

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Мозаичная потеря Y-хромосомы при нейродегенеративных и онкологических заболеваниях человека

И.Л. Кузнецова^{1, 2}✉, Л.И. Уральский^{1, 2}, Т.В. Тяжелова¹, Т.В. Андреева^{1, 2, 3}, Е.И. Робаев^{1, 2, 3}

¹ Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, отдел геномики и генетики человека, Москва, Россия

² Научно-технологический университет «Сириус», Научный центр генетики и наук о жизни, Сочи, Россия

³ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Центр генетики и генетических технологий, биологический факультет, Москва, Россия

✉ irakuzn@gmail.com

Аннотация. Одно из наиболее актуальных направлений современной генетики и геномики человека – разработка новых биомаркеров для прогнозирования и раннего выявления заболеваний человека, а также для мониторинга ответа на терапию. До недавнего времени считалось, что функция генов Y-хромосомы человека ограничена определением пола и контролем сперматогенеза. Благодаря созданию крупных баз данных, полученных на основе метода поиска ассоциаций (GWAS), произошел переход к использованию больших выборок при анализе генетических изменений в норме и при патологиях, в том числе стало возможно оценить связь мозаичной анеуплоидии по Y-хромосоме в соматических клетках с более короткой продолжительностью жизни у мужчин по сравнению с женщинами. На основе данных Британского биобанка (UK Biobank) была обнаружена ассоциация между мозаичной потерей Y-хромосомы (mLOY) в лейкоцитах периферической крови с возрастом мужчин старше 70 лет, а также с рядом онкологических, сердечных, метаболических, нейродегенеративных и психических заболеваний. В результате mLOY в клетках периферической крови стала рассматриваться в качестве потенциального маркера биологического возраста мужчин и как маркер определенных возрастных болезней. На сегодняшний день определено множество ассоциаций между mLOY и генами, выявленными на основании данных GWAS и транскриптомов в пораженных тканях, однако не установлены ни точная причина возникновения mLOY, ни влияние и последствия этого феномена на уровне всего организма. В частности, неясно, влияет ли анеуплоидия по Y-хромосоме в клетках крови на развитие патологий, проявляющихся в других органах, например на мозг при болезни Альцгеймера, или представляет собой нейтральный биомаркер общей геномной нестабильности. В обзоре рассмотрены основные патологии и генетические факторы, ассоциированные с mLOY, и гипотезы их взаимосвязи. Особое внимание уделено последним исследованиям, посвященным mLOY в клетках мозга при болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: мозаичная потеря Y-хромосомы (mLOY); болезнь Альцгеймера; GWAS; возрастные заболевания; онкологические заболевания.

Для цитирования: Кузнецова И.Л., Уральский Л.И., Тяжелова Т.В., Андреева Т.В., Робаев Е.И. Мозаичная потеря Y-хромосомы при нейродегенеративных и онкологических заболеваниях человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(5):502-511. DOI 10.18699/VJGB-23-61

Mosaic loss of the Y chromosome in human neurodegenerative and oncological diseases

I.L. Kuznetsova^{1, 2}✉, L.I. Uralsky^{1, 2}, T.V. Tyazhelova¹, T.V. Andreeva^{1, 2, 3}, E.I. Rogaev^{1, 2, 3}

¹ Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Department of Genomics and Human Genetics, Moscow, Russia

² Sirius University of Science and Technology, Scientific Center for Genetics and Life Sciences, Sochi, Russia

³ Lomonosov Moscow State University, Center for Genetics and Genetic Technologies, Faculty of Biology, Moscow, Russia

✉ irakuzn@gmail.com

Abstract. The development of new biomarkers for prediction and early detection of human diseases, as well as for monitoring the response to therapy is one of the most relevant areas of modern human genetics and genomics. Until recently, it was believed that the function of human Y chromosome genes was limited to determining sex and controlling spermatogenesis. Thanks to occurrence of large databases of the genome-wide association study (GWAS), there has been a transition to the use of large samples for analyzing genetic changes in both normal and pathological conditions. This has made it possible to assess the association of mosaic aneuploidy of the Y chromosome in somatic cells with a shorter lifespan in men compared to women. Based on data from the UK Biobank, an association was found between mosaic loss of the Y chromosome (mLOY) in peripheral blood leukocytes and the age of men over 70, as well as a number of oncological, cardiac, metabolic, neurodegenerative, and psychiatric diseases. As a result, mLOY in peripheral blood cells has been considered a potential marker of biological age in men and as a marker of certain age-related diseases. Currently, numerous associations have been identified between mLOY and genes based on GWAS and transcriptomes in affected tissues. However, the exact cause of mLOY and the impact and consequences of this

phenomenon at the whole organism level have not been established. In particular, it is unclear whether aneuploidy of the Y chromosome in blood cells may affect the development of pathologies that manifest in other organs, such as the brain in Alzheimer's disease, or whether it is a neutral biomarker of general genomic instability. This review examines the main pathologies and genetic factors associated with mLOY, as well as the hypotheses regarding their interplay. Special attention is given to recent studies on mLOY in brain cells in Alzheimer's disease.

Key words: mosaic loss of Y chromosome (mLOY); Alzheimer's disease; GWAS; age-related diseases; oncological diseases.

For citation: Kuznetsova I.L., Uralsky L.I., Tyazhelova T.V., Andreeva T.V., Rogaev E.I. Mosaic loss of the Y chromosome in human neurodegenerative and oncological diseases. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(5):502-511. DOI 10.18699/VJGB-23-61

Введение

Анеуплоидия по Y-хромосоме в соматических клетках, возникающая с возрастом, впервые была выявлена 50 лет назад с помощью кариотипирования клеток крови (Jacobs et al., 1963) и отнесена к обычному возрастному феномену накопления постзиготических генетических аберраций как половых хромосом, так и аутосом, не связанных с заболеваниями (Pierre, Hoagland, 1972). Несколько позже было проведено кариотипирование клеток костного мозга у больных мужчин с острым миелоидным лейкозом, миелодиспластическим синдромом (МДС), миелопролиферативным заболеванием (МПЗ) и здоровых доноров, для того чтобы оценить вклад LOY (потеря Y-хромосомы) в злокачественность заболевания (Pierre, Hoagland, 1972; Loss of the Y chromosome..., 1992).

Несмотря на то что анеуплоидия характерна для многих видов опухолей, частота встречаемости и уровень mLOY как у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, так и у здоровых доноров зависят от возраста мужчины, а не от злокачественности заболевания, и поэтому mLOY не может рассматриваться как маркер злокачественного клона. Вследствие этого в течение нескольких десятилетий ученые не относили mLOY к разряду жизненно важных факторов, в том числе исходя из факта, что женщины жизнеспособны без Y-хромосомы.

Позже гипотеза об отсутствии связи mLOY с заболеваниями была опровергнута в ряде работ, в которых использован метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Установлено, что частота встречаемости mLOY повышена в различных солидных опухолях (van Dekken et al., 1990; Sandberg, 1992; König et al., 1994; Takahashi et al., 1994), при аутоиммунном тиреоидите, онкогематологических заболеваниях (Persani et al., 2012) и первичном билиарном циррозе (Lleo et al., 2013). В последние годы с появлением методов секвенирования нового поколения и крупных баз данных GWAS с подробным клиническим описанием доноров, включая базу данных Британского биобанка, стало возможно с высокой точностью статистически оценить частоту mLOY. Выявлено, что у 40 % мужчин старше 70 лет Y-хромосома отсутствует в более 5 % периферических иммунных клеток крови, а также что mLOY в периферической крови связана с повышенным риском смертности от всех причин (Thompson et al., 2019).

За последнее десятилетие были обнаружены устойчивые ассоциации между mLOY в крови и разнообразными возрастными заболеваниями, включая гематологические (Forsberg et al., 2014; Cáceres et al., 2020) и негематологические виды рака (Forsberg et al., 2012, 2014; Cáceres et al., 2020), при которых частота mLOY варьирует от 15

до 80 % (Zhang et al., 2007; Bianchi, 2009; Silva Veiga et al., 2012; Duijff et al., 2013), дегенерацию желтого пятна (Forsberg et al., 2014; Cáceres et al., 2020; Duan et al., 2022), сердечно-сосудистые заболевания (Sano et al., 2022) и нейродегенеративные заболевания (Dumanski et al., 2016; Vermeulen et al., 2022). Дополнительно было установлено влияние таких внешних факторов, как курение и загрязнение окружающей среды, на уровень mLOY в клетках крови (Dumanski et al., 2015; Qin et al., 2019).

На основании этих результатов выдвинуто предположение, что биологическое значение Y-хромосомы выходит за рамки определения пола и сперматогенеза, и она может участвовать патологических процессах, молекулярно-биологическую основу которых еще предстоит изучить. Наибольшее количество исследований mLOY при патологиях связано с онкологическими заболеваниями и болезнью Альцгеймера, которые мы рассмотрим подробнее.

Патологии, связанные с mLOY

LOY в клетках солидных опухолей

Мозаичная потеря Y-хромосомы (mLOY) была зарегистрирована методом FISH в опухолях различных типов рака желудка, где встречаемость варьировала от 61 до 69 % (Hunter et al., 1993; Beuzen et al., 2000), в 33–36 % случаев новообразований поджелудочной железы (Chia-Hsien Cheng et al., 2001; Kowalski et al., 2007), 23–34 % случаев рака мочевого пузыря (Sauter et al., 1995; Minner et al., 2010) и в 12.7 % рака груди у мужчин (Agahozo et al., 2020). Достаточно хорошо изучены с помощью метода FISH mLOY при различных типах почечно-клеточного рака, где встречаемость LOY варьирует от 77 % при папиллярном почечно-клеточном раке до 39 % при наиболее распространенном типе – светлоклеточном почечно-клеточном раке (Büscheck et al., 2021).

В частности, было выдвинуто предположение, что аберрации Y-хромосомы могут быть причиной более частого возникновения светлоклеточного почечно-клеточного рака у мужчин по сравнению с женщинами. Действительно, помимо ранее известных вариаций числа копий в аутосомах, связанных с этим заболеванием, с помощью анализа полногеномных данных и мультиплексной ПЦР показано, что у более чем 30 % пациентов мужского пола обнаруживается LOY в опухолевых клетках (Arseneault et al., 2017). Удивительно, но в опухолевых образцах рака предстательной железы встречаемость LOY оказалась очень низкой. Так, на выборке, состоящей из 2053 образцов от пациентов, подвергшихся простатэктомии, только в 12 выявлена анеуплоидия по Y-хромосоме (Stahl et al.,

2012). Такая низкая частота встречаемости может объясняться тем, что mLOY отображает общую хромосомную нестабильность опухолевых клеток, которая в случае рака простаты ниже относительно многих других типов рака (de Matos et al., 2019).

В связи с распространенностью LOY в крови было ожидаемо выявить повышенную частоту встречаемости LOY в образцах костного мозга у пациентов с различными гематологическими нарушениями. При исследовании 237 образцов от пациентов – больных с МПЗ, МДС, острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), хроническим миелоидным лейкозом, множественной миеломой и лимфомой, LOY была обнаружена только в 10 % случаев (Zhang et al., 2007).

К сожалению, прогностический потенциал LOY в опухолях до конца неясен. При раке шеи и головы LOY в клетках опухоли может быть индикатором резистентности к терапии (Hollows et al., 2019). В случае инвазивных уротелиальных раков LOY в опухолях не была связана с выживаемостью, повышенным риском рецидивов или повышенным риском прогрессирования (Minner et al., 2010). Например, в случае рака простаты не обнаружено значимых ассоциаций между потерей Y-хромосомы в клетках опухоли и возрастом пациента, стадией развития опухоли и риском ее рецидива, но значительно связано с высоким уровнем Глисона и, соответственно, с плохим прогнозом исхода заболевания (Stahl et al., 2012).

Таким образом, отсутствие Y-хромосомы является распространенным событием для опухолей, но отличается в частоте встречаемости для разных типов рака; и пока накоплено недостаточно данных для детального понимания причин таких отличий. Другими словами, наличие и уровень mLOY в опухоли еще нельзя рассматривать как маркер злокачественности или считать важной информацией для прогноза лечения и рецидива.

mLOY в периферической крови при гематологических и негематологических онкозаболеваниях

Исследование крупной когорты на основе базы данных Упсальского лонгитюдного исследования взрослых мужчин (ULSAM) показало, что мужчины с mLOY в крови имели повышенный риск диагностики рака и смертности от различных негематологических видов рака (Forsberg et al., 2014). Проведен анализ, включающий данные для всех случаев солидных опухолей, представленных в Британском биобанке, результаты которого подтвердили связь частоты встречаемости mLOY и наличия опухоли (Loftfield et al., 2019). Ассоциация mLOY в крови с риском развития рака в других органах описана в нескольких независимых исследованиях на меньших выборках, например, повышенная частота mLOY, по сравнению с возрастной нормой, была показана для рака простаты и колоректального рака (Noveski et al., 2016).

Потеря Y-хромосомы в лейкоцитах также может выступать как маркер опухолевого клона при гематологических заболеваниях. Например, найдены ассоциации mLOY с прогнозом более тяжелого течения при таких лейкозах, как ОМЛ (Holmes et al., 1985), хронический миелоидный лейкоз (Lippert et al., 2010) и хронический лимфоцитарный лейкоз (Chapiro et al., 2014). Однако в случае МДС, не перешедшего в ОМЛ, наличие mLOY может быть благо-

приятным фактором для выздоровления (García-Isidoro et al., 1997). Еще одно выявленное условие устойчивой ассоциации с МДС и возможностью прогнозирования его течения – наличие mLOY в очень высокой доле (более 75 %) клеток крови (Wiktor et al., 2000; Ouseph et al., 2021).

Попытка сузить область поиска до специфических типов клеток в случае МДС была предпринята в работе (Ganster et al., 2015), где проанализировано соотношение уровня mLOY в клетках CD34+, связанных с МДС, и mLOY – в клетках CD3+, не связанных с МДС. В результате было показано, что уровень mLOY и в CD34+, и в CD3+-клетках зависит от возраста у мужчин без гематологических заболеваний, а в случае клеток CD34+ был значительно выше у пациентов с МДС по сравнению с пожилыми контрольными мужчинами без гематологических патологий. Эти данные свидетельствуют о том, что уровень LOY в крови имеет возрастную основу, но также связан с МДС. Кроме того, чтобы отличить возрастные изменения от повышенной mLOY при МДС, C. Ganster с коллегами (2015) определили границу уровня LOY в CD34+ в периферической крови, составляющую 21.5 %.

Интересные данные на китайской когорте были получены в исследовании mLOY при раке легких, где она является защитным фактором от развития рака легких, но только у некурящих пациентов (Qin et al., 2019). Это единственное сообщение о возможном протективном факторе mLOY, которое сложно интерпретировать.

Дополнительно следует отметить результаты анализа данных из Британского биобанка, противоречащие вышеизложенным, которые привели к выводу, что mLOY прежде всего ассоциирована с возрастом и курением, но не с распространенными видами рака (Zhou et al., 2016). Это заключение было подвергнуто критике, поскольку в выборке были использованы данные не только для лейкоцитов, но и для клеток буккального эпителия (Forsberg et al., 2019). Позже было показано, что при анализе mLOY добавление данных для буккального эпителия нивелирует результат, полученный для mLOY в лейкоцитах (Zhou et al., 2016). Таким образом, несмотря на некоторые разногласия в результатах исследований, можно сделать вывод, что mLOY в крови человека обладает значительным потенциалом в качестве одного из биомаркеров злокачественных заболеваний, особенно при уровне выше 20 %.

Механизм возникновения mLOY

Результаты цитологических исследований указывают на то, что потеря Y-хромосомы в соматических клетках происходит во время деления. Наиболее распространена версия, что mLOY связана с механизмом, включающим формирование микроядра с изолированной Y-хромосомой после неправильной сегрегации хромосом во время митоза с последующим разрушением образовавшегося микроядра путем аутофагии, что приводит к появлению клеток 45,X0 у пожилых мужчин (Guttenbach et al., 1994; Ly et al., 2019; Guo et al., 2020). Возрастные факторы, такие как укорочение теломер и дисфункция центромер, могут усиливать нарушения сегрегации хромосом. По сравнению с мозаичной анеуплоидией по аутосомам и X-хромосоме, mLOY – более частое событие, по-видимому, вследствие ее общего гетерохроматинизированного статуса и небольшого размера

(Clark, 2014; Wright et al., 2017). Кроме того, Y-хромосома человека обогащена повторяющимися последовательностями, которые, возможно, играют роль в нарушении сегрегации во время митоза (Jobling, Tyler-Smith, 2017).

Остается неясным, на какой стадии дифференцировки лейкоцитов человека происходят потеря Y-хромосомы и запуск клонирования клеток с кариотипом 45,X0. Одна из гипотез связана с первичной потерей Y-хромосомы в гематопозитических предшественниках. Этот процесс может быть объединен с клональным гемопоэзом с неопределенным потенциалом (CHIP), который определяется как обнаружение соматических мутаций в генах, обычно связанных с миелоидными новообразованиями, в периферической крови индивидов без признаков гематологического злокачественного новообразования. CHIP возникает из-за старения гемопоэтических стволовых клеток, которые накопили мутации, приводящие к пролиферативному преимуществу по сравнению со своими сверстниками и, как следствие, к клональной экспансии (Genovese et al., 2014; Jaiswal et al., 2014).

Клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом – возрастной феномен, регулярно наблюдаемый у здоровых пожилых людей с частотой до 10 % в возрасте 70 лет, однако он также связан с повышенным риском гематологических злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых заболеваний (Genovese et al., 2014; Jaiswal et al., 2014, 2017). Версия, является ли mLOY одним из проявлений, сопутствующим CHIP, рассмотрена в работе (Ljungström et al., 2022), где был проведен анализ частоты мутаций и mLOY в моноцитах мужчин 65–90 лет. Результаты свидетельствуют о частом сосуществовании mLOY и CHIP в моноцитах. В другой работе также было показано совместное появление LOY и CHIP в клетках костного мозга, полученных от пациентов, направленных на клиническое обследование костного мозга (Ouseph et al., 2021). Надо отметить, что при исследовании моноцитов также обнаружены случаи с LOY без CHIP и наоборот. Но размер выборок в этих работах был очень ограничен (24 и 73 участника), и полученный результат требует подтверждения в дальнейших исследованиях. Необходимо принимать во внимание, что CHIP наблюдается у 10 %, а mLOY – у 40 % 70-летних мужчин.

Мозаичная потеря Y-хромосомы выделяется среди анеуплоидий в лейкоцитах по остальным хромосомам более высокой частотой встречаемости и, по-видимому, может быть биомаркером общей хромосомной нестабильности, характерной для общего старения организма и для многих заболеваний человека. Однако использование mLOY в диагностических и прогностических целях преждевременно ввиду отсутствия точных механистических данных о природе этого явления. Еще предстоит найти ответ на вопросы: зависит ли наблюдаемый уровень mLOY от событий *de novo* или от высокой клональности, и как оба возможных механизма связаны со стадиями различных заболеваний.

Генетические факторы mLOY

Y-хромосома человека, по последней версии (T2T-CHM13v2.0, далее T2T-Y) сборки генома человека, имеет длину более 62 млн пар оснований (Rhie et al., 2022). Она

состоит из трех основных областей: концы хромосомы содержат псевдоаутосомные области (PAR1 и PAR2), гомологичные концевым участкам X-хромосомы, а оставшаяся часть (около 95 %) представляет собой специфичную мужскую область Y-хромосомы MSY (male-specific region of the Y chromosome), которая не рекомбинирует (Colaco, Modi, 2018), в результате чего в MSY происходит накопление повторяющихся последовательностей.

По версии T2T-Y сборки, Y-хромосома содержит 693 аннотированных гена и 888 транскриптов, из которых 107 (493 транскрипта) – белок-кодирующие. В дополнение к наличию всех генов, аннотированных в GRCh38-Y, сборка T2T-Y содержит 110 собственных генов, среди которых 42 предсказаны как белок-кодирующие. Гены Y постоянно деградируют, что может быть обусловлено отсутствием рекомбинации на этой хромосоме. Наличие большого числа повторов, в свою очередь, способствует хромосомным перестройкам и внутривхромосомной рекомбинации (Jobling, Tyler-Smith, 2003; de Knijff, 2022). С приходом эры GWAS варианты Y-хромосомы, к сожалению, не вошли во множество таких исследований из-за отсутствия рекомбинации и высокого содержания повторов (Хуе, Tyler-Smith, 2017; Parker et al., 2020), вследствие чего Y-хромосома намного хуже охарактеризована в молекулярно-генетическом аспекте по сравнению с остальными хромосомами человека.

Для выявления молекулярно-генетических факторов, лежащих в основе возникновения у определенной доли мужчин mLOY, используются прежде всего данные GWAS для аутосом. Первая обнаруженная генетическая ассоциация с mLOY была связана с однонуклеотидной вариацией rs2887399 вблизи гена *TCL1A* (Zhou et al., 2016). Продукт этого гена, белок TCL1A, участвует в канцерогенезе, в основном за счет хромосомных перестроек (Laine et al., 2000). Сильная ассоциация между rs2887399 и mLOY была воспроизведена в последующих исследованиях на других когортах (Wright et al., 2017; Thompson et al., 2019). Всего на сегодняшний день с использованием данных Британского биобанка стало известно о более чем 150 генетических вариантах в аутосомах, ассоциированных с mLOY (Thompson et al., 2019), среди которых варианты в генах, связанных с общей регуляцией клеточного цикла (*CCND2*, *CCND3*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDK5RAP1*, *ATM*), структурой хроматина при митозе (*NCAPG2*, *SMC2*), структурой и функцией кинетохора и веретена деления (*CENPN*, *CENPU*, *PMF1*, *ZWILCH*, *SPDL1*).

Обнаружены ассоциации с генами восприимчивости к раку, а также с соматическими факторами роста опухоли и мишенями противоопухолевой терапии. К таким генам относятся, например, гены, кодирующие белки, которые участвуют в распознавании реагирования на повреждение ДНК (*SETD2*, *DDB2*, *PARP1*, *ATM*, *TP53* и *CHEK2*) и в апоптотических процессах (*PMAIP1*, *SPOP*, *LTBR*, *SGMS1*, *TP53INP1*, *DAP*, гены семейства BCL-2). Эти ассоциации были подтверждены на японской и европейской популяционных выборках, суммарно содержащих данные для более 750 тыс. мужчин (Thompson et al., 2019), и позже эти варианты были успешно использованы для предсказания mLOY методом оценки полигенного риска (Riaz et al., 2021).

Выявленные генетические вариации в генах, ключевых для клеточного цикла, дают основание предположить, что благодаря им клетки без Y-хромосомы могут избегать молекулярных процессов, которые уничтожают анеуплоидные клетки, в результате чего происходят их пролиферация и накопление в ткани. Тем более в самой Y-хромосоме нет генов, связанных с выживанием соматических клеток или митозом, поэтому ее отсутствие не должно быть связано с ограничениями для деления клетки (Maan et al., 2017). С другой стороны, многие из наиболее часто наблюдаемых мутаций, ассоциированные с LOY, связаны с общей геномной нестабильностью. Действительно, на основании данных GWAS крупного когортного исследования показано, что мозаичность по аутосомным хромосомам чаще встречается у мужчин с LOY (Zhou et al., 2016).

Большинство обнаруженных генетических вариантов, связанных с mLOY, часто расположено вблизи генов, известных как кодирующие факторы роста опухоли, мишени для лечения рака или способствующие восприимчивости к раку. Это одно из объяснений ассоциации mLOY с негематологическими видами рака, причем выявленные локусы ассоциированы не только с различными типами рака мужских органов (рак простаты и герминогенная опухоль яичек), но и с не зависящими от пола типами рака (рак легких, колоректальный рак, глиома и почечно-клеточный рак), а также связаны с повышенным риском развития специфичных для женщин негематологических видов рака (рак молочной железы, яичников и эндометрия) (Thompson et al., 2019). Исходя из этих результатов, можно сделать вывод, что mLOY отражает определенное общее аутосомно-детерминированное состояние организма.

Помимо выяснения первопричины mLOY, задачей генетических исследований этого феномена является установление последствий мозаичного отсутствия всех генов половой хромосомы в лейкоцитах на пожилой мужской организм. Одна из гипотез заключается в том, что можно рассматривать потерю определенных генов в связи с клональным отсутствием Y-хромосомы как причину запуска молекулярно-биологических процессов, ведущих к возрастным патологиям. В частности, можно предположить, что потеря генов в областях PAR1 и PAR2 может повлиять на уровень экспрессии этих генов.

Таким примером является ген *CD99*, расположенный в области PAR1 Y- и X-хромосом, не подлежащий X-инактивации у женщин (Sharp et al., 2011), что может указывать на важность его сбалансированной экспрессии. Ген *CD99*, наиболее высоко экспрессируемый в клетках крови, кодирует трансмембранный гликопротеин CD99, который играет важную роль в функционировании иммунной системы и влияет на ключевые свойства лейкоцитов (Sohn et al., 2001; Schenkel et al., 2002; Brémond et al., 2009; Pasello et al., 2018). Действительно, методом CITESeq, позволяющим, помимо секвенирования РНК, получить информацию о поверхностных белках единичных клеток, установлено пониженное содержание белка CD99 в единичных лейкоцитах без Y-хромосомы, что может указывать на связь LOY с иммунными функциями организма в лейкоцитах, которое зависит от гомологичных участков половых хромосом (Mattisson et al., 2021).

Другой ген Y-хромосомы, который напрямую может влиять на развитие злокачественной опухоли, – *KDM6C*, расположен в MSY-области и кодирует гистоновую деметилазу. Ген *KDM6C* имеет функционально сходный X-сцепленный гомолог *KDM6A*, дефицит которого, в частности, связан с прогрессированием светлоклеточного почечно-клеточного рака (Arseneault et al., 2017). Интерес представляют также гены Y-хромосомы, функционально соответствующие опухолевым супрессорам: *KDM5B* и *KDM5D* (деметилазы гистонов), *DDX3Y* (РНК-геликаза), *EIF1AY* (фактор инициации трансляции), *RPS4Y1* (субъединица рибосомы), *ZFY* (фактор транскрипции) (Dunford et al., 2017; Willis-Owen et al., 2021).

Развитие омиксных исследований дало возможность более детально рассмотреть потенциальные дополнительные функции генов Y-хромосомы. Так, на основании протеомных исследований обнаружено, что ген *DDX3Y*, расположенный в MSY-области Y-хромосомы, может модулировать дифференцировку нейронов (Vakilian et al., 2015), а гаплогруппа Y-хромосомы может быть фактором риска рака предстательной железы (Cannon-Albright et al., 2014). Установлено, что SRY (область MSY, определяющая пол), возможно, является онкогенным фактором (Murakami et al., 2014), более того, SRY участвует в молекулярно-генетическом пути, связанном с легочной артериальной гипертензией (Yan et al., 2018).

Получены первые свидетельства о возможном влиянии mLOY на экспрессию аутосомных генов. В частности, на основании данных секвенирования транскриптов единичных клеток (scRNAseq) обнаружено повышение экспрессии известного онкогена *TCL1A*. Продукт этого гена, белок TCL1, – стимулятор клеточной пролиферации (Thompson et al., 2019). В опухолях с mLOY наблюдается повышенная экспрессия генов, которые участвуют в резистентности как к лучевой терапии, так и к химиотерапевтическим препаратам на основе цисплатина (Hollows et al., 2019), что отчасти может объяснять связь mLOY с прогнозом лечения.

Таким образом, генетические исследования свидетельствуют о том, что mLOY детерминирован как высокополигенное явление. К сожалению, на основании данных GWAS сложно проследить, влияют ли однонуклеотидные и структурные вариации в самой Y-хромосоме на риск появления mLOY. В частности, для популяционных исследований актуально будет выяснить, как связаны гаплогруппы Y-хромосомы с различными показателями mLOY. Исходя из генетических факторов, установленных в результате поиска ассоциаций, можно сделать вывод, что на mLOY влияют, во-первых, увеличение частоты ошибок во время митоза, а во-вторых, нарушение распознавания хромосомного дисбаланса и ухудшение апоптотической регуляции.

mLOY и болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующее и необратимое нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы, ответственное за ~70% всех случаев деменции. В результате генетических исследований найдены мутации в генах *PSEN1*, *PSEN2* и *APP*, которые являются основной причиной семейной БА (Sorbi et al., 1995; Masters et al., 2015). Известно множество вариаций в генах –

факторах риска развития спорадической болезни Альцгеймера. Среди них аллель аполипопротеина E4 (ApoE4) – наибольший генетический фактор риска, при этом гомозиготное носительство ApoE4 в 14 раз увеличивает склонность к развитию БА (Yamazaki et al., 2019). Хотя продолжительность жизни мужчин в среднем меньше, чем у женщин, данное возрастное летальное заболевание у мужчин развивается реже, и поэтому влияние мужской половой хромосомы на патогенез БА было малоожидано. Однако результаты первого исследования «случай-контроль» mLOY у больных БА с использованием базы данных European Alzheimer’s Disease Initiative stage 1, ULSAM и Перспективного исследования сосудистой системы у пожилых жителей Уппсалы (PIVUS), показали, что mLOY статистически значимо в среднем в 2.8 раза чаще встречается в лейкоцитах у мужчин с БА по сравнению с контрольной выборкой без патологий мозга (Dumanski et al., 2016). Эти результаты были основаны на анализе данных секвенирования с высоким качеством 606 образцов ДНК крови больных БА и 1005 – контрольной выборки всех возрастов.

Чтобы минимизировать непосредственное влияние на результат фактора возраста как на риск развития БА, так и mLOY, было получено отдельное подтверждение ассоциации БА и mLOY на двух подвыборках с узкими возрастными рамками: мужчин в возрасте 70–75 и 75–80 лет (Dumanski et al., 2016). Обнаруженная ассоциация сохранялась и при учете влияния других возрастных заболеваний (сердечно-сосудистых, диабета), а также вредных привычек (прием алкоголя и курения). Данные лонгитюдных исследований, в которых участники тестировались несколько раз с временным интервалом около 10 лет, позволили оценить, является ли mLOY фактором риска для болезни Альцгеймера. Так, за время наблюдения ULSAM и PIVUS зарегистрировано 140 единичных случаев БА. Результаты анализа данных для этих индивидов, с поправкой на возраст взятия пробы крови и возрастные заболевания, показали, что mLOY – достоверный фактор риска БА, увеличивающий вероятность ее диагноза в 6.8 раза.

Поскольку гаплотип ApoE4 – один из важнейших факторов риска развития БА, а также единственный на сегодняшний день подтвержденный на множестве независимых выборок генетический фактор, влияющий на продолжительность жизни (Nebel et al., 2011), его вклад все чаще оценивают в исследованиях, связанных с возрастными заболеваниями. Известно, что наличие гаплотипа ApoE4 может повлиять на фенотипическое проявление других генетических вариантов (Kuznetsova et al., 2022). В случае mLOY было показано, что, во-первых, гаплотип ApoE2/3/4 не влияет на уровень mLOY в лейкоцитах (Dumanski et al., 2016). Во-вторых, оценка совместного влияния ApoE4 и mLOY дала отрицательный результат, из чего авторы сделали вывод, что риск возникновения БА от этих факторов проявляется независимо.

Однако некоторые исследования приводят к выводу, что возможен интегративный эффект mLOY и генов, связанных с развитием БА. Так, установлено влияние гаплотипа ApoE4 на наличие mLOY в клетках дорсолатеральной префронтальной коры (Graham et al., 2019), а в исследовании нейронов, полученных из индуцированных

плюрипотентных стволовых клеток человека от пациента с семейной БА с мутацией в гене *PSEN1*, продемонстрировано, что LOY усиливает токсические эффекты Aβ42, приводящие к нарушению дифференцировки нейронов и преждевременной гибели клеток (Mendivil-Perez et al., 2019). На японской популяции была показана статистически значимая связь mLOY с вариацией, расположенной вблизи ассоциированного с тяжестью деменции гена *SPON1* (Sherva et al., 2014; Terao et al., 2019).

Попытка ответить на ключевой вопрос, служит ли LOY причиной или следствием возрастных заболеваний, была также предпринята для болезни Альцгеймера. Количественное сравнение частоты LOY показало, что в лейкоцитах процент mLOY выше, чем в нейронах (Graham et al., 2019) и также связан с возрастом мужчины. Исследования на клеточных линиях выявили, что отсутствие Y-хромосомы наблюдается чаще в фибробластах, чем нейроноподобных клетках iPS. Однако, если учитывать, что LOY может зависеть от пролиферативной способности клеток, то микроглия и клетки-предшественники олигодендроцитов могут быть более склонны к накоплению LOY, чем терминально дифференцированные нейрональные клетки.

На основании данных scRNAseq и секвенирования РНК единичных ядер продемонстрировано (Vermeulen et al., 2022) обогащение LOY в микроглии, в отличие от нейронов, астроцитов и олигодендроцитов, причем в микроглии уровень mLOY был значительно выше у пациентов с болезнью Альцгеймера. При сравнительном анализе микроглии различных отделов головного мозга показано, что в соматосенсорной коре головного мозга мужчин с БА 21 % микроглии был классифицирован как LOY по сравнению с 1.81 % в контроле, тогда как в энторинальной области коры частота LOY составила 32.7 % у больных и 3.27 % в контроле. По мнению авторов, повышенный уровень LOY в энторинальной области коры больных БА представляет особый интерес, поскольку эта часть головного мозга первой поражается при БА (Gómez-Isla et al., 1996; Kobre-Flatmoen et al., 2021).

По результатам нескольких исследований становится все более очевидным, что частота встречаемости mLOY повышена в случае БА и онкологических заболеваний, а также является их риск-фактором (Forsberg et al., 2014; Dumanski et al., 2016; Noveski et al., 2016). Двойственный путь развития определенных триггеров, приводящих либо к раку, либо к БА, отмечен в нескольких работах (Behrens et al., 2009; Lanni et al., 2021). Действительно, показано, что мозаичное отсутствие Y-хромосомы в крови – конкурентный риск-фактор между появлением БА и солидными видами рака (Dumanski et al., 2016).

Таким образом, можно сделать вывод, что mLOY в крови как специфичный для мужчин фактор риска как БА, так и рака может по крайней мере частично объяснить, почему мужчины в среднем живут меньше женщин.

Последние работы позволяют нам сделать первое представление об изменениях в экспрессии генов в клетках мозга при mLOY (Graham et al., 2019). Так, анализ с использованием популяционной выборки дифференциальной экспрессии генов в клетках микроглии с Y-хромосомой и ее отсутствием выявил 193 гена с нарушенной регуляцией

при потере Y-хромосомы (Bellenguez et al., 2022). В этот список входят гены, играющие роль в старении, основных функциях глиомы и воспалении. С помощью пересечения списка аутосомных генов с нарушенной экспрессией, подтвержденной влиянию mLOY в лейкоцитах и микроглии, были найдены гены *TMEM176B*, *S100Z*, *TMEM71*, *CD226*, *B2M*, *SCMH1*, *LITAF* и *IL15*, преимущественно связанные с иммунным ответом и воспалением.

