

Y染色体嵌合缺失与心脑血管疾病

■ 李嫣然^{1,2}, 程丝^{1,2}, 赵曼曼^{1,2}, 李昊^{1,2}, 王拥军^{1,2,3}

【摘要】 研究提示, 外周血白细胞发生Y染色体嵌合缺失 (mosaic loss of chromosome Y, mLOY) 增加全因死亡和心脑血管等年龄相关疾病的风险。mLOY是男性特有的遗传变异因素, 高龄、吸烟、空气污染等可能是mLOY的危险因素。近年来的全基因组关联分析 (genome wide association studies, GWAS) 研究发现了不少与mLOY相关的基因位点。基础研究和基于人类基因数据库的分析提示mLOY对心脑血管疾病的发生和复发、预后有不良影响, 其可能机制有“免疫监控”假说和“共同土壤”假说。目前针对mLOY的检测方法主要是于单核苷酸多态性基因微阵列测序数据或全基因组测序数据, 其中前者的应用更为广泛。

【关键词】 Y染色体嵌合缺失; 全基因组关联分析; 转录效应; 小胶质细胞; 心血管疾病; 脑血管疾病; 卒中

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2023.02.006

Mosaic Loss of Y Chromosome and Cardio-and Cerebrovascular Diseases

LI Yanran^{1,2}, CHENG Si^{1,2}, ZHAO Manman^{1,2}, LI Hao^{1,2}, WANG Yongjun^{1,2,3}. ¹Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; ²Center of Excellence for Omics Research, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China; ³Clinical Center for Precision Medicine in Stroke, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding Author: WANG Yongjun, E-mail: yongjunwang@ncrcnd.org.cn

【Abstract】 Recent studies have shown that mosaic loss of chromosome Y (mLOY) occurring in peripheral blood leukocytes can increase the risk of all-cause mortality and age-related diseases such as cardio- and cerebrovascular diseases. mLOY is a male-specific genetic variation, and factors such as advanced age, smoking, and air pollution may be risk factors for mLOY. Genome-wide association studies (GWAS) in recent years have identified numerous genetic loci associated with mLOY. Basic research and analysis based on human gene databases suggest that mLOY has an adverse effect on the occurrence, recurrence, and prognosis of cardio- and cerebrovascular diseases, and the possible mechanisms are the "immune surveillance" and "common soil" hypotheses. Currently, the main method for detecting mLOY is single nucleotide polymorphisms genotyping microarray sequencing data or whole-genome sequencing data, and the former is more widely used.

【Key Words】 Mosaic loss of chromosome Y; mLOY; Genome-wide association study; GWAS; Transcriptional effect; Microglia; Cardiovascular disease; Cerebrovascular disease; Stroke

Y染色体嵌合缺失 (mosaic loss of chromosome Y, mLOY) 是老年男性循环白细胞中最常见的合子后变异^[1]。目前以10%的外周血白细胞发生mLOY作为诊断阈值, 在60~70岁、70~80岁及>80岁老年男性中, mLOY发生率分别为5%~10%、15%~20%和20%~40%^[2-6]。

mLOY与心脑血管疾病以及其他年龄相关疾病的风险增加有关。既往针对外周血白细胞和中枢神经系统的单细胞多组学研究阐明了携带mLOY的免疫细胞转录情况, 提示mLOY可能通过炎症机制增加心脑血管疾病的风险。

作者单位

¹北京 100070
首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心
²国家神经系统疾病临床医学研究中心卒中多组学创新中心
³首都医科大学卒中精准临床诊疗与研究中心
通信作者
王拥军
yongjunwang@ncrcnd.org.cn



李嫣然 博士后



王拥军 教授

1 Y染色体结构与mLOY的危险因素

既往普遍认为,白细胞中的mLOY是与正常衰老有关的中性事件,没有明确的疾病表型^[7]。男性Y染色体区域长期被认为是“遗传荒地”,主要作用于性别决定和精子产生过程^[8]。Y染色体中只有伪常染色体区域1 (pseudoautosomal regions 1, PAR1) 和伪常染色体区域2 (pseudoautosomal regions 2, PAR2) 会发生重组,这些区域被称为重组区,其余被称为男性特异性区域 (male-specific region of the chromosome Y, MSY) 的部分占据了Y染色体长度的95%。目前只发现了78个蛋白编码基因定位于Y染色体^[8-9]。近年来,随着基因组研究和测序方法的发展和广泛应用,研究者开始重新关注mLOY的临床表型和致病机制探索。2014年,瑞士的Forsberg等^[2]首次报道男性外周血细胞的mLOY降低了男性的预期寿命并增加罹患肿瘤的风险。随后的一系列流行病学研究表明,高龄和吸烟是mLOY的危险因素,mLOY的发生还可能与空气污染以及生活方式有关^[10-12]。尽管上述因素对mLOY的发生有一定的影响,但导致mLOY发生的更广泛机制尚不清楚。

