөд удамшлын урьдал нөхцөл чухал нөлөөтэй байгааг зарим судалгаа тогтоосон байна [16-18]. Сүүлийн үеийн судалгаанууд нэг нуклеотидын полиморфизм нь ЭЭӨ үүсэхэд ач холбогдолтой болох талаар тэмдэглэсэн байгаа ч нэгдсэн дүгнэлтэд хүрээгүй байна [19-21]. TP53 генийн зарим полиморфизмаас хамааран p53 уургийн биохимийн шинж чанар ихээхэн ялгаатай байгааг судлаачид тогтоосон байна. Тухайлбал TP53 генийн Arg72Pro полиморфизмын Arg/Arg болон Pro/Pro хувилбарууд нь холбох идэвхжил, транскрипцийн идэвхжүүлэлт, апоптозын индукц, эсийн мөчлөгийн саатал зэргээрээ ялгаатай бөгөөд p53 Arg хувилбар нь p53 Pro хувилбараас илүү хурдан бөгөөд үр дүнтэй апоптозыг өдөөдөг болохыг тэмдэглэсэн байна [12, 22]. Гэвч эдгээр полиморфизмын улмаас ЭЭӨ үүсдэг эсэх нь маргаантай хэвээр байна. Монгол хүмүүст ЭЭӨ ба TP53 Arg72Pro полиморфизмын хамаарлыг судалсан судалгаа одоогоор хийгдээгүй байна. Харин TP53 генийн Arg72Pro полиморфизм ба давсагны хавдрын хамаарлыг судалж байжээ [23].

Бидний судалгаа ЭЭӨ-тэй хүмүүсийг харьцангуй эрүүл хүмүүстэй харьцуулж судлахад TP53 генийн 72 дахь кодоны Arg/Pro (PR) генотип нь тус өмөнгөөр өвдөх эрсдлийг 4.2 дахин статистик ач холбогдол бүхий ихэсгэж байхад Pro/Pro (PP) генотип нь хавдраар өвдөх эрсдлийг 1.3 дахин ихэсгэж байгаа боловч статистик ач холбогдолгүй байлаа. Мөн ЭЭӨ-тэй хүмүүсээс мэс заслаар авсан хавдартай ба эрүүл эдийн TP53 генийн 72 дахь кодоны полиморфизмыг харьцуулахад ялгаа ажиглагдсан ба статистик тооцоо хийж хавдраар өвдөх эрсдлийг судлахад Pro/Pro (PP) генотип нь 1.8 дахин эрсдлийг ихэсгэж байлаа. Хэдийгээр энэхүү үр дүн нь статистикийн хувьд ач холбогдол бага байгаа боловч ЭЭӨ-гийн үед 72 дахь кодоны Arg/Pro (PR) полиморфизм хавдрын эдэд өөрчлөгдснийг харуулж байна. Энэхүү судалгааны үр дүн нь Xi Chen нарын мета-анализийн судалгааны үр дүн болох Pro/Pro генотип нь ЭЭӨ-гөөр

өвдөх эрсдэлийг 1.38 дахин ихэсгэж байна гэсэн дүгнэлттэй ойролцоо байна [24]. Олон улсын зарим судлаачид TP53 генийн 72 дахь кодоны полиморфизм ба ЭЭӨ хоёрын хооронд ач холбогдол бүхий хамааралгүй ба энэхүү полиморфизм нь бие даасан нөлөө үзүүлэхгүй ч хүрээлэн буй орчны хүчин зүйлстэй харилцан үйлчлэлцсэн тохиолдолд ЭЭӨ-гийн эрсдлийг нэмэгдүүлдэг байж болохыг дурдсан байна [25].

Иймд цаашид бид илүү олон ЭЭӨ-тэй тохиолдлыг хамруулсан, өмөнгийн бусад эрсдэлт хүчин зүйлстэй холбосон судалгаа хийж Монгол хүний ЭЭӨ-д өртөмтгий байдлыг тодорхойлох нь чухал юм.

### Дүгнэлт

p53R72P-ийн Arg/Pro (PR) генотип нь Монгол хүмүүст элэгний эсийн өмөн үүсгэх эрсдлийг нэмэгдүүлж байна. Эдгээр үр дүнг баталгаажуулахын тулд илүү олон хүнийг хамарсан нэмэлт судалгаа шаардлагатай байна.