Для генов половых хромосом, расположенных в областях PAR, была установлена связь между mLOY и экспрессией гена *CD99*, ранее выявленная в лейкоцитах, что аргументирует гипотезу о возможном нарушении функционирования иммунной системы, связанном напрямую с отсутствием Y-хромосомы. При mLOY, помимо гена *CD99*, дисрегуляции в микроглии подвергаются гены *GTPBP6*, *IL3RA*, *SLC25A6*, *P2RY8*, *AKAP17A*, *DHRX* и *CSF2RA*, расположенные в области PAR1 Y-хромосомы. В частности, установлено, что ген *CSF2RA*, участвующий в молекулярно-биологическом пути, связанном с нейродегенерацией, в головном мозге экспрессируется только в микроглии и ассоциированных с головным мозгом макрофагах. Поскольку такое исследование проводила только одна группа исследователей, то полученные результаты требуют подтверждения в независимых исследованиях.

Обнаружение связи mLOY в клетках мозга с БА побудило к изучению мозаичной потери Y-хромосомы в случае других психических заболеваний. Получены данные об отсутствии или слабой связи с шизофренией (Hirata et al., 2018), а также данные о выраженной ассоциации mLOY с суицидальными наклонностями, причем в последнем случае уровень mLOY в крови был повышен почти в 3 раза. Интересно отметить, что в дорсолатеральной префронтальной коре постмортального мозга индивидов, закончивших жизнь суицидом, изменений уровня mLOY не обнаружено, однако эти данные имеют ограниченную достоверность в связи с небольшим размером выборки (Kimura et al., 2018).

Заключение

Многочисленные исследования, проведенные в крупных когортах, показали, что содержание LOY в клетках крови является значительным фактором риска смертности и различных заболеваний у мужчин. Исходя из накопленных данных об ассоциациях mLOY с различными патологиями, становится все более вероятным, что анализ LOY может стать чувствительным биомаркером для БА, солидных опухолей и онкогематологических заболеваний, а также общей геномной нестабильности. Однако следует учитывать, что на сегодняшний день ни в одном исследовании не представлено прямых доказательных фактов, как именно возникает, как воздействует и какие последствия вызывает mLOY. С точки зрения предиктивного потенциала необходимо понимание, служит ли мозаичное отсутствие Y-хромосомы барометром, отражающим наличие патологий, или, наоборот, mLOY возникает *de novo* и участвует в патогенезе. В связи с этим предстоит ответить на целый ряд вопросов, например: если LOY имеет патогенный эффект, то проявляется ли он в нетрансформированных клетках крови или в перерожденных клонах в случае онкогематологических заболеваний?

Другой вопрос, требующий решения, заключается в том, как LOY в нормальных клетках крови может быть связана с патологическими процессами в других органах, приводящими к опухолям в других органах или к нейродегенерации в мозге. На сегодняшний день наиболее привлекательна гипотеза иммунного надзора, объясняющая механизмы, лежащие в основе ассоциаций между LOY в клетках крови и усиленной неопластической пролиферацией клеток в опухоли в другой части организма или возникновением болезни Альцгеймера.

Сравнение данных для mLOY в разных популяциях является сложным из-за малого количества таких исследований на сегодняшний день и различий в методиках. Большинство полученных данных этнически ограничено и может не подтвердиться на мало представленных в базах данных популяциях, например африканских или ближневосточных. На основании двух исследований, сделанных в одной и той же научной группе, можно предварительно заключить, что встречаемость mLOY у мужчин в европейских популяциях выше, чем в африканской популяции (Loftfield et al., 2018, 2019). Однако необходимо отметить, что пока такое сравнение единично.

Несмотря на множество вопросов, которые в связи с популярностью темы, скорее всего, будут активно решаться, уже сейчас можно заключить, что mLOY играет роль в определении здоровья пожилых мужчин.

Список литературы/References

- Agahoz M.C., Timmermans M.A.M., Sladdens H.F.B.M., Foekens R., Trapman-Jansen A.M.A.C., Schröder C.P., van Leeuwen-Stok E., Martens J.W.M., Dinjens W.N.M., van Deurzen C.H.M. Loss of Y-chromosome during male breast carcinogenesis. *Cancers*. 2020; 12(3):631. DOI 10.3390/cancers12030631.
- Arseneault M., Monlong J., Vasudev N.S., Laskar R.S., Safsamghabadi M., Harden P., Egevad L., Nourbehesht N., Panichantakul P., Holcatova I., Brisuda A., Janout V., Kollarova H., Foretova L., Navratilova M., Mates D., Jinga V., Zaridze D., Mukeria A., Jandaghi P., Brennan P., Brazma A., Tost J., Scelo G., Banks R.E., Lathrop M., Bourque G., Riazalhosseini Y. Loss of chromosome Y leads to down regulation of KDM5D and KDM6C epigenetic modifiers in clear cell renal cell carcinoma. *Sci. Rep.* 2017;7(1):44876. DOI 10.1038/srep44876.
- Behrens M., Lendon C., Roe C. A common biological mechanism in cancer and Alzheimer's disease? *Curr. Alzheimer Res.* 2009;6(3): 196-204. DOI 10.2174/156720509788486608.
- Bellenguez C., Küçükali F., Jansen I.E., Kleindam L., Moreno-Grau S., Amin N., Naj A.C., ... Schellenberg G.D., van Duijn C.M., Sims R., van der Flier W.M., Ruiz A., Ramirez A., Lambert J.-C. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat. Genet.* 2022;54(4):412-436. DOI 10.1038/s41588-022-01024-z.
- Beuzen F., Dubois S., Fléjou J.-F. Chromosomal numerical aberrations are frequent in oesophageal and gastric adenocarcinomas: a study using in-situ hybridization. *Histopathology.* 2000;37(3):241-249. DOI 10.1046/j.1365-2559.2000.00887.x.
- Bianchi N.O. Y chromosome structural and functional changes in human malignant diseases. *Mutat. Res.* 2009;682(1):21-27. DOI 10.1016/j.mrrev.2009.02.001.
- Brémond A., Meynet O., Mahidine K., Coito S., Tichet M., Scotlandi K., Breitmayer J.-P., Gounon P., Gleeson P.A., Bernard A., Bernard G. Regulation of HLA class I surface expression requires CD99 and p230/golgin-245 interaction. *Blood.* 2009;113(2):347-357. DOI 10.1182/blood-2008-02-137745.