近年来,遗传学研究进一步探索了mLOY发生的机制^[3, 5-6, 13]。例如:2016年Zhou^[3]等对8679例肿瘤患者进行了全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS),发现mLOY与T细胞白血病/淋巴瘤相关蛋白1A (T-cell leukemia/lymphoma 1A, TCL1A) 基因位点有关。2017年英国Wright等^[5]基于85 542例男性的GWAS研究识别出19个与mLOY相关的基因组位点。2019年,该研究者团队扩大研究人群,对英国生物银行 (UK Biobank, UKB) 中的205 011例男性进行GWAS,识别出156个与细胞周期调节、基因组不稳定性 (genomic instability, GIN) 和肿瘤易感性有关的基因组位点,这些基因位点与白细胞发生mLOY风险相关^[6]。上述GWAS结果

均来自欧洲人群,2019年,日本学者Terao等^[13]在一项涵盖了95 380例日本男性的研究中,发现了46个基因座中的50个位点与东亚人群的mLOY风险相关。值得注意的是,这些易感位点与在欧洲人群中发现的位点高度重叠。

2 Y染色体嵌合缺失与心脑血管疾病

最新的流行病学研究发现,白细胞mLOY可能直接参与多器官系统疾病的发生,外周血白细胞中的mLOY已被发现与全因死亡、心血管事件、2型糖尿病、阿尔茨海默病、血液系统和实体肿瘤以及年龄相关黄斑变性等其他年龄相关疾病的风险增加相关^[2, 4, 14-19]。

既往探索mLOY与心脑血管疾病关系的研究较少。2018年,Loftfield等^[14]基于UKB数据分析,报道mLOY增加心血管疾病和糖尿病的发病风险。关于mLOY与心脑血管事件复发的研究,Dumanski等^[15]在一项纳入366例颈动脉内膜切除术患者的小样本研究中发现,mLOY增加心脑血管事件复发的风险。2022年,Sano等^[16]发表在*Science*上的研究对UKB中的223 173例男性数据进行了分析,结果显示,在平均11.5年随访期内,外周血白细胞mLOY>40%的男性死于心血管疾病的风险增加31%,其中包括高血压心脏病、充血性心力衰竭、主动脉瘤和动脉夹层等外周血管疾病。Sano等的研究进一步揭示,髓系细胞发生mLOY是衰老过程中心血管纤维化疾病发病率增加的重要危险因素。研究者还构建了造血干细胞Y染色体着丝粒缺失的mLOY小鼠模型,该模型在衰老过程出现心脏纤维化,发生mLOY的心脏巨噬细胞极化为纤维化巨噬细胞,转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 中和抗体治疗可以改善mLOY小鼠的心功能障碍^[16]。此外,2021年,缺血性卒中功能结局的遗传网络 (Genetics of Ischemic Stroke Functional Outcome, GISCOME) 和国际卒中遗传学联盟 (International Stroke

Genetics Consortium, ISGC) 组织通过计算mLOY的多基因风险评分 (polygenic risk score, PRS) 评估mLOY的遗传易感性, 结果显示, mLOY遗传易感性升高与卒中后较差的功能预后相关^[20]。

3 mLOY增加心脑血管疾病风险的可能机制

目前mLOY导致疾病易感的机制主要有“免疫监控”受损和“共同土壤”这两种假说。“免疫监控”受损假说认为, 免疫细胞发生mLOY后会直接影响其免疫监视功能, 导致免疫监视受损。mLOY改变器官组织中驻留的免疫细胞功能, 从而增加多种疾病的发生风险^[21]。“共同土壤”假说认为, 由于mLOY的遗传结构与GIN重合, 检测到的mLOY可以作为基因组不稳定性的标志, 预示着其他组织器官也可能存在异常。因此, mLOY与年龄相关的疾病可能具有共同的发病机制^[3, 5-6]。