### Ном зүй

1. 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. *Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–49
2. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(5 suppl 1):S35–50.
3. Akiyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national Level: results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol* 2017;3:1683–91.
4. Baatarkhuu O, Uugantsetseg G, Munkh-Orshikh D, Naranzul N, et al. Viral hepatitis and liver diseases in Mongolia. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*, January-June 2017;7(1):69-73.)
5. Paraskevi A Farazi, Ronald A DePinho. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer*. 2006 Sep;6(9):674-87.
6. Sun Young Yim, Ju-Seog Lee. An Overview of the Genomic Characterization of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatocellular Carcinoma* 2021;8 1077–1088

7. Lee JS, Thorgeirsson SS. Genetic profiling of human hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005;25:125–132.
8. Lee JS. The mutational landscape of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol.* 2015;21:220–229.
9. Caruso S, O'Brien DR, Cleary SP, et al. Genetics of HCC: novel approaches to explore molecular diversity. *Hepatology.* 2020;2:458
10. Dania Alarcon-Vargas, Ze'ev Ronai. p53-Mdm2--the affair that never ends. *Carcinogenesis.* 2002 Apr;23(4):541-7
11. Whibley C, Pharoah PD, Hollstein M. p53 polymorphisms: cancer implications. *Nat Rev Cancer,* 2009;9, 95
12. Patrick Dumont, J I-Ju Leu, et al. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. *Nat Genet.* 2003 Mar;33(3):357-65.
13. Tang ZY. Hepatocellular carcinoma--cause, treatment and metastasis. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 445-454
14. Laura Kulik and Hashem B. El-Serag. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma *Gastroenterology.* 2019 January ; 156(2): 477–491
15. Feo F, Frau M, Tomasi ML, Brozzetti S, Pascale RM. Genetic and epigenetic control of molecular alterations in hepatocellular carcinoma. *Exp Biol Med (Maywood)* 2009; 234: 726-736
16. Dragani TA. Risk of HCC: genetic heterogeneity and complex genetics. *J Hepatol* 2010; 52: 252-257
17. Shih WL, Yu MW, Chen PJ, Wu TW, Lin CL, et al. Evidence for association with hepatocellular carcinoma at the PAPSS1 locus on chromosome 4q25 in a family-based study. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 1250-1259
18. Ezzikouri S, El Feydi AE, Benazzouz M, et al. Single nucleotide polymorphism in DNMT3B promoter and its association with hepatocellular carcinoma in a Moroccan population. *Infect Genet Evol* 2009; 9: 877-881
19. Kim YJ, Lee HS. Genetic epidemiological study on single nucleotide polymorphisms associated with hepatocellular carcinoma in patients with chronic HBV infection. *Korean J Hepatol* 2009; 15: 7-14
20. Staib F, Hussain SP, Hofseth LJ, Wang XW, Harris CC. TP53 and liver carcinogenesis. *Hum Mutat* 2003; 21: 201-216
21. Cheok CF, Verma CS, Baselga J and Lane DP: Translating p53 into the clinic. *Nat Rev Clin Oncol* 8: 25-37, 2011.
22. Bergamaschi D, Samuels Y, Sullivan A, et al. iASPP preferentially binds p53 proline-rich region and modulates apoptotic function of codon 72-polymorphic p53. *Nat Genet* 2006; 38: 1133-1141
23. Shiirevnyamba Avirmed, Bo-Shen Wang, et al. Association between MDM2SNP309 and p53r72p polymorphisms and the risk of bladder cancer in the Mongolian population. *Molecular and Clinical oncology.* 2017;7: 412-420.
24. Xi Chen, Fei Liu, Bo Li, Yong-Gang Wei, Lv-Nan Yan, Tian-Fu Wen. p53 codon 72 polymorphism and liver cancer susceptibility: A meta-analysis of epidemiologic studies. *World J Gastroenterol* 2011 March 7; 17(9): 1211-1218
25. Jiajing Cai, Yan Cai, Qiang Ma, et al. Association of p53 codon 72 polymorphism with susceptibility to hepatocellular carcinoma in a Chinese population from northeast Sichuan. *Biomedical reports* 2017;6: 217-222,

*Танилцаж нийтлэх санал өгсөн:  
Биологийн шинжлэх ухааны доктор,  
дэд профессор Ж.Оюунбилэг*