- Büschek F., Fraune C., Garmestani S., Simon R., Kluth M., Hübner-Magg C., Ketterer K., Eichelberg C., Höflmayer D., Jacobsen F., Wittmer C., Wilczak W., Sauter G., Fisch M., Eichenauer T., Rink M. Y-chromosome loss is frequent in male renal tumors. *Ann. Transl. Med.* 2021;9(3):209. DOI 10.21037/atm-20-3061.
- Cáceres A., Jene A., Esko T., Pérez-Jurado L.A., González J.R. Extreme downregulation of chromosome Y and cancer risk in men. *J. Natl. Cancer Inst.* 2020;112(9):913-920. DOI 10.1093/jnci/djz232.
- Cannon-Albright L.A., Farnham J.M., Bailey M., Albright F.S., Teerlink C.C., Agarwal N., Stephenson R.A., Thomas A. Identification of specific Y chromosomes associated with increased prostate cancer risk. *Prostate.* 2014;74(9):991-998. DOI 10.1002/pros.22821.
- Chapiro E., Antony-Debre I., Marchay N., Parizot C., Lesty C., Cung H.-A., Mathis S., Grelhier A., Maloum K., Choquet S., Azgoui Z., Uzunov M., Leblond V., Merle-Beral H., Sutton L., Davi F., Nguyen-Khac F. Sex chromosome loss may represent a disease-associated clonal population in chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes. Cancer.* 2014;53(3):240-247. DOI 10.1002/gcc.22134.
- Chia-Hsien Cheng J., Chuang V.P., Cheng S.H., Lin Y.-M., Cheng T.-I., Yang P.-S., Jian J.J.-M., You D.-L., Horng C.-F., Huang A.T. Unresectable hepatocellular carcinoma treated with radiotherapy and/or chemoembolization. *Int. J. Cancer.* 2001;96(4):243-252. DOI 10.1002/ijc.1022.
- Clark A.G. The vital Y chromosome. *Nature.* 2014;508(7497):463-464. DOI 10.1038/508463a.
- Colaco S., Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018;16:1-24. DOI 10.1186/s12958-018-0330-5.
- de Knijff P. On the forensic use of Y-chromosome polymorphisms. *Genes.* 2022;13(5):898. DOI 10.3390/genes13050898.
- de Matos M., Posa I., Carvalho F., Morais V., Grosso A., de Almeida S. A systematic pan-cancer analysis of genetic heterogeneity reveals associations with epigenetic modifiers. *Cancers.* 2019;11(3):391. DOI 10.3390/cancers11030391.
- Duan Q., Gao Y., Cao X., Wang S., Xu M., Jones O.D., Xu X. Mosaic loss of chromosome Y in peripheral blood cells is associated with age-related macular degeneration in men. *Cell Biosci.* 2022;12(1):73. DOI 10.1186/s13578-022-00811-9.
- Duijff P.H.G., Schultz N., Benezra R. Cancer cells preferentially lose small chromosomes. *Int. J. Cancer.* 2013;132(10):2316-2326. DOI 10.1002/ijc.27924.
- Dumanski J.P., Rasi C., Lönn M., Davies H., Ingelsson M., Giedraitis V., Lannfelt L., Magnusson P.K.E., Lindgren C.M., Morris A.P., Cesarini D., Johannesson M., Tiensuu Janson E., Lind L., Pedersen N.L., Ingelsson E., Forsberg L.A. Mutagenesis. Smoking is associated with mosaic loss of chromosome Y. *Science.* 2015;347(6217):81-83. DOI 10.1126/science.1262092.
- Dumanski J.P., Lambert J.-C., Rasi C., Giedraitis V., Davies H., Grenier-Boley B., Lindgren C.M., Campion D., Dufouil C., Pasquier F., Amouyel P., Lannfelt L., Ingelsson M., Kilander L., Lind L., Forsberg L.A. Mosaic loss of chromosome Y in blood is associated with Alzheimer disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2016;98(6):1208-1219. DOI 10.1016/j.ajhg.2016.05.014.
- Dunford A., Weinstock D.M., Savova V., Schumacher S.E., Cleary J.P., Yoda A., Sullivan T.J., Hess J.M., Gimelbrant A.A., Beroukhim R., Lawrence M.S., Getz G., Lane A.A. Tumor-suppressor genes that escape from X-inactivation contribute to cancer sex bias. *Nat. Genet.* 2017;49(1):10-16. DOI 10.1038/ng.3726.
- Forsberg L.A., Rasi C., Razzaghi H.R., Pakalapati G., Waite L., Thilbeault K.S., Ronowicz A., Wineinger N.E., Tiwari H.K., Boomsma D., Westerman M.P., Harris J.R., Lyle R., Essand M., Eriksson F., Assimes T.L., Iribarren C., Strachan E., O'Hanlon T.P., Rider L.G., Miller F.W., Giedraitis V., Lannfelt L., Ingelsson M., Piotrowski A., Pedersen N.L., Absher D., Dumanski J.P. Age-related somatic structural changes in the nuclear genome of human blood cells. *Am. J. Hum. Genet.* 2012;90(2):217-228. DOI 10.1016/j.ajhg.2011.12.009.
- Forsberg L.A., Rasi C., Malmqvist N., Davies H., Pasupulati S., Pakalapati G., Sandgren J., de Ståhl T.D., Zaghlool A., Giedraitis V., Lannfelt L., Score J., Cross N.C.P., Absher D., Janson E.T., Lindgren C.M., Morris A.P., Ingelsson E., Lind L., Dumanski J.P. Mosaic loss of chromosome Y in peripheral blood is associated with shorter survival and higher risk of cancer. *Nat. Genet.* 2014;46(6):624-628. DOI 10.1038/ng.2966.
- Forsberg L.A., Halvardson J., Rychlicka-Buniowska E., Danielsson M., Moghadam B.T., Mattisson J., Rasi C., Davies H., Lind L., Giedraitis V., Lannfelt L., Kilander L., Ingelsson M., Dumanski J.P. Mosaic loss of chromosome Y in leukocytes matters. *Nat. Genet.* 2019;51(1):4-7. DOI 10.1038/s41588-018-0267-9.
- Ganster C., Kämpfe D., Jung K., Bräulke F., Shirmeshan K., Machherndl-Spandl S., Suessner S., Bramlage C.P., Legler T.J., Koziol M.J., Haase D., Schanz J. New data shed light on Y-loss-related pathogenesis in myelodysplastic syndromes. *Genes Chromosomes. Cancer.* 2015;54(12):717-724. DOI 10.1002/gcc.22282.
- García-Isidoro M., Taberero M.D., Najera M.L., García J.L., Hernandez J.M., Duran A., San Miguel J.F., Orfao A. Clinical and biological characteristics of myelodysplastic syndromes with nulismy Y by fish. *Haematologica.* 1997;82(5):537-541.
- Genovese G., Kähler A.K., Handsaker R.E., Lindberg J., Rose S.A., Bakhoum S.F., Chambert K., Mick E., Neale B.M., Fromer M., Purcell S.M., Svantesson O., Landén M., Höglund M., Lehmann S., Gabriel S.B., Moran J.L., Lander E.S., Sullivan P.F., Sklar P., Grönberg H., Hultman C.M., McCarroll S.A. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(26):2477-2487. DOI 10.1056/NEJMoa1409405.
- Gómez-Isla T., Price J.L., McKeel Jr. D.W., Morris J.C., Growdon J.H., Hyman B.T. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 1996;16(14):4491-4500. DOI 10.1523/JNEUROSCI.16-14-04491.1996.
- Graham E.J., Vermeulen M., Vardarajan B., Bennett D., De Jager P., Pearce R.V., Young-Pearse T.L., Mostafavi S. Somatic mosaicism of sex chromosomes in the blood and brain. *Brain Res.* 2019;1721:146345. DOI 10.1016/j.brainres.2019.146345.
- Guo X., Dai X., Zhou T., Wang H., Ni J., Xue J., Wang X. Mosaic loss of human Y chromosome: what, how and why. *Hum. Genet.* 2020;139(4):421-446. DOI 10.1007/s00439-020-02114-w.
- Guttenbach M., Schakowski R., Schmid M. Aneuploidy and ageing: sex chromosome exclusion into micronuclei. *Hum. Genet.* 1994;94(3):295-298. DOI 10.1007/BF00208287.
- Hirata T., Hishimoto A., Otsuka I., Okazaki S., Boku S., Kimura A., Horai T., Sora I. Investigation of chromosome Y loss in men with schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2018;14:2115-2122. DOI 10.2147/NDT.S172886.
- Hollows R., Wei W., Cazier J., Mehanna H., Parry G., Halford G., Murray P. Association between loss of Y chromosome and poor prognosis in male head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2019;41(4):993-1006. DOI 10.1002/hed.25537.
- Holmes R.I., Keating M.J., Cork A., Trujillo J.M., McCredie K.B., Freireich E.J. Loss of the Y chromosome in acute myelogenous leukemia: A report of 13 patients. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1985;17(3):269-278. DOI 10.1016/0165-4608(85)90018-4.
- Hunter S., Gramlich T., Abbott K., Varma V. Y chromosome loss in esophageal carcinoma: An in situ hybridization study. *Genes Chromosomes. Cancer.* 1993;8(3):172-177. DOI 10.1002/gcc.2870080306.
- Jacobs P.A., Brunton M., Court Brown W.M., Doll R., Goldstein H. Change of human chromosome count distributions with age: evidence for a sex difference. *Nature.* 1963;197(4872):1080-1081. DOI 10.1038/1971080a0.
- Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J., Manning A., Grauman P.V., Mar B.G., Lindley R.C., Mermel C.H., Burt N., Chavez A., Higgins J.M., Moltchanov V., Kuo F.C., Kluk M.J., Henderson B., Kinunnen L., Koistinen H.A., Ladenvall C., Getz G., Correa A., Banahan B.F., Gabriel S., Kathiresan S., Stringham H.M., McCarthy M.I., Boehnke M., Tuomilehto J., Haiman C., Groop L., Atzmon G., Wilson J.G., Neuberger D., Altshuler D., Ebert B.L. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(26):2488-2498. DOI 10.1056/NEJMoa1408617.
- Jaiswal S., Natarajan P., Silver A.J., Gibson C.J., Bick A.G., Shvartz E., McConkey M., Gupta N., Gabriel S., Ardissino D., Baber U., Mehran R., Fuster V., Danesh J., Frossard P., Saleheen D., Melander O.,

- Sukhova G.K., Neuberg D., Libby P., Kathiresan S., Ebert B.L. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(2):111-121. DOI 10.1056/NEJMoa1701719.
- Jobling M.A., Tyler-Smith C. The human Y chromosome: an evolutionary marker comes of age. *Nat. Rev. Genet.* 2003;4(8):598-612. DOI 10.1038/nrg1124.
- Jobling M.A., Tyler-Smith C. Human Y-chromosome variation in the genome-sequencing era. *Nat. Rev. Genet.* 2017;18(8):485-497. DOI 10.1038/nrg.2017.36.
- Kimura A., Hishimoto A., Otsuka I., Okazaki S., Boku S., Horai T., Izumi T., Takahashi M., Ueno Y., Shirakawa O., Sora I. Loss of chromosome Y in blood, but not in brain, of suicide completers. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190667. DOI 10.1371/journal.pone.0190667.
- Kobro-Flatmoen A., Lagartos-Donate M.J., Aman Y., Edison P., Witter M.P., Fang E.F. Re-emphasizing early Alzheimer's disease pathology starting in select entorhinal neurons, with a special focus on mitophagy. *Ageing Res. Rev.* 2021;67:101307. DOI 10.1016/j.arr.2021.101307.
- König J.J., Teubel W., Van Dongen J.W., Romijn J.C., Hagemeyer A., Schröder F.H. Loss and gain of chromosomes 1, 18, and Y in prostate cancer. *Prostate.* 1994;25(6):281-291. DOI 10.1002/pros.2990250602.
- Kowalski J., Morsberger L.A., Blackford A., Hawkins A., Yeo C.J., Hruban R.H., Griffin C.A. Chromosomal abnormalities of adenocarcinoma of the pancreas: identifying early and late changes. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2007;178(1):26-35. DOI 10.1016/j.cancergencyto.2007.06.004.
- Kuznetsova I.L., Ponomareva N.V., Alemastseva E.A., Manakhov A.D., Andreeva T.V., Gusev F.E., Rogaev E.I. The interactive effect of genetic and epigenetic variations in *FKBP5* and *ApoE* genes on anxiety and brain EEG parameters. *Genes.* 2022;13(2):164. DOI 10.3390/genes13020164.
- Laine J., Künstle G., Obata T., Sha M., Noguchi M. The protooncogene *TCL1* is an akt kinase coactivator. *Mol. Cell.* 2000;6(2):395-407. DOI 10.1016/S1097-2765(00)00039-3.
- Lanni C., Masi M., Racchi M., Govoni S. Cancer and Alzheimer's disease inverse relationship: an age-associated diverging derailment of shared pathways. *Mol. Psychiatry.* 2021;26(1):280-295. DOI 10.1038/s41380-020-0760-2.
- Lippert E., Etienne G., Mozziconacci M.-J., Laibe S., Gervais C., Girault S., Gachard N., Tigaud I., Dastugue N., Huguet F., Fort M.-P., Legros L., Eclache V., Mahon F.-X. Loss of the Y chromosome in Philadelphia-positive cells predicts a poor response of chronic myeloid leukemia patients to imatinib mesylate therapy. *Haematologica.* 2010;95(9):1604-1607. DOI 10.3324/haematol.2009.019109.
- Ljungström V., Mattisson J., Halvardson J., Pandzic T., Davies H., Rychlicka-Buniowska E., Danielsson M., Lacaze P., Cavelier L., Dumanski J.P., Baliakas P., Forsberg L.A. Loss of Y and clonal hematopoiesis in blood – two sides of the same coin? *Leukemia.* 2022;36(3):889-891. DOI 10.1038/s41375-021-01456-2.
- Lleo A., Oertelt-Prigione S., Bianchi I., Caliarì L., Finelli P., Miozzo M., Lazzari R., Floreani A., Donato F., Colombo M., Gershwin M.E., Podda M., Invernizzi P. Y chromosome loss in male patients with primary biliary cirrhosis. *J. Autoimmun.* 2013;41:87-91. DOI 10.1016/j.jaut.2012.12.008.
- Loftfield E., Zhou W., Graubard B.I., Yeager M., Chanock S.J., Freedman N.D., Machiela M.J. Predictors of mosaic chromosome Y loss and associations with mortality in the UK Biobank. *Sci. Rep.* 2018;8(1):12316. DOI 10.1038/s41598-018-30759-1.
- Loftfield E., Zhou W., Yeager M., Chanock S.J., Freedman N.D., Machiela M.J. Mosaic Y loss is moderately associated with solid tumor risk. *Cancer Res.* 2019;79(3):461-466. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-18-2566.
- Loss of the Y chromosome from normal and neoplastic bone marrows. United Kingdom Cancer Cytogenetics Group (UKCCG). *Genes Chromosom. Cancer.* 1992;5(1):83-88. DOI 10.1002/gcc.2870050112.
- Ly P., Brunner S.F., Shoshani O., Kim D.H., Lan W., Pyntikova T., Flanagan A.M., Behjati S., Page D.C., Campbell P.J., Cleveland D.W. Chromosome segregation errors generate a diverse spectrum of simple and complex genomic rearrangements. *Nat. Genet.* 2019;51(4):705-715. DOI 10.1038/s41588-019-0360-8.
- Maan A.A., Eales J., Akbarov A., Rowland J., Xu X., Jobling M.A., Charchar F.J., Tomaszewski M. The Y chromosome: a blueprint for men's health? *Eur. J. Hum. Genet.* 2017;25(11):1181-1188. DOI 10.1038/ejhg.2017.128.
- Masters C.L., Bateman R., Blennow K., Rowe C.C., Sperling R.A., Cummings J.L. Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015;1(1):15056. DOI 10.1038/nrdp.2015.56.
- Mattisson J., Danielsson M., Hammond M., Davies H., Gallant C.J., Nordlund J., Raine A., Edén M., Kilander L., Ingelsson M., Dumanski J.P., Halvardson J., Forsberg L.A. Leukocytes with chromosome Y loss have reduced abundance of the cell surface immunoprotein CD99. *Sci. Rep.* 2021;11(1):15160. DOI 10.1038/s41598-021-94588-5.
- Mendivil-Perez M., Velez-Pardo C., Kosik K.S., Lopera F., Jimenez-Del-Rio M. iPSCs-derived nerve-like cells from familial Alzheimer's disease PSEN 1 E280A reveal increased amyloid-beta levels and loss of the Y chromosome. *Neurosci. Lett.* 2019;703:111-118. DOI 10.1016/j.neulet.2019.03.032.
- Minner S., Kilgué A., Stahl P., Weikert S., Rink M., Dahlem R., Fisch M., Höppner W., Wagner W., Bokemeyer C., Terracciano L., Simon R., Sauter G., Wilczak W. Y chromosome loss is a frequent early event in urothelial bladder cancer. *Pathology.* 2010;42(4):356-359. DOI 10.3109/00313021003767298.
- Murakami S., Chishima S., Uemoto H., Sakamoto E., Sato T., Kurabe N., Kawasaki Y., Shibata T., Akiyama H., Tashiro F. The male-specific factor Sry harbors an oncogenic function. *Oncogene.* 2014;33(23):2978-2986. DOI 10.1038/onc.2013.262.
- Nebel A., Kleindorfer R., Caliebe A., Nothnagel M., Blanche H., Junge O., Wittig M., Ellinghaus D., Flachsbarth F., Wichmann H.-E., Meitinger T., Nikolaus S., Franke A., Krawczak M., Lathrop M., Schreiber S. A genome-wide association study confirms *APOE* as the major gene influencing survival in long-lived individuals. *Mech. Ageing Dev.* 2011;132(6-7):324-330. DOI 10.1016/j.mad.2011.06.008.
- Noveski P., Madjunkova S., Sukarova Stefanovska E., Matevska Geshkovska N., Kuzmanovska M., Dimovski A., Plaseska-Karanfilska D. Loss of Y chromosome in peripheral blood of colorectal and prostate cancer patients. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146264. DOI 10.1371/journal.pone.0146264.
- Ouseph M.M., Hasserjian R.P., Dal Cin P., Lovitch S.B., Steensma D.P., Nardi V., Weinberg O.K. Genomic alterations in patients with somatic loss of the Y chromosome as the sole cytogenetic finding in bone marrow cells. *Haematologica.* 2021;106(2):555-564. DOI 10.3324/haematol.2019.240689.
- Parker K., Erzurumluoglu A.M., Rodriguez S. The Y chromosome: a complex locus for genetic analyses of complex human traits. *Genes.* 2020;11(11):1273. DOI 10.3390/genes11111273.
- Pasello M., Manara M.C., Scotlandi K. CD99 at the crossroads of physiology and pathology. *J. Cell Commun. Signal.* 2018;12(1):55-68. DOI 10.1007/s12079-017-0445-z.
- Persani L., Bonomi M., Lleo A., Pasini S., Civardi F., Bianchi I., Campi I., Finelli P., Miozzo M., Castronovo C., Sirchia S., Gershwin M.E., Invernizzi P. Increased loss of the Y chromosome in peripheral blood cells in male patients with autoimmune thyroiditis. *J. Autoimmun.* 2012;38(2-3):J193-J196. DOI 10.1016/j.jaut.2011.11.011.
- Pierre R.V., Hoagland H.C. Age-associated aneuploidy: Loss of Y chromosome from human bone marrow cells with aging. *Cancer.* 1972;30(4):889-894. DOI 10.1002/1097-0142(197210)30:4<889::aid-cnrcr2820300405>3.0.co;2-1.
- Qin N., Li N., Wang C., Pu Z., Ma Z., Jin G., Zhu M., Dai M., Hu Z., Ma H., Shen H. Association of mosaic loss of chromosome Y with lung cancer risk and prognosis in a Chinese population. *J. Thorac. Oncol.* 2019;14(1):37-44. DOI 10.1016/j.jtho.2018.09.013.
- Rhie A., Nurk S., Cechova M., Hoyt S.J., Taylor D.J., Altemose N., Hook P.W., ... Zook J.M., Eichler E.E., O'Neill R., Schatz M.C.,

- Miga K.H., Makova K.D., Phillippy A.M. The complete sequence of a human Y chromosome. *bioRxiv*. 2022. DOI 10.1101/2022.12.01.518724.
- Riaz M., Mattisson J., Polekhina G., Bakshi A., Halvardson J., Danielsson M., Ameer A., McNeil J., Forsberg L.A., Lacaze P. A polygenic risk score predicts mosaic loss of chromosome Y in circulating blood cells. *Cell Biosci*. 2021;11(1):205. DOI 10.1186/s13578-021-00716-z.
- Sandberg A.A. Chromosome changes in early bladder neoplasms. *J. Cell. Biochem*. 1992;50(S161):76-79. DOI 10.1002/jcb.240501317.
- Sano S., Horitani K., Ogawa H., Halvardson J., Chavkin N.W., Wang Y., Sano M., Mattisson J., Hata A., Danielsson M., Miura-Yura E., Zaghlool A., Evans M.A., Fall T., De Hoyos H.N., Sundström J., Yura Y., Kour A., Arai Yohei, Thel M.C., Arai Yuka, Mychaleckyj J.C., Hirsch K.K., Forsberg L.A., Walsh K. Hematopoietic loss of Y chromosome leads to cardiac fibrosis and heart failure mortality. *Science*. 2022;377(6603):292-297. DOI 10.1126/science.abn3100.
- Sauter G., Moch H., Wagner U., Novotna H., Gasser T.C., Mattarelli G., Mihatsch M.J., Waldman F.M. Y chromosome loss detected by FISH in bladder cancer. *Cancer Genet. Cytogenet*. 1995;82(2):163-169. DOI 10.1016/0165-4608(95)00030-S.
- Schenkel A.R., Mamdouh Z., Chen X., Liebman R.M., Muller W.A. CD99 plays a major role in the migration of monocytes through endothelial junctions. *Nat. Immunol*. 2002;3(2):143-150. DOI 10.1038/ni749.
- Sharp A.J., Stathaki E., Migliavacca E., Brahmachary M., Montgomery S.B., Dupre Y., Antonarakis S.E. DNA methylation profiles of human active and inactive X chromosomes. *Genome Res*. 2011;21(10):1592-1600. DOI 10.1101/gr.112680.110.
- Sherva R., Tripodis Y., Bennett D.A., Chibnik L.B., Crane P.K., de Jager P.L., Farrer L.A., Saykin A.J., Shulman J.M., Naj A., Green R.C. Genome-wide association study of the rate of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(1):45-52. DOI 10.1016/j.jalz.2013.01.008.
- Silva Veiga L.C., Bergamo N.A., Reis P.P., Kowalski L.P., Rogatto S.R. Loss of Y-chromosome does not correlate with age at onset of head and neck carcinoma: a case-control study. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2012;45(2):172-178. DOI 10.1590/S0100-879X2012007500004.
- Sohn H.W., Shin Y.K., Lee I.-S., Bae Y.M., Suh Y.H., Kim M.K., Kim T.J., Jung K.C., Park W.S., Park C.-S., Chung D.H., Ahn K., Kim I.S., Ko Y.H., Bang Y.J., Kim C.W., Park S.H. CD99 regulates the transport of MHC class I molecules from the Golgi complex to the cell surface. *J. Immunol*. 2001;166(2):787-794. DOI 10.4049/jimmunol.166.2.787.
- Sorbi S., Nacmias B., Forleo P., Piacentini S., Sherrington R., Rogaev E., Amaducci L. Misserise mutation of S182 gene in Italian families with early-onset Alzheimer's disease. *Lancet*. 1995;346(8972):439-440. DOI 10.1016/S0140-6736(95)92809-X.
- Stahl P.R., Kilgué A., Tennstedt P., Minner S., Krohn A., Simon R., Krause G.V., Izbicki J., Graefen M., Sauter G., Schlomm T., Wilczak W. Y chromosome losses are exceedingly rare in prostate cancer and unrelated to patient age. *Prostate*. 2012;72(8):898-903. DOI 10.1002/pros.21492.
- Takahashi S., Qian J., Brown J.A., Alcaraz A., Bostwick D.G., Lieber M.M., Jenkins R.B. Potential markers of prostate cancer aggressiveness detected by fluorescence *in situ* hybridization in needle biopsies. *Cancer Res*. 1994;54(13):3574-3579.
- Terao C., Momozawa Y., Ishigaki K., Kawakami E., Akiyama M., Loh P.-R., Genovese G., Sugishita H., Ohta T., Hirata M., Perry J.R.B., Matsuda K., Murakami Y., Kubo M., Kamatani Y. GWAS of mosaic loss of chromosome Y highlights genetic effects on blood cell differentiation. *Nat. Commun*. 2019;10(1):4719. DOI 10.1038/s41467-019-12705-5.
- Thompson D.J., Genovese G., Halvardson J., Ulirsch J.C., Wright D.J., Terao C., Davidsson O.B., ... Ong K.K., Machiela M.J., Loh P.-R., Dumanski J.P., Chanock S.J., Forsberg L.A., Perry J.R.B. Genetic predisposition to mosaic Y chromosome loss in blood. *Nature*. 2019;575(7784):652-657. DOI 10.1038/s41586-019-1765-3.
- Vakilian H., Mirzaei M., Sharifi Tabar M., Pooyan P., Habibi Rezaee L., Parker L., Haynes P.A., Gourabi H., Baharvand H., Salekdeh G.H. *DDX3Y*, a male-specific region of Y chromosome gene, may modulate neuronal differentiation. *J. Proteome Res*. 2015;14(9):3474-3483. DOI 10.1021/acs.jproteome.5b00512.
- van Dekken H., Pizzolo J.G., Kelsen D.P., Melamed M.R. Targeted cytogenetic analysis of gastric tumors by *in situ* hybridization with a set of chromosome-specific DNA probes. *Cancer*. 1990;66(3):491-497. DOI 10.1002/1097-0142(19900801)66:3<491::aid-cnrcr2820660315>3.0.co;2-Q.
- Vermeulen M.C., Pearse R., Young-Pearse T., Mostafavi S. Mosaic loss of chromosome Y in aged human microglia. *Genome Res*. 2022;32(10):1795-1807. DOI 10.1101/gr.276409.121.
- Wiktor A., Rybicki B.A., Piao Z.S., Shurafa M., Barthel B., Maeda K., Van Dyke D.L. Clinical significance of Y chromosome loss in hematologic disease. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000;27(1):11-16. DOI 10.1002/(SICI)1098-2264(200001)27:1<11::aid-gcc2>3.0.co;2-I.
- Willis-Owen S.A.G., Domingo-Sabugo C., Starren E., Liang L., Freidin M.B., Arseneault M., Zhang Y., Lu S.K., Popat S., Lim E., Nicholson A.G., Riazalhosseini Y., Lathrop M., Cookson W.O.C., Moffatt M.F. Y disruption, autosomal hypomethylation and poor male lung cancer survival. *Sci. Rep*. 2021;11(1):12453. DOI 10.1038/s41598-021-91907-8.
- Wright D.J., Day F.R., Kerrison N.D., Zink F., Cardona A., Sulem P., Thompson D.J., Sigurjonsdottir S., Gudbjartsson D.F., Helgason A., Chapman J.R., Jackson S.P., Langenberg C., Wareham N.J., Scott R.A., Thorsteindottir U., Ong K.K., Stefansson K., Perry J.R.B. Genetic variants associated with mosaic Y chromosome loss highlight cell cycle genes and overlap with cancer susceptibility. *Nat. Genet*. 2017;49(5):674-679. DOI 10.1038/ng.3821.
- Xue Y., Tyler-Smith C. Past successes and future opportunities for the genetics of the human Y chromosome. *Hum. Genet*. 2017;136(5):481-483. DOI 10.1007/s00439-017-1806-7.
- Yamazaki Y., Zhao N., Caulfield T.R., Liu C.-C., Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nat. Rev. Neurol*. 2019;15(9):501-518. DOI 10.1038/s41582-019-0228-7.
- Yan L., Cogan J.D., Hedges L.K., Nunley B., Hamid R., Austin E.D. The Y chromosome regulates BMP2 expression via SRY: A possible reason "Why" fewer males develop pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018;198(12):1581-1583. DOI 10.1164/rccm.201802-0308LE.
- Zhang L., Shin E.S., Yu Z., Li S. Molecular genetic evidence of Y chromosome loss in male patients with hematological disorders. *Chin. Med. J.* 2007;120(22):2002-2005.
- Zhou W., Machiela M.J., Freedman N.D., Rothman N., Malats N., Dagnall C., Caporaso N., Teras L.T., Gaudet M.M., Gapstur S.M., Stevens V.L., Jacobs K.B., Sampson J., Albanes D., Weinstein S., Virtamo J., Berndt S., Hoover R.N., Black A., Silverman D., Figueroa J., Garcia-Closas M., Real F.X., Earl J., Marenne G., Rodriguez-Santiago B., Karagas M., Johnson A., Schwenn M., Wu X., Gu J., Ye Y., Hutchinson A., Tucker M., Perez-Jurado L.A., Dean M., Yeager M., Chanock S.J. Mosaic loss of chromosome Y is associated with common variation near *TCL1A*. *Nat. Genet*. 2016;48(5):563-568. DOI 10.1038/ng.3545.

ORCID ID

I.L. Kuznetsova orcid.org/0000-0002-7785-734X
L.I. Uralsky orcid.org/0000-0002-5565-7961

T.V. Tyazhelova orcid.org/0000-0002-0594-0654
E.I. Rogaev orcid.org/0000-0003-0594-4767

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 19-75-30039.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 13.12.2022. После доработки 14.02.2023. Принята к публикации 14.02.2023.