Dumanski等^[21]对阿尔茨海默病男性患者和前列腺癌患者进行了外周血白细胞单细胞转录组分析, 在约500个常染色体基因中观察到了与mLOY相关的转录效应 (mLOY-associated transcriptional effect, LATE)。这些LATE基因不仅参与免疫功能, 还编码在其他不同的生物过程中发挥作用的蛋白质。CD99是其中1个LATE的免疫基因, 在mLOY细胞中表达下调。CD99是一种跨膜糖蛋白, 位于Y染色体的PAR1区域, 在多数组织中含量较低, 但在造血祖细胞、外周血细胞和内皮细胞等细胞类型中高表达。CD99介导免疫细胞与内皮细胞的相互作用, 参与跨内皮迁移过程, 通过加强细胞间黏附促进免疫细胞相互作用^[22]。此外, 一项对中枢神经系统的单细胞分析显示, mLOY主要出现在中枢神经系统的小胶质细胞中, 且随着年龄的增加而显著增加。研究者还发现了与小胶质细胞mLOY缺失相关的转录事件 (microglial LOY associated transcriptional event, MLATE) 基因, 提示

潜在的mLOY在中枢神经系统小胶质细胞中具有特定的转录特征。MLATE基因主要参与轴突引导、免疫细胞和胶质细胞迁移、吞噬、神经元和胶质细胞相互作用、细胞分裂和极化、细胞黏附和脂代谢过程。信号通路富集分析发现, 上述基因与TC和磷脂的外流、脂蛋白组装、增殖调节和炎症反应等通路有关^[23]。

以上研究基于外周血白细胞和中枢神经系统的单细胞多组学分析, 阐述了携带mLOY免疫细胞的转录情况, 提示mLOY可能通过炎症机制增加心脑血管疾病的风险。

4 检测方法

mLOY的检测方法主要基于单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 基因微阵列测序数据或全基因组测序数据。来自SNP微阵列基因分型的基因组两个拷贝观察信号和预期信号比值对数值 (log R ratio, LRR) 数据用于量化基因组不同部分的拷贝数状态。LRR的计算方法是基于观察到的探针强度与预期强度的对数比率计算。为了估计每个样本的mLOY, 首先计算基因分型阵列中位于Y染色体MSY探针的中位数LRR。每个样本生成连续的mLOY估计值。mLOY估计值接近零表明Y染色体状态正常, 而mLOY估计值负数值增加则表明LOY嵌合体水平增加^[2]。此外, 也可以基于性染色体PAR区域的等位基因特异性基因分型强度来识别患有mLOY的男性个体。根据PAR区域的二倍体性质, 通过母源和父源等位基因强度之间的差异进而确定mLOY, mLOY导致父源等位基因强度相对于母源等位基因强度降低^[6]。全基因组测序数据估计mLOY比例则是通过比较Y染色体上相对于全基因组的读取深度, 从全基因组测序数据中估计mLOY嵌合体比例^[24]。相较于全基因组测序, 基于SNP基因微阵列测序具备较高测序深度和较低的测序成本, 因而应用更广泛。

在基因组时代,迫切需要开发心脑血管疾病分层的生物标志物。mLOY特性允许其作为灵敏、可靠、高通量生物标志物应用于心脑血管疾病,探讨mLOY在心脑血管疾病的致病机制具有重要意义。

