



Kandidaatintutkielma

# Kromosomi 22q11.2 duplikaatio -oireyhtymä

Saima Pajula

Oulun yliopisto  
Biokemian ja molekyyliäätieteen tiedekunta  
2023

# Sisällysluettelo

Käytetyt lyhenteet

## Sisällys

1. Johdanto .....	4
2. Kromosomit .....	4
2.1 Kromosomien periytyminen.....	5
3. Kromosomipoikkeavuudet .....	6
3.1 Tyypilliset kromosomipoikkeavuudet.....	7
3.1.1 Aneuploidia.....	7
3.1.2 Deleetio.....	8
3.1.3 Duplikaatio .....	8
3.1.4 Inversio .....	8
3.1.5 Translokaatio .....	9
3.1.6 Rengaskromosomi .....	9
4. Kromosomi 22.....	9
4.1 DNA:n uudelleenjärjestäytyminen kromosomissa 22.....	10
4.2 Yleisimmät oireyhtymät .....	12
4.3 Kromosomin alue 22q11.2 .....	13
5. Kromosomi 22q11.2 duplikaatio.....	14
5.1 Mutaation syntyminen.....	15
5.2 Taudinkuva.....	16
5.3 Vaikuttavat geenit.....	18
5.3.1 TBX1 .....	18
5.3.2 CRKL.....	19
5.3.3 Aivoihin ja käytökseen vaikuttavat geenit.....	19
5.3.4 Geenien ilmenemistä säätelevät geenit .....	20
6. Hoito.....	20
7. Diagnostiikka ja tulevaisuus .....	21
7.1 Fluoresenssi <i>in situ</i> hybridisaatio .....	21
7.2 Vertaileva genomisen hybridisaatio (VGH) .....	22
7.3 SNP-genotyypitys.....	24
8. Kirjallisuuslähteet .....	24

## Käytetyt lyhenteet

DNA	Deoksiribonukleiinihappo
RNA	Ribonukleiinihappo
22q	Kromosomin 22 pitkä haara
22p	Kromosomin 22 lyhyt haara
LCR	Low copy repeat, toistuvia DNA-jaksoja genomissa
bp	Emäspari
kb	Kiloemäs, tuhat emäsparia
Mb	Megaemäs, miljoona emäsparia
DGS/VCFS	DiGeorgen/Velokardiofasiaalinen oireyhtymä
NAHR	Ei-alleelinen homologinen rekombinaatio
ADHD	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö
FISH	Fluoresenssi <i>in situ</i> hybridisaatio
VGH	Vertaileva genominen hybridisaatio
SNP	Single nucleotide polymorphism, yhden emäksen monimuotoisuus

## 1. Johdanto

Kromosomit ja niiden sisältämät geenit vastaavat siitä, miten ihminen kehittyy, kasvaa ja toimii koko elämänsä ajan. Poikkeavuudet ihmisen 46:ssa kromosomissa voivat häiritä näitä toimintoja. Osa muutoksista ei häiritse geenien toimintaa, jolloin niitä ei välttämättä edes löydetä, kun taas vakavammat geenien määrän tai toiminnan muutokset johtavat usein raskauden keskeytymiseen. On kuitenkin useita kromosomitason muutoksia, jotka aiheuttavat esimerkiksi rakenteellisia ja neurologisia poikkeavuuksia, mutta joiden kanssa ihmisen on mahdollista elää. Esimerkiksi Downin syndrooma, eli trisomia 21, tai useat kromosomien osien duplikaatiot ja deleetiot ovat tällaisia.

Tämän kirjallisuustutkielman tarkoituksena on kertoa yleisesti kromosomeista, sekä perehtyä tarkemmin kromosomin 22 pitkän haaran alueen 11.2 duplikaatioon ja tämän aiheuttamiin oireisiin. 22q11.2 duplikaatio -oireyhtymässä noin kolmen miljoonan emäsparin, 3 Mb, kokoinen alue on kahdentuneena kromosomissa. Oireet vaihtelevat oireettomuudesta vakavampiinkin kehityksen ja oppimisen vaikeuksiin, autismin kirjon piirteisiin tai esimerkiksi sydänoireisiin (Wentzel et al., 2008; Hoeffding et al., 2017). Koska oireet vaihtelevat suuresti ja ovat usein hyvin laimeat tai olemattomat, tauti jää useilta potilailta löytämättä. Oireyhtymää on tutkittu hyvinkin vähän verrattuna esimerkiksi saman alueen deleetioon, joka on kauemmin tunnettu ja vakavaoiresempi.

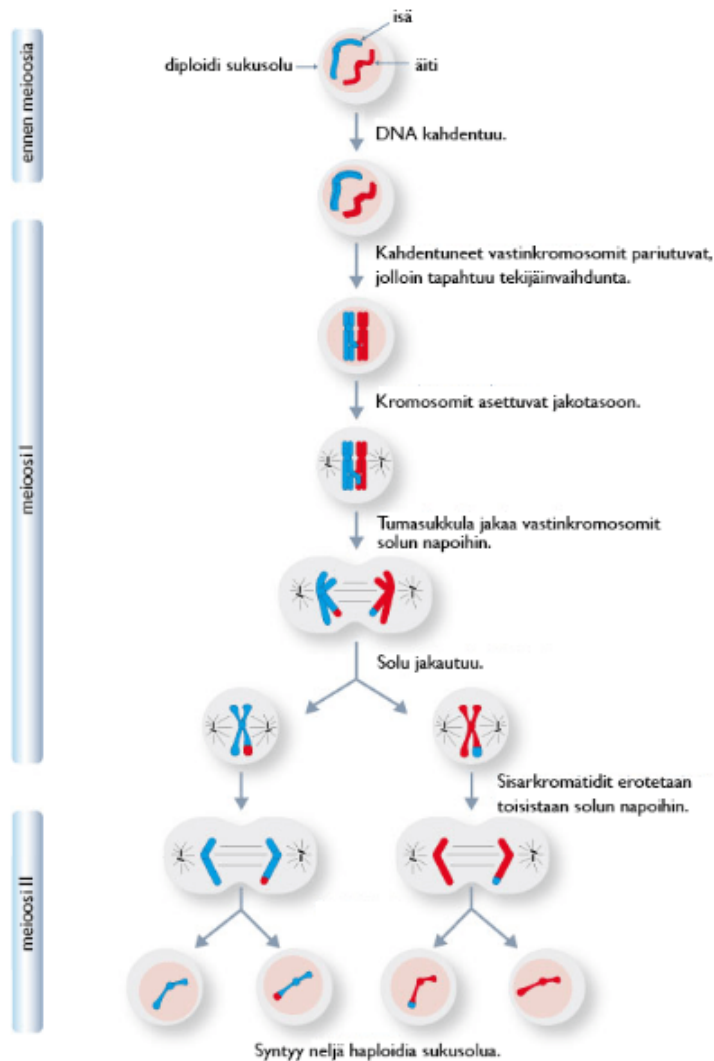
## 2. Kromosomit

Kromosomit ovat molekyyliä, jotka koostuvat histoniproteiineista ja niiden ympärille kietoutuvasta pitkästä DNA-rihmasta. Ihmisen genomi koostuu 23 kromosomiparista, eli yhteensä 46 kromosomista (Mahdiah & Rabbani, 2013). Tavallinen ihmisen solu sisältää kaikki 46 kromosomia. Tästä poikkeuksena ovat sukusolut, tumattomat solut (kuten veren punasolut), sekä verihituleet, jotka sisältävät vain 23 kromosomia (Jackson et al., 2018). Kromosomipareista toinen peritään äidiltä ja toinen isältä, ja yhdessä ne määrittelevät yksilön kasvun ja kehityksen. Parit 1-22 ovat autosomaalisia, ja pari 23 sisältää X- ja Y-sukupuolikromosomit. Kromosomien sisältämä DNA koostuu neljästä emäksestä, jotka ovat nimeltään adeniini (A), tyymiini (T), guaniini (G) ja sytosiini (C). Kaksoiskierteisessä DNA:ssa emäkset kiinnittyvät vastakkain yleisen emäsparisäännön mukaan pareina A ja T, sekä G ja C. Geeni on toiminnallinen alue emäsparijuostetta, joka tuottaa RNA-molekyyliä tai peptidejä. Geenin tarkkaa sijaintia kromosomissa kutsutaan alleeliksi, joita on

ihmisen diploidissa genomissa kullekin geenille kaksi. (Mahdich & Rabbani, 2013). Ihmisen genomi sisältää 20 000 – 25 000 geeniä ja 2,85 miljardia nukleotidia (Abdellah et al., 2004).

## **2.1 Kromosomien periytyminen**

Kromosomeista 23 peritään äidiltä ja 23 isältä, ja yhdessä ne muodostavat diploidisen kromosomiston. Jotta kromosomit voivat periytyä, sukusolut jakautuvat meioosina tunnetun tapahtuman kautta (Kuva 1). Siinä alkuperäisestä diploidisesta solusta muodostuu neljä haploidista tytärsolua. Äidin ja isän haploidisten sukusolujen perimäaineksen yhdistyessä jälkeläiselle muodostuu diploidi kromosomisto. Meioosi koostuu kahdesta jakautumisesta, joista ensimmäisessä, vähennysjaossa, kahdentuneet homologiset kromosomiparit jakautuvat kahteen tytärsoluun. Jakautumisen jälkeen saadaan kaksi haploidia solua. Toisessa jakautumisessa, tasausjaossa, kahdentuneiden kromosomien sisarkromatidit jaetaan tytärsoluihin. Lopputuloksena saadaan neljä haploidia sukusolua. Lisääntymisen yhteydessä näistä haploideista sukusoluista lapselle periytyy yksi sekä isältä että äidiltä, ja muodostuu diploidinen kromosomisto (Bolcun-Filas & Handel, 2018).



**Kuva 1. Sukusolujen jakautuminen eli meioosi.** Meioosi koostuu kahdesta jakautumisesta, joista ensimmäisessä kahdentuneet vastinkromosomit jakautuvat uusiin tytärsoluihin. Nämä tytärsolut jatkavat meioosin toiseen vaiheeseen, jossa kromosomien sisarkromatidit erotetaan toisistaan uusiin soluihin. Kahden jakautumisen jälkeen alkuperäinen diploidi sukusolu on jakautunut neljäksi haploidiksi sukusoluksi. Kuvan alkuperäinen julkaisupaikka NHS National Genetics and Genomics Education, muokannut suomeksi Marjaana Tahkokorpi, CC BY 2.0

### 3. Kromosomipoikkeavuudet

Kromosomisairauksia syntyy, kun tapahtuu muutoksia kromosomin osien tai itse kromosomien määrässä tai rakenteessa (Vance, 2020). Poikkeavuudet jaetaan tavallisesti kahteen ryhmään:

määrällisiin ja rakenteellisiin poikkeavuuksiin. Määrälliset poikkeavuudet voivat tarkoittaa joko yksittäisen kromosomin deleetiota tai duplikaatiota, tai kokonaisen kromosomiston poikkeavaa määrää. Rakenteelliset poikkeavuudet taas tarkoittavat geenien uudelleenjärjestäytymistä yhdessä tai useammassa kromosomissa. Kromosomin osia voi hävitä, niitä voi olla liikaa, tai ne voivat olla väärässä paikassa (Milani & Tadi, 2022). Tällöin puhutaan duplikaatiosta, deleetiosta, translokaatiosta ja inversiosta, joista on lisää tietoa kappaleessa 3.1. Kromosomin rakenteen poikkeavuudet, jotka havaitaan valomikroskoopilla, ovat tavallisesti isoja 3-5 Mb kokoisia. Tämän kokoisilla mutaatioilla on usein vaikutus yksilön fenotyypin (Vance, 2020).

Muutokset johtuvat usein epätasaisesta tekijäinvaihdunnasta kromosomien välillä, tai siitä että katkennut kromosomi korjataan väärin entsyymien toimesta (Mahdiah & Rabbani, 2013). Elossa syntyvistä lapsista 0.65%:lla on poikkeavuuksia kromosomeissaan (Vance, 2020). Mutaatioita voi tapahtua DNA:n koodaavissa osissa, jolloin se vaikuttaa suoraan geenien ilmenemiseen, tai ei-koodaavissa osissa, jolloin se voi esimerkiksi vahvistaa promoottorialueita ja siten muuttaa epäsuorasti geenien ilmenemisen voimakkuutta. Mutaatiot voidaan jakaa lisääntyneen toiminnan mutaatioihin ja puuttuvan toiminnan mutaatioihin, riippuen siitä onko normaali toiminto mutaation seurauksena tavallista heikompi vai aktiivisempi (Mahdiah & Rabbani, 2013).

### **3.1 Tyypilliset kromosomipoikkeavuudet**

#### *3.1.1 Aneuploidia*

Aneuploidiaksi kutsutaan kromosomien epätavallista määrää, ja sitä esiintyy 5-10% kaikista raskauksista. Suurin osa aneuploidioista johtaa kuolemaan ennen syntymää, ja loput aiheuttavat vakavia oireyhtymiä (Milani & Tadi, 2022). Aneuploidia on kaikista yleisin kromosominen poikkeavuus. Tavallisin aneuploidian tyyppi on trisomia, jossa yhtä kromosomia on kolme kappaletta kahden sijaan. Trisomioista tunnetuin on trisomia 21, joka aiheuttaa Downin syndroomaa. Jos kromosomeja on kahden sijaan vain yksi, kyseessä on monosomia. Muita tunnettuja aneuploidioita ovat esimerkiksi trisomia 18, trisomia 13, sekä monosomia ja trisomia sukupuolikromosomissa X. (Alliance, 2009).

Aneuploidia johtuu kromosomien virheellisestä jakautumisesta solunjakautumisen aikana meioosi I:ssa. Osassa aneuploidiasta, kuten trisomia 18:ssa, kromosomin virheellinen jakautuminen tapahtuu meioosin II aikana (Eichenlaub-Ritter, 1996). Meioosi I:ssä kromosomien jakautumisesta vastaavat mikrotubulit, jotka kiinnittyvät vierekkäin olevien vastinkromosomien pitkän ja lyhyen haaran välillä

sijaitseviin kinetokoreihin. Ne vetävät vastinkromosomit eri puolille jakautuvaa solua. Jos mikrotubulit eivät kiinnity kunnolla, tai vetävät molemmat sisarkromosomit samalle puolella, kromosomit jakautuvat virheellisesti tytärsolujen välillä (Orr et al., 2015).

### *3.1.2 Deleetio*

Deleetio on tapahtuma, jossa kromosomin osa irtoaa. Jos kromosomi ei kiinnity uudelleen, eikä siinä ole sentromeeriä, se häviää solunjakautumisen aikana (McFeely, 1993). Deleetiot voivat olla kromosomin päässä tai keskellä. Isommat deleetiot voivat olla kuolettavia, mutta pienemmät, niin kutsutut mikrodeleetiot, voivat aiheuttaa kliinisiä oireita. Deleetioiden syynä on kromosomien epätasainen tekijäinvaihdunta joko homologisten vastinkromosomien, tai kahdentuneiden sisarkromatidien välillä (Harel et al., 2015). Tunnetuin deleetio tapahtuu kromosomissa 22q11.2 ja aiheuttaa DiGeorgen/velokardiofasiaalisen, eli DGS/VCFS, oireyhtymän (Ou et al., 2008).

### *3.1.3 Duplikaatio*

Duplikaatio tarkoittaa, että kromosomin osa kahdentuu, minkä takia kromosomissa on ylimääräistä geneettistä materiaalia. Duplikaatio, niin kuin deleetiokin, tapahtuvat epätasaisen tekijäinvaihdunnan kautta ei-alleelisessa homologisessa rekombinaatiossa (non-allelic homologous recombination, NAHR) (Harel et al., 2015). Tässä tutkielmassa käsitellään kromosomissa 22q11.2 tapahtuvaa mikroduplikaatiota.

### *3.1.4 Inversio*

Inversio, eli kääntymä, tarkoittaa tapahtumaa, jossa kromosomi katkeaa kahdesta kohdasta, ja katkennut osa kiinnittyy takaisin väärin päin. Inversiota, jossa sentromeeri on mukana, kutsutaan perisentriseksi inversioksi, kun taas inversiota, jossa sentromeeri ei ole mukana kutsutaan parasentriseksi inversioksi (McFeely, 1993). Yleensä inversion kantajilla ei ilmene poikkeavaa fenotyyppiä (Pla-Victori, 2020). Yksi yleinen inversio tapahtuu kromosomissa 9, alueiden p11 ja q13 välillä, sisältäen sentromeerin. Kyseinen variaatio voi aiheuttaa hedelmättömyyttä (Muthuvel et al., 2016).



### 3.1.5 Translokaatio

Translokaatiossa yhdestä kromosomista irtoaa osa, joka liittyy toiseen kromosomiin (McFeely, 1993). Usein kaksi kromosomia vaihtavat keskenään osia. Jos kaikki kromosomien materiaali säilyy, kantajalle ei useimmiten aiheudu oireita. Tällöin puhutaan tasapainossa olevasta translokaatiosta. Jos taas geneettistä materiaalia häviää tai tulee lisää jommassakummassa kromosomissa translokaation aikana, puhutaan epätasapainossa olevasta translokaatiosta (Pla-Victori, 2020). Ihmisellä yleisiä ovat kromosomien 11 ja 22 välillä, sekä kromosomin 17 ja 22 välillä tapahtuvat translokaatiot. Kummassakin näistä translokaatioista kromosomista 22 irtoava osa on sama kuin tunnetussa deleetiossa, joka aiheuttaa DGS/VCFS-oireyhtymän (Morin et al., 2017).

### 3.1.6 Rengaskromosomi

Rengaskromosomi syntyy, kun kromosomi katkeaa kummastakin kromosomin päästä ja katkenneet päät yhdistyvät muodostaen renkaan. Usein tapahtumaan liittyy kromosomien päissä olevan geneettisen materiaalin menettäminen. Rengaskromosomit ovat harvoin perinnöllisiä ja useimmiten syntyvät uutena mutaationa ilman aikaisempaa ilmenemistä suvussa. Esimerkiksi rengaskromosomi 20 aiheuttaa epilepsiakohtauksia, kasvun ja kehityksen häiriöitä, sekä käytöksen ongelmia (Morin et al., 2017; Yip, 2015)

## 4. Kromosomi 22

Kromosomi 22 on toiseksi lyhin ihmisen autosomaalisista kromosomeista, sisältäen 1,5-2 prosenttia genomisesta DNA:sta (Morton 1991). Sen sekvenssi selvitettiin kokonaisuudessaan vuonna 1999, ollen ensimmäinen kromosomi, jolle tämä tehtiin (Dunham et al., 1999). Kooltaan kromosomi on noin 51 miljoonan emäsparin pituinen. Se sisältää kokonaisuudessaan ainakin 884 geeniä, joista noin 442 on proteiinia koodaavia geenejä (Pinto et al., 2014). Kromosomi 22 on yksi ihmisen genomien akrosentrisistä kromosomeista, tarkoittaen että sen sentromeeri on erittäin lähellä toista päätä. Sen lyhyt haara on siis huomattavasti lyhempi kuin pitkä haara (Mahdieh & Rabbani, 2013). Kuvassa 2 on esitetty havaintokuva kromosomista 22.

Kromosomin lyhyt haara (22p) sisältää toistuvia jaksoja, jotka koodaavat ribosomi-RNA:ta. Kromosomin pitkä haara (22q) sisältää huomattavan määrän geenejä verrattuna muihin

kromosomeihin. 22q koodaa useita geenejä, jotka liittyvät duplikaatio- ja deleetio-oireyhtymiin, sekä skitsofreniaan (Dunham et al., 1999)

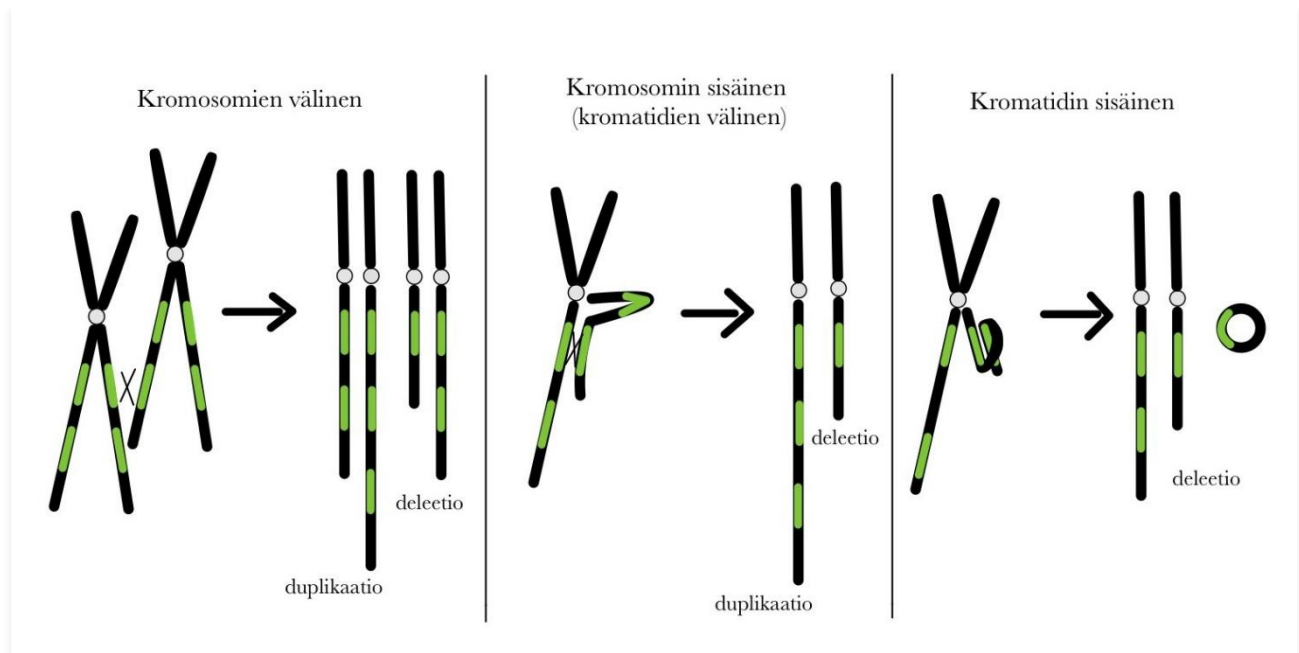
Vaikka kromosomi 22 on pieni, se sisältää useita geeniperheitä. Esimerkiksi immunoglobuliineihin (Ig) liittyviä geenejä, kuten vasta-aineiden  $\lambda$ -kevytketjua koodaava Igl-lokus, sijaitsee tässä kromosomissa. Kromosomi sisältää myös geeniperheen, joka koodaa glutationi-S-transferaaseja (GST). GST:t ovat proteiineja, jotka vaikuttavat esimerkiksi oksidatiivisen stressin säätelyyn, hydrofobisten yhdisteiden kuljettamiseen solujen sisällä, sekä lääkeainemetaboliaan (Ranson & Hemingway, 2005). Lisäksi kromosomissa on kahdeksan kymmenestä APOBEC-geeniperheen jäsenestä (Apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide). APOBEC tarkoittaa apolipoproteiini B:n lähetti-RNA:ta muokkaavaa katalyyttista entsyymiä. Geeniperhe vastaa sytosiinin muuttamisesta urasiiliksi, eli DNA:n muuttamisesta RNA:ksi. Tämän takia geenit ovat yhteydessä lukuisiin fysiologisiin toimintoihin. Esimerkiksi APOBEC1 deaminoi apolipoproteiini B:n (apoB) lähetti-RNA:ta, jolloin muodostuu tietyille kudoksille erikoistuneita apoB-muotoja (Pinto et al., 2014; Teng et al., 1990).

Kromosomi 22 liitetään vahvasti myös erilaisiin syöpiin. Poikkeaviaromosomeja löytyy kasvaimista useissa syövässä, kuten kroonisessa myeloidisessa leukemiassa, rintasyövässä ja virtsarakon syövässä. Näihin vaikuttavia kromosomissa 22 sijaitsevia geenejä ovat muun muassa *Breakpoint cluster region* (BCR), *Katekoli-O-metyylitransferaasi* (COMT) ja *Glutationi-S-transferaasi theeta-1* (GSTT1) (Pinto et al., 2014).

#### 4.1 DNA:n uudelleenjärjestäytyminen kromosomissa 22

Geneettiset sairaudet juontavat juurensa DNA:n uudelleenjärjestäytymisestä kromosomeissa. Näitä uudelleenjärjestäytymisiä aiheuttavat keskenään samankaltaiset DNA:n toistuvat jaksot, LCR:t (Stankiewicz & Lupski, 2002). LCR:t, johdettu englannin termistä ”low copy repeats”, ovat yli yhden kiloemäksen (kb) kokoisia toistuvia DNA-jaksoja, joilla on useita kopioita genomissa ja joiden sekvenssit ovat keskenään lähes identtiset. Varsinkin mikroduplikaatiot ja mikrodeleetiot yhdistetään usein LCR:iin (Delpu et al., 2021). LCR:t ovat syntyneet kädellisten evoluution aikana geenien duplikoitumisen ja geenimuunnoksien kautta (Morrow et al., 2018). Kun kaksi samankaltaista LCR-sekvenssiä ovat pienemmällä kuin 10 Mb etäisyydellä toisistaan, voi meiosisin aikana tapahtua

kromosomien tai kromatidien virheellinen ryhmittäminen, josta seuraa epätasainen geenien tekijäinvaihdunta. Tämä johtaa LCR-sekvenssien välisen geneettisen materiaalin deleetioon tai duplikaatioon. Tapahtumaa kutsutaan lyhenteellä NAHR. Rekombinaatio kromatidissa sijaitsevien käänteisesti olevien LCR-sekvenssien välillä voi johtaa myös inversioon (Lupski, 1998; Harel et al., 2015). Erilaisia NHR-tapahtumia on havainnollistettu kuvassa 2. Noin 5 % ihmisen genomista koostuu kyseisistä toistuvista DNA-jaksoista. Kromosomi 22 sisältää huomattavan paljon LCR:iä, jonka takia eri variaatiot kahdentuneista pätkistä ovat yleisiä (Portnoi, 2009).



**Kuva 2. Ei-alleelinen homologinen rekombinaatio.** *Kromosomien vihreät osat kuvaavat kuvitteellisia LCR-sekvenssejä. Meioosin aikana ei-alleelista homologista rekombinaatiota voi tapahtua kromosomien välisesti, kromosomin sisäisesti, tai kromatidin sisäisesti. Kromosomien välisessä rekombinaatiossa kahden homologisen kromosomin LCR:t aiheuttavat sen, että kromosomit järjestäytyvät virheellisesti vierekkäin. Tämä johtaa epätasaisen tekijäinvaihdunnan, jonka seurauksena toisen kromosomin kromatidiin muodostuu duplikaatio, ja toisen kromatidiin deleetio. Kromosomin sisäisessä rekombinaatiossa sisarkromatidien LCR:t aiheuttavat virheellisen järjestäytymisen ja epätasaisen tekijäinvaihdunnan sisarkromatidien välillä. Tämä johtaa toisen kromatidin LCR-sekvenssien väliseen duplikaatioon ja toisen deleetioon. Kromatidin sisäisessä rekombinaatiossa yhden kromatidin LCR-sekvenssit aiheuttavat niiden välisen alueen irtoamisen kromatidista, jolloin syntyy vain deleetio.*

Rekombinaatioiden koko on mahdollista löytää käyttämällä geneettisiä markkereita. Geneettinen markkeri on DNA-sekvenssi, jonka tarkka sijainti kromosomissa tiedetään. Esimerkiksi fluoresenssi *in situ* hybridisaatio (FISH) -menetelmän avulla voidaan selvittää millä välillä deleetio tai duplikaatio sijaitsee käyttämällä hyödyksi näitä geneettisiä markkereita. Yksi käytetty geneettinen markkeri on D22S264-geeni, joka sijaitsee LCR-C- ja LCR-D-sekvenssien välillä (McDermid & Morrow, 2002).

## 4.2 Yleisimmät oireyhtymät

Kromosomiin 22 liittyy useita synnynnäisiä tauteja aiheuttavia poikkeavuuksia, joista yleisin on DGS/VCFS-oireyhtymä. Sen esiintyvyys on yksi 4000:sta elossa syntyneestä lapsesta. Taudinkuvaan kuuluu epämuodostumat sydän- ja verisuonijärjestelmässä, lisäkilpirauhasen alikehityksen aiheuttama kalsiumpitoisuuden pienentyminen, kateenkorvan alikehityksen aiheuttamat immuunijärjestelmän häiriöt, kasvojen epätavalliset piirteet, sekä vaihtelevat kehityksen häiriöt (Ou et al., 2008).

Toinen hyvin tunnettu sairaus on nimeltään kissansilmäoireyhtymä. Oireyhtymässä ilmenee kromosomin 22 osittainen tetrasomia ja sitä esiintyy yhdellä 150 000 elossa syntyvästä lapsesta. Syndrooman aiheuttaa pieni ylimääräinen merkkikromosomi, joka on peräisin kromosomista 22q11.2 (Glaeser et al., 2021). Syndrooman oireisiin kuuluu iiriksen epäsäännöllinen muoto, preaurikulaarinen fisteli, eli esimerkiksi korvanlehdessä oleva pieni reikä, sydänoireet, kapea peräaukon kanava, sekä joskus epätavalliset kasvopiirteet (Mears et al., 1994). Yksi oireyhtymästä vastaava geeni on *CECR6* (cat eye syndrome chromosome region, candidate 6), joka ilmenee kudos-spesifisesti vain aivoissa (Pinto et al., 2014).

Emanuelin oireyhtymä on harvinainen sairaus, jonka tyypillisiin piirteisiin kuuluu psyykkiset kehityksen häiriöt, preaurikulaariset fistelit, sekä sydämen ulosvirtauskanavien ongelmat. Oireyhtymään liittyy translokaatio kromosomien 22 ja 11 välillä. Translokaatiossa vaihtuva materiaali on osittain päällekkäinen tunnetun DGS/VCFS-syndroomassa puuttuvan alueen kanssa (Funke et al., 1999).

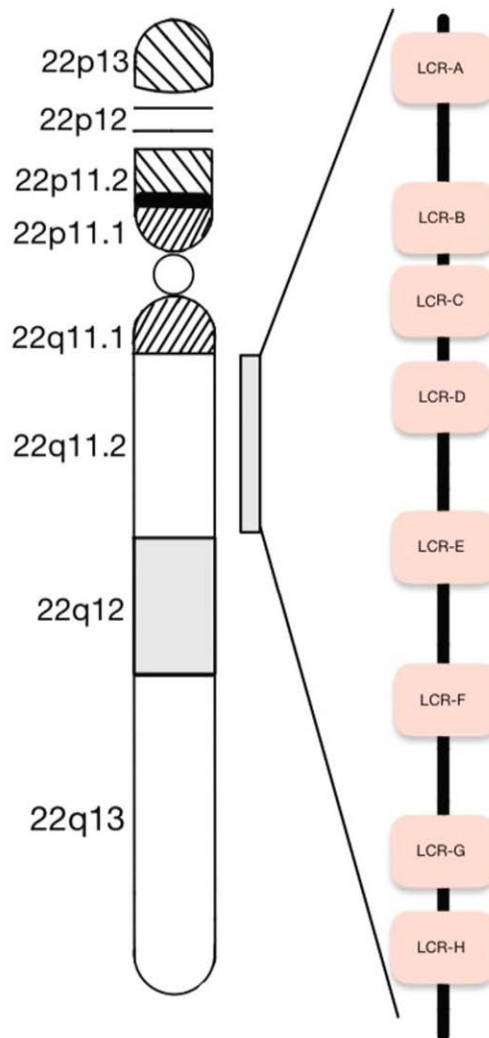
22q13.3 deleetio-oireyhtymä on hermoston kehitykseen liittyvä sairaus, jossa deleetio kromosomissa 22 häiritsee geenin *SRC homology and multiple ankyrin repeat domains 3 (SHANK3)* (toimintaa). SHANK3-proteiini vastaa hermosolujen liitoskohtien synapsien syntymisestä, kypsymisestä ja

toiminnasta (Uchino & Waga, 2013). *SHANK3*-geenin vajaatoiminta aiheuttaa hermostollisia käyttäytymisoireita, ja on mahdollinen tekijä autismin kirjon oireyhtymille (Ponson et al., 2018)

Kromosomi 22 on myös mukana muissa tunnetuissa translokaatioissa. Esimerkiksi kromosomien 9 ja 22 välinen translokaatio, jossa kromosomi 22 lyhenee, ja kromosomi 9 pitenee, syntyy poikkeava Philadelphia-kromosomi. Philadelphia-kromosomissa muodostuu fuusiogeneeni kromosomin 22 Breakpoint cluster region (BCR) ja kromosomin 9 ABL-onkogeneenin välillä. Kyseinen kromosomi on löydetty monilta potilailta, joilla on krooninen myeloinen leukemia. BCR-ABL-geenin aktivoituminen johtaa aktiivisen tyrosiini-kinaasin tuottumiseen, joka lisää leukemiasolujen proliferaatiota ja elinkykyä (Sattlermc & Griffin, 2003).

### **4.3 Kromosomin alue 22q11.2**

Termi 22q11.2 tarkoittaa kromosomi 22, pitkä haara, alue 1, raita 1, alaraita 2. Kromosomin 22 alue 22q11.2 on herkkä geenien uudelleenjärjestäytymisille, ja on syynä useille geenisairauksille, kuten DSG/VCFS-oireyhtymälle, Emanuelin oireyhtymälle ja kissansilmäoireyhtymälle (Portnoi, 2009). Kromosomin alueella 22q11.2 sijaitsee kahdeksan LCR-sekvenssiä, eli toistuvaa DNA-jaksoa, ja ne on nimetty kirjaimin A-H (Kuva 3). Nämä toistuvat DNA-jaksot ovat alttiita homologiselle rekombinaatiolle, jonka seurauksena geenien määrä kromosomissa joko lisääntyy tai vähenee. Kaikista tavallisin variaatio on deleetio alueiden A ja D välillä, joka johtaa 22q11.2 deleetio -syndroomaan. Myös lukuisia duplikaatioita on löydetty LCR-AD-alueelta. Useimmat duplikaatiot ovat fenotyypissä huomaamattomia, mutta epätavallisemmat niistä johtavat hyvinkin poikkeaviin piirteisiin (Mary et al., 2022; Portnoi, 2009).



**Kuva 3. Kromosomi 22.** Kuvassa näkyy kromosomin lyhyt haara (*p*) ja pitkä haara (*q*), sekä 22q11.2-alueen kahdeksan LCR-sekvenssiä, jaoteltuna (A-H).

## 5. Kromosomi 22q11.2 duplikaatio

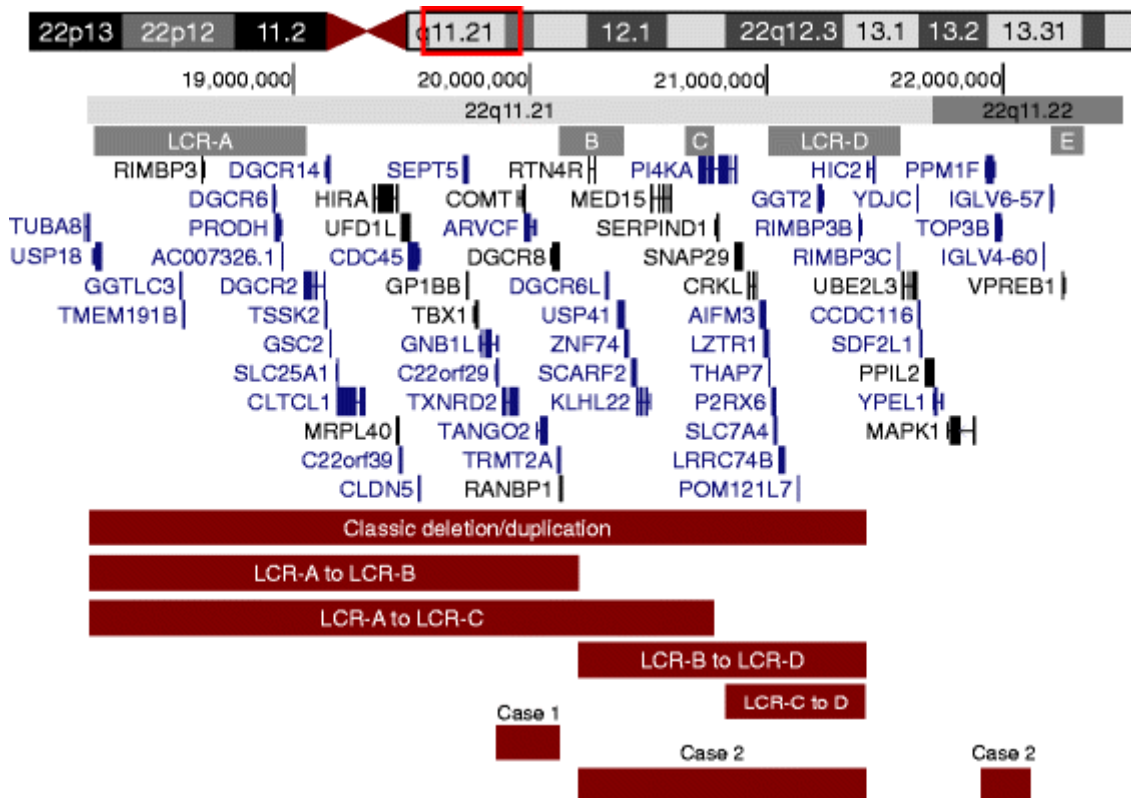
Kromosomin 22q11.2 alueella tapahtuu useita eri kokoisia duplikaatioita, joista yleisin on kooltaan 3 Mb. Muita duplikaatioita ovat tätä pienemmät, kuten 1.5 Mb, tai 0.8 Mb mikroduplikaatiot, sekä isommat, kuten 4 Mb tai 6 Mb mikroduplikaatiot. Nämä mikroduplikaatiot vastaavat alueiltaan

tunnettuja mikroleetioita. Esimerkiksi yleisin 3 Mb mikroduplikaatio tapahtuu samalla alueella kuin DGS/VCFS-oireyhtymä (Ou et al., 2008; Portnoi, 2009). Suurin osa dublikaatioista on perinnöllisiä, mutta on myös havaittu sellaisia, jotka eivät ole periytyneet vanhemmilta (Woodward et al., 2019). Usein tauti periytyy oireettomalta vanhemmalta. Laura Maryn tutkimusryhmän vuonna 2022 julkaiseman tutkimuksen mukaan 60% kromosomissa 22q11 tapahtuneista mikroduplikaatioista on peritty vanhemmalta, jolla ei ilmene taudin oireita (Mary et al., 2022).

## 5.1 Mutaation syntyminen

Yleisin, 3 Mb, duplikaatio syntyy LCR22-sekvenssien A ja D välille, joka on sama kuin DGS/VCFS-syndroomassa tapahtuva deleetio (Mary et al., 2022). Kuten muut tavalliset mutaatiot kromosomissa 22, myös 22q11.2 dublikaatio syntyy LCR-sekvenssien välillä tapahtuvien ei-alleelisten homologisten rekombinaatioiden (NAHR) takia (Edelmann et al., 1999). LCR-A ja LCR-D ovat LCR-sekvensseistä suurimpia, ja rakenteeltaan eniten samankaltaisia, jonka takia kromosomit järjestäytyvät helposti väärin juuri näiden alueiden takia (Morrow et al., 2018). Meioosin aikana tapahtuu LCRA- ja LCRD-alueiden välinen NAHR, josta seuraa tavallisin 3 Mb kokoinen dublikaatio. NAHR voi tapahtua joko kahden kromosomin välillä, tai yksittäisen kromosomin sisarkromatidien välillä (Kuva 2) (Portnoi, 2009). Duplikaatio tapahtuu kuitenkin yleisesti homologisten kromosomien välillä meioosin ensimmäisessä jakautumisessa, jolloin samanaikaisesti toiseen vastinkromosomiin syntyy deleetio. Ensimmäinen raportoitu 22q11.2 duplikaatio - oireyhtymä löydettiin vuonna 1999 (Edelmann et al., 1999).

3 Mb katkeaminen tapahtuu sentromeeria lähempänä olevassa päässä geenien *Ubiquitin specific peptidase 18 (USP18)* ja *Clathrin heavy chain like 1 (CLTCL)* välillä, ja telomeeria lähempänä olevassa päässä geenien *Leucine zipper like post translational regulator 1 (LZTR1)* ja *Hypermethylated in cancer 2 (HIC2)* välillä (Wentzel et al., 2008). Kromosomin 22 geenit ja LCR-sekvenssit ovat eriteltyinä kuvassa 4. 3 Mb duplikaation lisäksi esimerkiksi 1,5 Mb kokoinen duplikaatio tapahtuu LCR22A-B-välillä (Stankiewicz & Lupski, 2002).



**Kuva 4.** Alueen 22q11.2 geenit ja LCR:t eriteltynä. Punaisena näkyvät mahdolliset duplikaatiot, joista yleisin on LCR22A-D-alueen välinen 3 Mb, duplikaatio. Lähde: (Clements et al., 2017).

## 5.2 Taudinkuva

22q11.2 duplikaatio -oireyhtymä voidaan jakaa fyysisiin ja neurologisiin piirteisiin (kuva 5). Potilaiden fenotyyppi vaihtelee laajasti oireettomuudesta sydänoireisiin, huomattaviin kasvopiirteisiin ja neurologisiin oireisiin. Monet oireet ovat samankaltaisia DGS/VCFS-oireyhtymän kanssa, mutta osa oireista eroaa niistä selvästi. Koska taudinkuva on vaihteleva, ja useat duplikaation omaavista potilaista eivät ilmennä minkäänlaisia oireita, on hyvin hankalaa arvioida mutaation yleisyys. Deleetioiden oireet ovat usein vahvempia, jonka takia niitä on myös löydetty enemmän (Wentzel et al., 2008).

Tavallisimmat oireyhtymän oireet ovat neurologisia, kuten muistamisen ja havaintokyvyn ongelmat, puheen tuottamisen ja ymmärtämisen vaikeudet, oppimisen vaikeudet, ADHD ja autismin kirjon piirteet (Wentzel et al., 2008; Hoeffding et al., 2017). Muita yleisiä tautiin liittyviä oireita ovat viivästynyt motorinen kehitys, kasvun häiriöt, sekä alentunut lihasjänteys eli hypotonia.



Tavallisimmat ulkoiset piirteet ovat silmien iso etäisyys ja niiden ulkoreunan alaspäin kääntyminen, leveä ja litteä nenä, pieni alaleuka, kuuloluiden virheellinen rakenne, sekä suulaen ja nielun yhteistoiminnan vajuus, joka aiheuttaa mm. äännevirheitä (Wentzel et al., 2008). Muita harvinaisempia oireita ovat esimerkiksi sydämen epämuodostumat, näön ja kuulon ongelmat, pienipäisyys, huulihalkiot, sekä immuunivasteen häiriöt (Wentzel et al., 2008; Sun et al., 2021).



**Kuva 5.** 22q11.2 duplikaatio -oireyhtymän taudinkuva. Oireet voidaan karkeasti jakaa fyysisiin ja neurologisiin piirteisiin.

Oireyhtymään vaikuttavat geenit vastaavat esimerkiksi kasvon ja leuan alueen, kateenkorvan, lisäkilpirauhasen, sekä sydämen rakenteiden kehittymisestä (Morrow et al., 2018). Osalla potilaista kateenkorvan virheellinen kehitys johtaa vasta-aineiden puutteellisuuteen. Kateenkorva vastaa T-solujen erikoistumisesta, ja koska T-solujen tehtävänä on aktivoida vasta-ainetta tuottavia B-soluja, niiden vajaatoiminta voi johtaa heikompaan vasta-aineiden tuottamiseen, jolloin myös immuunivaste heikkenee. Yksi vaikuttavista geneistä uskotaan olevan *T-box transcription factor 1 (TBX1)*, mutta myös muita genejä uskotaan olevan mukana (Sun et al., 2021).

Saman alueen deleetion tunnetaan oleva vahva riskitekijä erilaisille psyykkisille sairauksille, kuten skitsofrenialle ja mielialanhäiriöille. Myös duplikaation on huomattu olevan isompi riski psyykkisille

oireille, mutta on esitetty, että duplikaatio ei olisi yhteydessä skitsofreniaan ja jopa suojaisi siltä (Rees et al., 2014; Hoeffding et al., 2017).

### 5.3 Vaikuttavat geenit

Alueella 22q11.2 sijaitsee tiedettävästi 45 proteiinia koodaavaa geeniä, seitsemän mikro-RNA geeniä ja kymmenen ei-koodaavaa geeniä. Lisäksi alueella ennustetaan olevan muutamia muita koodaavia ja ei-koodaavia genejä (Morrow et al., 2018). Oireyhtymässä alueen geenit ovat kahdentuneita, ja fenotyyppiin vaikuttavat sellaiset niistä, jotka ovat herkkiä geenin määrän muutoksille. Mahdollisesti tärkein oireisiin vaikuttava geeni on *TBX1* (McDermid & Morrow, 2002).

#### 5.3.1 *TBX1*

*TBX1* sijaitsee kromosomissa 22, alueiden LCRA ja LCRB välissä (Sun et al., 2021). *TBX1* koodaa transkriptiotekijää, jota eritetään alkion varhaisissa rakenteissa. Transkriptiotekijä on proteiini, joka säätelee geenien luentaa osoittamalla RNA-polymeraasille DNA:n aloituskohdan (Morrow et al., 2018). DNA:n sitomisen lisäksi *TBX1* säätelee suoraan tai epäsuorasti useita tärkeitä alkion kehityksen signalointiketjuja, kuten BMP-Smad1- (bone morphogenic protein – mothers against decapentaplegic homolog 1), retinoiinihappo-, Delta-Notch- ja fibroblastien kasvutekijän signalointia (Fulcoli et al., 2009).

Alkion rakenteisiin kuuluvat kiduskaaret, jotka nisäkkäillä kehittyvät nielukaariksi. Nielukaaria on viisi, ja niissä sijaitsevat *TBX1*-geeniä ilmentävät solut. Nielukaarten kaikki kolme alkiokerrosta, ektodermi, mesodermi ja endodermi, ilmentävät geeniä. Nielukaarista kehittyy useita ihmisen rakenteita, kuten leuan ja kasvojen alueen lihaksia ja luita, kateenkorva ja lisäkilpirauhanen, sekä sydämen ja verisuoniston rakenteita. Alueen solut signaloivat hermostopieneaan, josta syntyy hemostoputki (Morrow et al., 2018). Mutaatiot *TBX1*-geenissä aiheuttavatkin suurimpia poikkeavuuksia juuri nielukaarista kehittyvissä rakenteissa (Baldini, 2005).

*TBX1*-geenin toiminta on herkkä geenin määrän muutoksille (Baldini, 2005) ja geenin normaalia isomman ilmenemisen uskotaan vastaavan monista oireyhtymälle tyypillisistä piirteistä (Liao et al., 2004). Häiriöt geenissä aiheuttavat muun muassa lihasten ja luuston, kateenkorvan, lisäkilpirauhasen ja sydämen ongelmia (Baldini, 2005; Sun et al., 2021). *TBX1* on isossa roolissa myös

samankokoisessa 22q11.2 deleetiossa, DGS/VCFS-syndroomassa, jota on tutkittu pidempään kuin dublikaatiota. On huomattu, että dublikaation seurauksena tapahtuva geenin yliekspressiolla on samankaltaisia vaikutuksia kuin deleetion seurauksena tapahtuvalla aliekspressiolla (Liao et al., 2004). Yksi ehdotettu mekanismi on, että geenin ylimääräisen tuoton seurauksena sen koodaama proteiini yrittää muodostaa homodimeerin kahdesta identtisestä proteiiniyksiköstä, jolloin se epäonnistuu aktivoimaan kohdegeenejä. Tällöin myös duplikaatio, eli geniannoksen ylimäärä, johtaisi kohdegeenien heikentyneeseen aktivointiin. Toinen mekanismi ehdottaa, että *TBX1*-geenin muuttunut annostus johtaa kohdegeenien tuotteiden muuttuneeseen annostukseen, josta seuraa samankaltaisia molekulaarisia taudinaiheuttajaprosesseja ja täten samankaltaisia fenotyyppisiä kuin deleetiossa (Baldini, 2005).

### 5.3.2 *CRKL*

*CRK like proto-oncogene (CRKL)* sijaitsee LCR22C-D-alueella, ja se koodaa sytoplasmista adaptoriproteiinia, joka toimii kasvutekijöiden signaloinnissa (Morrow et al., 2018). Adaptoriproteiinit ovat proteiineja, jotka auttavat muita proteiineja kiinnittymään toisiinsa, ja edistävät tällä tavalla tärkeiden signaalien syntymistä. Ne sisältävät rakenteita, jotka ovat spesifisiä tietyille signaalireaktioille (Flynn, 2001). *CRKL* vastaa kateenkorvan, lisäkilpirauhasen, sekä sydämen rakenteiden kehityksestä. Geenin uskotaan toimivan hermostopienassa osana fibroblastin kasvutekijän signalointiketjua. *CRKL* on aktivoituna kaikissa soluissa, toisin kuin esimerkiksi *TBX1*, jota eritetään vain tietyissä kudoksissa (Morrow et al., 2018). Geeniä eritetään kuitenkin aktiivisimmin hermostopienan johdannaisrakenteissa, hermostokudoksessa, sekä alkion nielukaarissa. *CRKL*, kuten *TBX1*, on merkittävässä roolissa nielukaarten muodostumisessa, ja geenin vaikutus on herkkä sen määrän muutoksille (Guris et al., 2006).

### 5.3.3 *Aivoihin ja käytökseen vaikuttavat geenit*

Iso osa kehityksen ja käytöksen poikkeavuuksiin liittyvistä geneistä ilmenee aivojen alueilla, joissa geenin toiminnan häiriö saattaa vaarantaa tärkeiden aivopiirien erilaistumista ja toiminnan ylläpitoa (Maynard et al., 2003). Eniten tutkittu 22q11.2-alueella sijaitseva aivoihin vaikuttava geeni on *COMT*, joka vaikuttaa välittäjäaine dopamiinin aineenvaihduntaan. Geeni koodaa *COMT*-proteiinia, jonka heikentyneen entsyymiaktiivisuuden osa tutkijoista uskoo olevan syynä käytöksen häiriöille,

kun taas osa ei (Morrow et al., 2018). Toinen geeni, *Proliini-dehydrogenaasi 1 (PRODH)*, koodaa proliini-dehydrogenaasia, joka muuttaa proliinin glutamaatiksi, ja on osallisena hermonvälityksessä. Variaatiot geenissä aiheuttavat dehydrogenaasin toimintavirheitä, josta seuraa proliinitasojen kasvu plasmassa. Tätä tilaa kutsutaan hyperproliinianemiaksi (Goodman et al., 2000). Hyperproliinianemian on todettu johtavan muutoksiin hermonvälityksestä vastaavissa kemikaaleissa, ja nämä häiriöt lisäävät riskiä psyykkisiin sairauksiin. Oireita ovat esimerkiksi autistin kirjon oireet, vaikeudet oppia ja ymmärtää uutta, sosiaalisen kanssakäymisen ongelmat, sekä kielen kehityksen viivästyminen (Raux et al., 2007).

*COMT*- ja *PRODH*-geenien välillä on huomattu vuorovaikutuksia. Hiirillä, joilta puuttui *PRODH*-geeni, *COMT*-geenin säätelemä dopamiinijohteinen hermovälitys vahvistui (Raux et al., 2007).

#### 5.3.4 Geenien ilmenemistä säätelevät geenit

Mikro-RNA, eli miRNA, on ei-koodaavaa RNA:ta, joka säätelee kohdegeenien ilmenemistä kiinnittymällä lähetti-RNA:han. Kiinnittymisen seurauksena RNA-molekyylin toiminta estyy ja geeni hiljennetään. Alueella sijaitsee geeni *DGCR8 (DiGeorge syndrome critical region 8)*, joka koodaa miRNA:n biogeneesiä säätelevää proteiini-kompleksia. Tällä geenillä on osuutensa niin sydämen kuin aivojenkin kehityksessä ja toiminnassa (Morrow et al., 2018).

Toinen geenien ilmenemiseen vaikuttava geeni on *Histone cell cycle regulator (HIRA)*. *HIRA* koodaa proteiini-kompleksin komponenttia, joka kiinnittää histoniproteiinin H3.3 geenien säätelyalueille, ja on täten osallisena geenien ilmenemisen säätelyssä. Hiirikokeiden perusteella *HIRA*-geenin inaktivaatio mesodermin soluissa johtaa sydänoireisiin (Morrow et al., 2018).

## 6. Hoito

Koska oireyhtymän oireet ovat hyvin yksilöllisiä, myös kuntoutus ja hoito vaihtelevat potilaiden oireiden mukaan. Puheen viivästyneen kehityksen ja suunlaen ongelmien hoitoon yleinen keino on puheterapia. Oppimista voidaan tukea erityisopetuksen muodossa. Osa voi tarvita useasta henkilöstä koostuvaa hoitotiimiä, kun taas osa potilaista ei tarvitse minkäänlaista kuntoutusta (22q11.2-Duplikaatio-Oireyhtymä | Tukiliitto).

## 7. Diagnostiikka ja tulevaisuus

Sytogeneettinen tutkimus tarkoittaa kromosomien, sekä niiden rakenteen ja periytymisen, tutkimista (Vance, 2020). Geneettisten sairauksien tutkimuksen menetelmät voidaan jakaa kahteen ryhmään: molekyyliisiin ja sytogeneettisiin menetelmiin. Sytogeneettisiä menetelmiä ovat esimerkiksi FISH ja VGH (Mahdieh & Rabbani, 2013) Yleisimmin kromosomien tutkimisessa käytetään verinäytettä, josta on helppo kerätä jakautuvia valkosoluja. Erityisesti jakautuvien T-lymfosyyttien kromosomit voidaan analysoida selvästi. Muita tapoja kerätä kromosomeja on ottaa näyte luuytimestä, sikiövedestä, tai muista kudoksista. Soluja viljellään useita päiviä, jonka jälkeen kromosomit kiinnitetään mikroskooppitutkimusta varten lasilevyille. Tarkastelun mahdollistamiseksi kromosomit värjätään fluoresoivalla värillä (Alliance, 2009). Kromosomeja voidaan värjätä esimerkiksi kinakriinilla tai Giemsa-värillä, joilla saadaan näkyviin kaikkien kromosomien raidat (Schreck & Distèche, 2001).

### 7.1 Fluoresenssi *in situ* hybridisaatio

FISH, eli fluoresenssi *in situ* hybridisaatio, on menetelmä, jota käytetään geenin tarkan sijainnin selvittämiseen kromosomissa. Menetelmällä saadaan nopeasti selville esimerkiksi trisomia, mikrodeleetiot ja mikroduplikaatiot. FISH-menetelmässä käytetään fluoresoivalla värillä värjättyä DNA-koetinta, joka hybridisoi näytteestä spesifisen sekvenssin. Koetin kiinnittyy sitä vastaavaan sekvenssiin, jonka jälkeen se voidaan havaita fluoresoivan ominaisuutensa takia UV-valossa (Mahdieh & Rabbani, 2013). Koettimet voidaan valmistaa vektoreista, jotka sisältävät pieniä inserttejä, esimerkiksi plasmideita, jotka on leimattu suoraan tai epäsuorasti. Suora leimaaminen tarkoittaa fluoresoivien nukleotidien kiinnittämistä haluttuun komplementaariseen sekvenssiin. Epäsuorassa leimaamisessa taas käytetään koetinta, jossa nukleotidi on yhdistetty merkkiaineisiin, kuten biotiiniin tai digoksigeniiniin. Nämä toimivat molekyylinä, jotka fluoresenssilla leimatut vastaaineet tunnistavat. Epäsuora leimaaminen mahdollistaa useamman fluoresoivan yhdisteen käytön, mutta menetelmä vie enemmän aikaa kuin suora leimaaminen (Hixson et al., 2015).

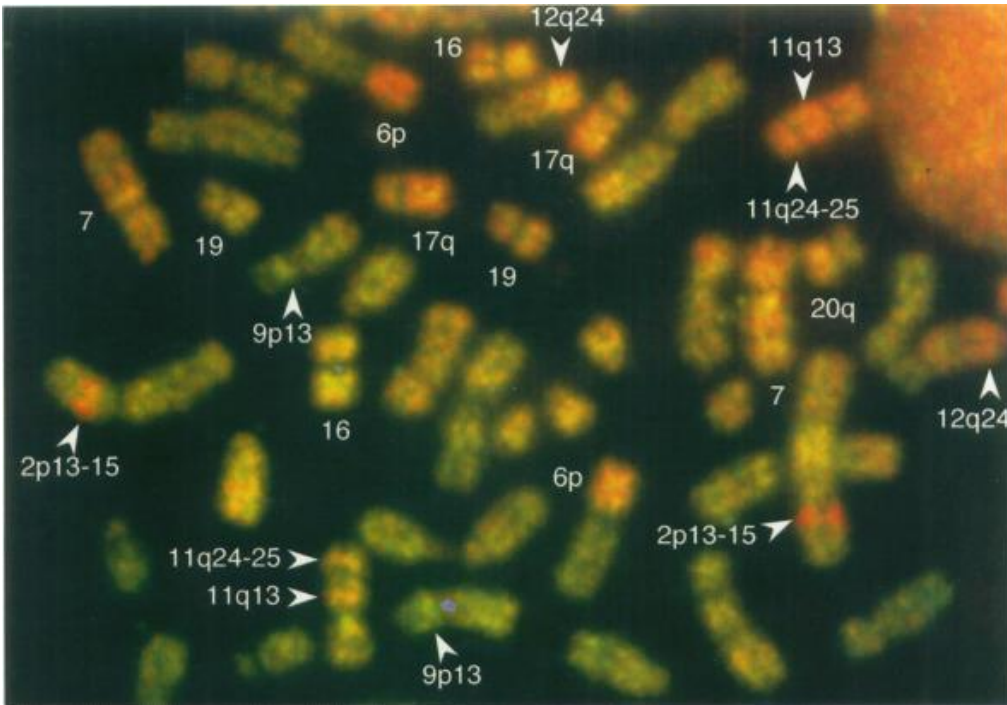
22q11.2 duplikaation löytämiseen voidaan käyttää samoja koettimia kuin DGS/VCFRS-oireyhtymälle spesifiset koettimet (Li et al., 2020). Kaupallisia koettimia ovat esimerkiksi N25 ja TUPLE, jotka sijoittuvat alueiden LCRA ja LCRB välille (Morrow et al., 2018). Esimerkiksi oranssia

väriä fluoresoiva TUPLE-1 kiinnittyy HIRA-geeniin, jolloin sillä on mahdollista löytää variaatiot tällä alueella (Yakut et al., 2006).

## 7.2 Vertaileva genominen hybridisaatio (VGH)

Vertaileva genominen hybridisaatio (VGH) on yksi FISH-menetelmän tapa, jossa normaalia genomia verrataan testattavaan genomiin, jotta löydetään mahdolliset deleetiot tai duplikaatiot. VGH löytää deleetiot ja duplikaatiot jotka ovat pienempiä kun 100 kb, mutta ei löydä esimerkiksi triploidiaa (Hixson et al., 2015).

Testattava DNA ja kontrolli-DNA leimataan eri fluoresenssiväreillä. Saman verran testattavaa DNA:ta ja kontrolli-DNA:ta sekoitetaan ihmisen COT-1 DNA:n kanssa, joka estää testattavan ja kontrollin-DNA:n toistojaksojen epäspesifiä hybridisaatiota (Houldsworth & Chaganti, 1994). COT-1 DNA on sekoitus useita toistojaksoja sisältävää DNA:ta (Wang et al., 1995). Metafaasissa olevat normaalit ihmisen kromosomit denaturoidaan, jolloin niistä tulee yksijuosteisia. Denaturaatio mahdollistaa sen, että leimattu DNA voi hybridisoida juosteet. Suoritetaan *in situ* -hybridisaatio, jossa molemmat leimatut DNA:t hybridisoivat normaalit kromosomin. Kun näitä tarkastellaan fluoresenssimikroskoopilla, paljastuvat sekvenssin kopiolumuutokset normaalin DNA:n ja näytteen DNA:n hybridisaation aikaansaamien värierojen ansiosta. Lisääntynyt DNA havaitaan testijuosteen voimakkaammalla fluoresenssisignaalilla, kun taas puuttuva DNA havaitaan kontrolli-DNA:n voimakkaammalla fluoresenssisignaalilla. Esimerkiksi jos testi-DNA on leimattu vihreällä ja kontrolli-DNA punaisella, dublikaatiot havaitaan kromosomissa vihreänä ja deleetiot punaisena (Kuva 6). Kromosomin kohdat, joissa testi-DNA:n ja kontrolli-DNA:n juosteet vastaavat toisiaan, havaittaisiin oranssina. Lisääntynyt DNA havaitaan menetelmällä paremmin kuin deleetiot, sillä deleetioiden täytyy olla kooltaan 10-20 miljoonaa emäsparia, jotta se havaitaan (Houldsworth & Chaganti, 1994).



**Kuva 6.** Havaintokuva J. Houldsworthin ja R. S. Chagantin vuonna 1994 tekemästä katsauksesta VGH:hon. Deletoituneet kohdat havaitaan vaaleanvihreänä / keltaisena, kun taas duplikaatiot voidaan havaita oranssina.

Menetelmän uudemmassa versiossa VGH suoritetaan mikrolevyllä. Metafaasissa olevien kromosomien sijaan käytetään levyjä, joihin on asetettu pieniä DNA-koettimia. Mikrolevyt valmistetaan immobilisoimalla spesifejä DNA-koettimia kiinteälle alustalle, esimerkiksi lasilevyllä. Leimatut DNA:t lisätään mikrolevyille, jossa ne hybridisoivat koettimien vastaavat juosteet. Tuloksia tarkastellaan laseria käyttävällä skannerilla, joka mittaa fluoresenssin lähettämät aallonpituudet. Jos aallonpituuksien suhde on testi-DNA:n lähettämän aallonpituuden puolella, kyseistä segmenttiä on testi-DNA:ssa liikaa. Jos taas suhde on lähempänä kontrolli-DNA:ta, on testi-DNA:ssa puutos kyseisestä segmentistä. Koettimet valmistetaan oligonukleotiseista, joista voidaan tehdä miljoonia erilaisia sekvenssejä vastaamaan jokaista spesifiä osaa genomista. Nämä kaikki voidaan analysoida yhdellä mikrolevyllä, jonka takia mikrolevyllä tehty VGH on  $10^5$ -kertaa tarkempaa kuin perinteinen VGH (Boone & Stankiewicz, 2013).

### 7.3 SNP-genotyypitys

Yhden nukleotidin polymorfismi (englanniksi single nucleotide polymorphism, SNP), tarkoittaa pistemutaatiota yhdessä emäsparissa. SNP on kaikista yleisin geneettisen variaation muoto, ja noin 90% ihmisten DNA:n eroista johtuukin pistemutaatioista. Monia koko genomiin kohdistuvia tutkimuksia tehdään käyttämällä SNP-markkereita (Keats & Sherman, 2013). Yksijuosteinen DNA hybridoidaan levyille, joka sisältää satoja tuhansia koetinsekvenssejä. Jokainen koetin on suunniteltu siten, että se kiinnittyy tarkkaan kohtaan DNA:ssa. Koetin ja sen kohdesekvenssi lähettävät signaalin, jonka voimakkuudesta voidaan päätellä kohde-DNA:n määrä näytteessä, sekä koettimen ja DNA:n sitoutumisvoimakkuus. Valmiita SNP-koettimia tuotetaan kaupallisesti, ja niitä on nykyään saatavana lähes miljoona (LaFramboise, 2009).

## 8. Kirjallisuuslähteet

22q11.2-duplikaatio-oireyhtymä | Tukiliitto. (n.d.). Retrieved April 24, 2023, from <https://www.tukiliitto.fi/diagnoosit/22q11-2-duplikaatio/>

Abdellah, Z., Ahmadi, A., Ahmed, S., Aimable, M., Ainscough, R., Almeida, J., Almond, C., Ambler, A., