

# **CROMOSOMA Y & PRESSIONE ARTERIOSA NELL' UOMO**

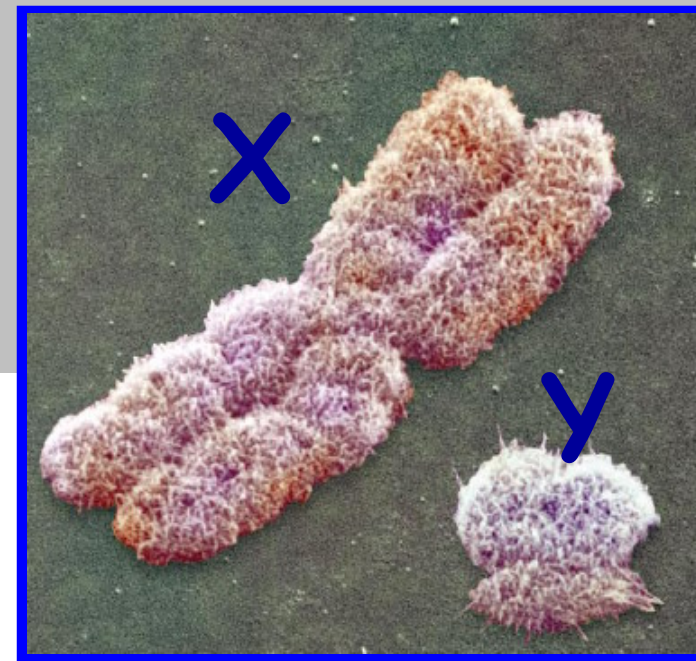
*Fabio Lauria*

*Epidemiologia e genetica delle popolazioni*

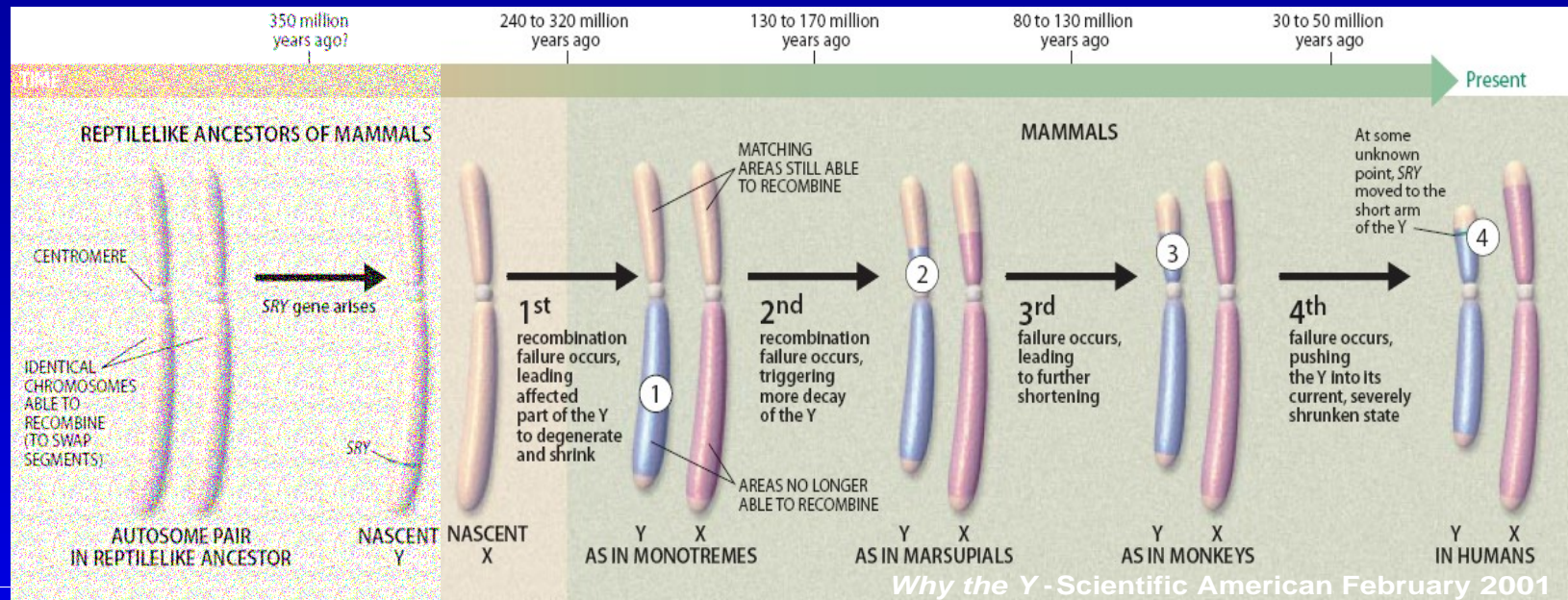
*28 Aprile 2006*

L'ipertensione arteriosa umana è una malattia multifattoriale che presenta dimorfismo sessuale: a parità di età, gli uomini hanno valori di pressione arteriosa più alti rispetto alle donne fino all'età premenopausale, e sono quindi più soggetti a rischio cardiovascolare (*Reckelhoff et al. 2001*)

Questo dimorfismo può dipendere da differenze ormonali, da fattori ambientali e dalla presenza dei cromosomi sessuali, diversi nei due sessi



# DEGENERAZIONE DELL' Y



Tale fenomeno è avvenuto in quattro diversi episodi a partire da circa 300 milioni di anni fa, quando un rettile antenato dei mammiferi ha acquisito un nuovo gene (SRY) su uno dei suoi cromosomi autosomici (*Jegalian e Lahn 2001*)

Ciascuno degli episodi riguarda una mancata ricombinazione tra l' X e la Y durante la meiosi

Function	Copy number	Genes	PAR	Genes	Copy number	Function
Transcription factor - sex determination	1	SRY	1	RPS4Y ZFY	1 1	Protein of small ribosomal subunit Zinc finger transcription factor
Testis transcript 1 Cyclin B binding protein	m m	TTY1 TSPY	2	PCDHY	1	Protocadherin - cell adhesion
Protein tyrosine phosphatase Testis transcript 1 Testis transcript 2 Cyclin B binding protein	m m m m	PRY TTY1 TTY2 TSPY	3 4A	PRKY AMELY	1 1	Ser/Thr protein kinase Tooth enamel formation
			4B	Centromere		
			5	USP9Y DBY UTY TB4Y	1 1 1 1	Deubiquinating enzyme DEAD-box - RNA helicase TPR-motif Actin sequestration
				VCY	2	Variable charged protein
Chromodomain protein Membrane transport protein	m m	CDY XKRY		SMCY EIF1AY	1 1	Transcription factor Translation initiation factor
Protein tyrosine phosphatase	m	PRY		RBM1Y	30	RNA-binding protein
Testis transcript 2	m	TTY2	6	RBM2Y	30	RNA-binding protein
RNA-binding protein Basic protein Protein tyrosine phosphatase Chromodomain protein	4 m m m	DAZ BPY2 PRY CDY				
			7	Heterochromatin		
Y-chromosome genes not found on the X			PAR	Y-chromosome genes with homologs on the X		

Why the Y-Scientific American February 2001

Il cromosoma Y umano consiste in una grande regione non ricombinante (NRY) che ne occupa il 95%, affiancata da brevi regioni pseudoautosomali (PAR)

Nella figura, a sinistra sono indicati i geni specifici dell' Y, a destra quelli omologhi dell' X

In blu i geni specifici del differenziamento sessuale

In giallo i geni espressi ubiquitariamente

❖ Oltre che la differenziazione sessuale i geni del cromosoma Y potrebbero influenzare anche altre funzioni, come la pressione arteriosa e i livelli ematici dei lipidi (*Kren et al 2001*)

❖ Vari studi su modelli animali, quali ad esempio ceppi di ratto spontaneamente ipertesi, hanno dimostrato che il cromosoma Y è responsabile dei valori di pressione più alti tra maschi e femmine (*Charchar et al. 2003*)

## MARCATORI DEL CROMOSOMA Y & FENOTIPI CARDIOVASCOLARI

Population	Phenotype	Cohort size	Y markers	Association (yes/no)
Australian	BP	409	1*	yes
Polish	BP	155	1*	yes
Scottish	BP	762	1*	yes
Japanese	HPT	285	1 <sup>†</sup>	no
Spanish	MI	208 cases, 178 controls	2 <sup>‡</sup>	no
	HPT+MI	76 cases, 132 controls	2 <sup>‡</sup>	yes
Polish	CHOL	1288	1*	yes
British	BP	2743	7 <sup>§</sup>	no