参考文献

- [1] FORSBERG L A, GISSELSSON D, DUMANSKI J P. Mosaicism in health and disease - clones picking up speed[J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18 (2) : 128-142.
- [2] FORSBERG L A, RASI C, MALMQVIST N, et al. Mosaic loss of chromosome Y in peripheral blood is associated with shorter survival and higher risk of cancer[J]. *Nat Genet*, 2014, 46 (6) : 624-628.
- [3] ZHOU W Y, MACHIELA M J, FREEDMAN N D, et al. Mosaic loss of chromosome Y is associated with common variation near TCL1A[J]. *Nat Genet*, 2016, 48 (5) : 563-568.
- [4] DUMANSKI J P, LAMBERT J C, RASI C, et al. Mosaic loss of chromosome Y in blood is associated with alzheimer disease[J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 98 (6) : 1208-1219.
- [5] WRIGHT D J, DAY F R, KERRISON N D, et al. Genetic variants associated with mosaic Y chromosome loss highlight cell cycle genes and overlap with cancer susceptibility[J]. *Nat Genet*, 2017, 49 (5) : 674-679.
- [6] THOMPSON D J, GENOVESE G, HALVARDSON J, et al. Genetic predisposition to mosaic Y chromosome loss in blood[J]. *Nature*, 2019, 575 (7784) : 652-657.
- [7] United Kingdom Cancer Cytogenetics Group (UKCCG). Loss of the Y chromosome from normal and neoplastic bone marrows[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1992, 5 (1) : 83-88.
- [8] JOBLING M A, TYLER-SMITH C. Human Y-chromosome variation in the genome-sequencing era[J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18 (8) : 485-497.
- [9] MAAN A A, EALES J, AKBAROV A, et al. The Y chromosome; a blueprint for men's health?[J]. *Eur J Hum Gene*, 2017, 25 (11) : 1181-1188.
- [10] DUMANSKI J P, RASI C, LÖNN M, et al. Mutagenesis. Smoking is associated with mosaic loss of chromosome Y[J]. *Science*, 2015, 347 (6217) : 81-83.
- [11] WONG J Y Y, MARGOLIS H G, MACHIELA M, et al. Outdoor air pollution and mosaic loss of chromosome Y in older men from the cardiovascular health study[J/OL]. *Environ Int*, 2018, 116: 239-247[2022-12-10].<https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.030>.
- [12] LIU Y H, BAI Y S, WU X L, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons exposure and their joint effects with age, smoking, and TCL1A variants on mosaic loss of chromosome Y among coke-oven workers[J/OL]. *Environ Pollut*, 2020, 258: 113655[2022-12-10]. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113655>.
- [13] TERAOKA C, MOMOZAWA Y, ISHIGAKI K, et al. GWAS of mosaic loss of chromosome Y highlights genetic effects on blood cell differentiation[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1) : 4719[2022-10-10]. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12705-5>.
- [14] LOFTFIELD E, ZHOU W, GRAUBARD B I, et al. Predictors of mosaic chromosome Y loss and associations with mortality in the UK Biobank[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 12316[2022-10-10].<https://doi.org/10.1038/s41598-018-30759-1>.
- [15] DUMANSKI J P, SUNDRSTRÖM J, FORSBERG L A. Loss of chromosome Y in leukocytes and major cardiovascular events[J/OL]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2017, 10 (4) : e001820[2022-12-10].<https://doi.org/10.1161/circgenetics.117.001820>.
- [16] SANO S, HORITANI K, OGAWA H, et al. Hematopoietic loss of Y chromosome leads to cardiac fibrosis and heart failure mortality[J]. *Science*, 2022, 377 (6603) : 292-297.
- [17] NOVESKI P, MADJUNKOVA S, SUKAROVA STEFANOVSKA E, et al. Loss of Y chromosome in peripheral blood of colorectal and prostate cancer patients[J/OL]. *PLoS ONE*, 2016, 11 (1) : e0146264[2022-12-10].<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146264>.
- [18] MACHIELA M J, DAGNALL C L, PATHAK A, et al. Mosaic chromosome Y loss and testicular germ cell tumor risk[J]. *J Hum Genet*, 2017, 62 (6) : 637-640.
- [19] GRASSMANN F, KIEL C, DEN HOLLANDER A I, et al. Y chromosome mosaicism is associated with age-related macular degeneration[J]. *Eur J Hum Genet*, 2019, 27 (1) : 36-41.
- [20] JOHANSSON M, PEDERSEN A, COLE J W, et al. Genetic predisposition to mosaic chromosomal loss is associated with functional outcome after ischemic stroke[J/OL]. *Neurol Genet*, 2021, 7 (6) : e634[2022-12-10]. <https://doi.org/10.1212/nxg.0000000000000634>.
- [21] DUMANSKI J P, HALVARDSON J, DAVIES H, et al. Immune cells lacking Y chromosome show dysregulation of autosomal gene expression[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78 (8) : 4019-4033.

- [22] MATTISSON J, DANIELSSON M, HAMMOND M, et al. Leukocytes with chromosome Y loss have reduced abundance of the cell surface immunoprotein CD99[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 15160[2022-12-10]. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94588-5>.
- [23] VERMEULEN M C, PEARSE R, YOUNG-PEARSE T, et al. Mosaic loss of chromosome Y in aged human microglia[J]. *Genome Res*, 2022, 32 (10) : 1795-1807.
- [24] FORSBERG L A, HALVARDSON J, RYCHLICKA-BUNIOWSKA E, et al. Mosaic loss of chromosome Y in leukocytes matters[J]. *Nat Genet*, 2019, 51 (1) : 4-7.

收稿日期: 2022-12-19

本文编辑: 栾璟煜



【点睛】 mL0Y作为男性特异性变异,随着基因组研究和测序方法的发展,被证明与心脑血管性疾病风险和预后相关,目前其具体机制和临床意义尚缺乏更深入的研究结果,但其有作为心脑血管疾病研究中灵敏、可靠、高通量生物标志物的应用潜力。