BP=blood pressure  
HPT=hypertension  
MI=myocardial infarction  
CHOL=serum cholesterol

\* HindIII(+/-);  
<sup>†</sup> Y chromosome Alu insertion (YAP) at DYS287  
<sup>‡</sup> HindIII(+/-); -2627T/C in the SRY gene  
<sup>§</sup> Five SNPs (HindIII(+/-); M9; M170; M173; M223); two microsatellites (DYS390; DYS392)

Alla luce dei risultati contrastanti dei lavori pubblicati fin qui abbiamo voluto valutare l'associazione tra il polimorfismo biallelico *HindIII*(+/-) di NRY e:

1. Pressione arteriosa (BP)
2. Prevalenza di ipertensione
3. Livelli ematici dei lipidi

# POPOLAZIONI ESAMINATE

I soggetti esaminati sono stati reclutati da tre studi indipendenti sul rischio cardiovascolare



*IP*

IMMIDIET project: Italia, Belgio, Inghilterra



*WHSS*

Wandsworth Heart & Stroke Study: Inghilterra



*OPHS*

Olivetti Prospective Heart Study: Italia

**TOTALE CAMPIONE: 1983 MASCHI CAUCASICI**

# CARATTERISTICHE DELLE POPOLAZIONI

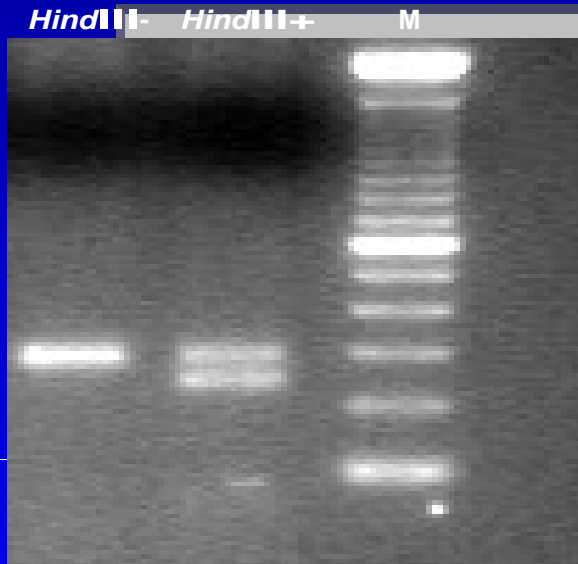


	<b>UK</b> (n=422)	<b>Belgium</b> (n=313)	<b>Italy</b> (n=1248)	<b>ALL</b> (n=1983)
Age (years)	49.3±6.8	46.5±8.6	50.0±7.8	49.3±7.8
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26.5±4.0	26.6±3.8	27.8±3.2	27.0±3.5
SBP (mmHg)	127.1±16.8	127.1±14.8	129.8±17.0	128.8±16.6
DBP (mmHg)	81.7±9.8	80.4±9.3	83.4±10.0	82.6±9.9
TC (mg/dl)	229.5±41.8	228.2±43.1	222.1±40.2	224.7±41.2
TG (mg/dl)	128.2±72.5	125.0±78.0	151.0±97.0	142.0±96.1
HPT (%)*	122 (28.9)	86 (27.5)	479 (38.6)	687 (34.8)

Values are mean±SD; TC=total cholesterol; TG=triglycerides

\*HPT: hypertension defined as SBP > 140 mmHg and/or DBP > 90 mmHg or pharmacological antihypertensive treatment

# I campioni di DNA sono stati genotipizzati tramite PCR-RFLP per *HindIII*(+/-)



## Distribuzione degli alleli *HindIII*(+/-)



UK  
(n=422)

Belgium  
(n=313)

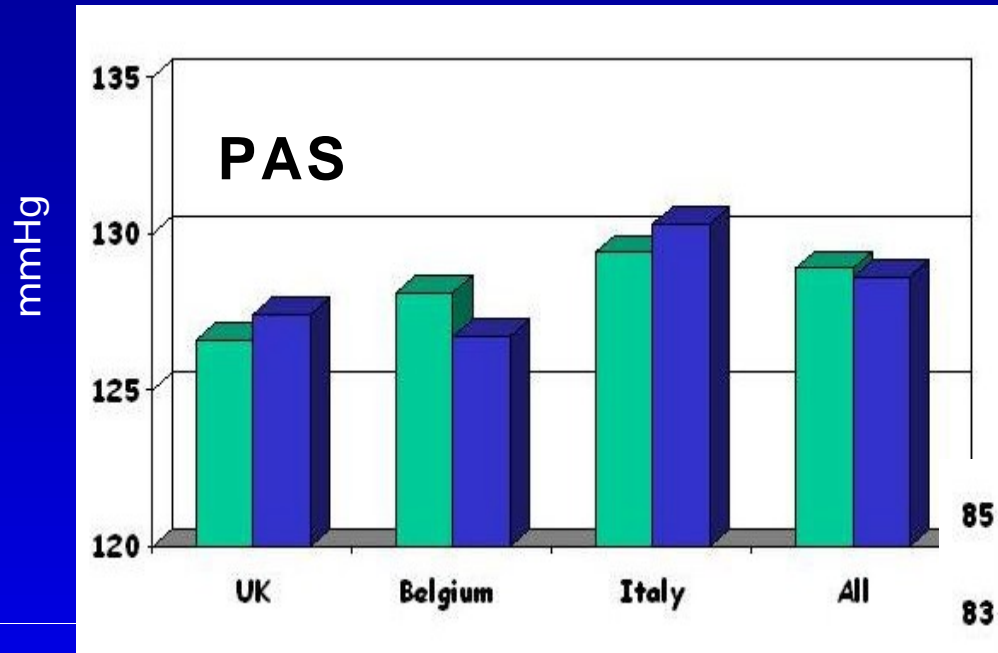
Italy  
(n=1248)

ALL  
(n=1983)

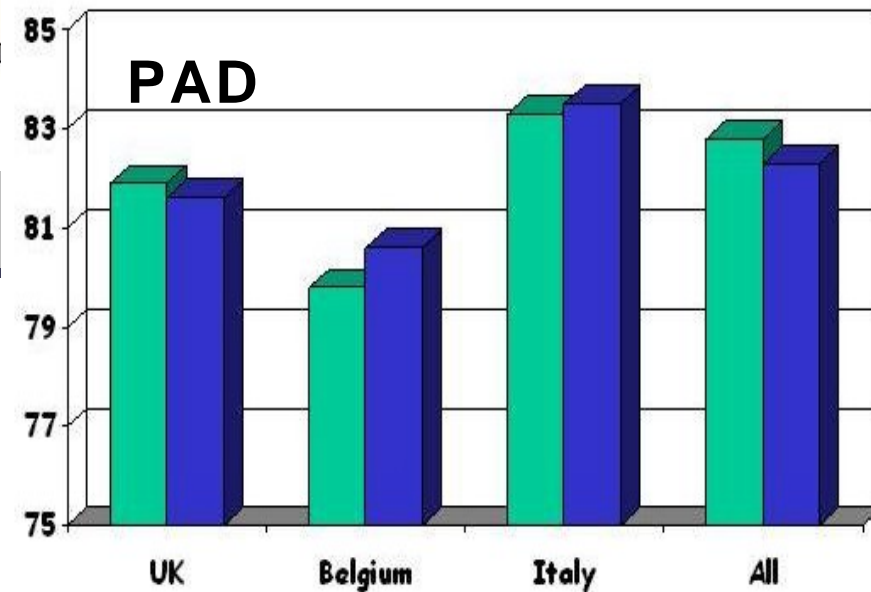
<i>HindIII</i> (+)	119 (28.2)	96 (30.7)	782 (62.7)	997 (50.3)
<i>HindIII</i> (-)	303 (71.8)	217 (69.3)	466 (37.3)	986 (49.7)

Values are number (%)  $\chi^2$  distribution = 206.9,  $p < 0.0001$

# RI SULTATI



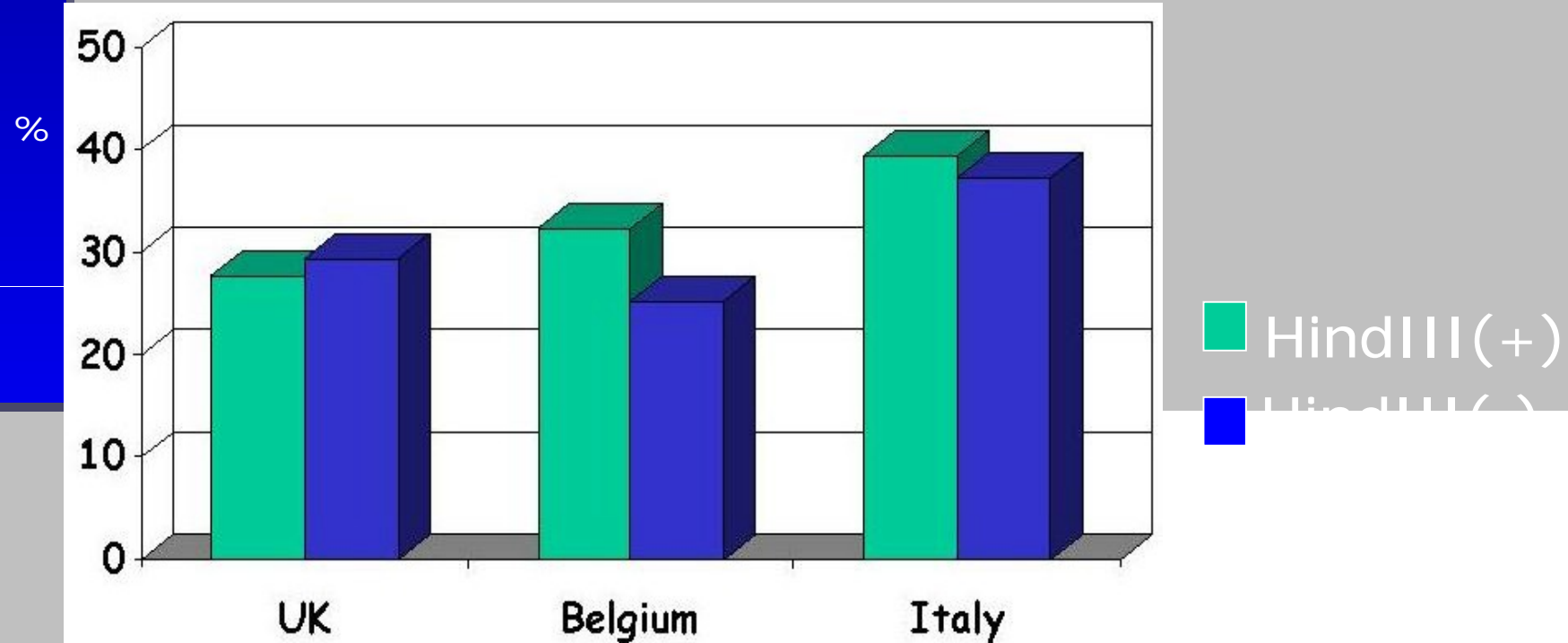
1. Nessuna associazione tra *HindIII*(+/-) e pressione arteriosa



*Analisi della covarianza aggiustata per età, IMC, alcol, fumo e attività fisica*

# RI SULTATI

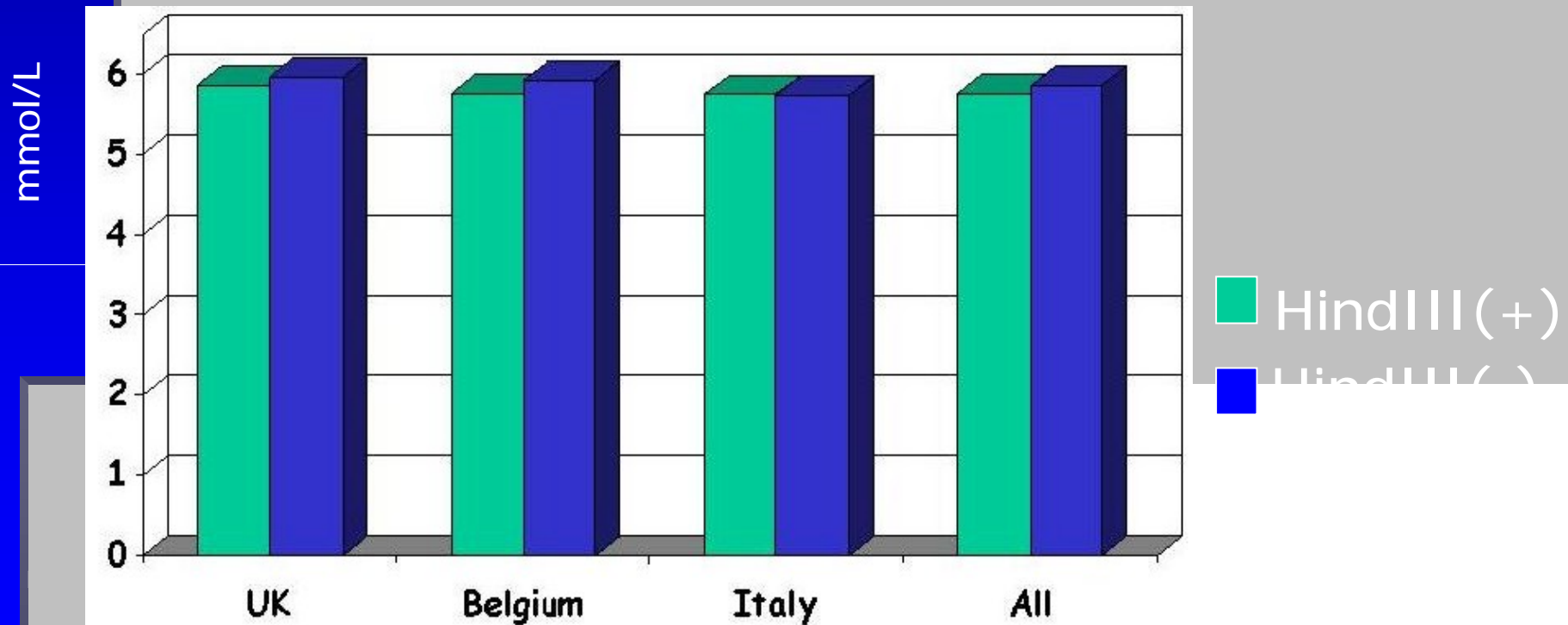
2. Nessuna associazione tra *HindIII(+/-)* e prevalenza di ipertensione



*Analisi della covarianza aggiustata per età, IMC, alcol, fumo e attività fisica*

# RI SULTATI

3. Lo stesso risultato si è avuto andando a considerare l'associazione tra *HindIII*(+/-) e i livelli ematici di colesterolo



**Analisi della covarianza aggiustata per età, IMC, alcol, fumo e attività fisica**

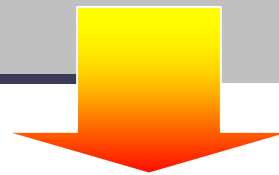
# SI NTESI DEI RISULTATI

- ✓ Le frequenze alleliche osservate sono diverse tra Belgi e Inglesi da una parte e Italiani dall' altra
- ✓ Tuttavia, sia le analisi separate nelle singole popolazioni, sia le analisi sui due gruppi (Belgi e Inglesi da una parte e Italiani dall' altra), sia l' analisi effettuata su tutta la popolazione, hanno escluso l' associazione tra *HindIII*(+/-) e i fenotipi cardiovascolari in esame

# CONCLUSIONI

I nostri dati contrastano con l'ipotesi che il sito del cromosoma Y *HindIII*(+/-) sia un marcatore di rischio CV nell'uomo

Benché la presenza di marcatori cardiovascolari sul cromosoma Y rimanga ipotetica e non siano stati finora identificati geni candidati nella regolazione di BP e dei livelli lipidici



**I' identificazione di aplogruppi dell' Y può facilitare la comprensione delle differenze legate al sesso nelle malattie complesse**

*AJH* 2006; 19:331-338

ORIGINAL CONTRIBUTIONS

Epidemiology

***HindIII*(+/-) Polymorphism of the Y  
Chromosome, Blood Pressure,  
and Serum Lipids: No Evidence  
of Association in Three White Populations**

Paola Russo, Antonella Venezia, Fabio Lauria, Pasquale Strazzullo,  
Francesco P. Cappuccio, Licia Iacoviello, Gianvincenzo Barba, and Alfonso Siani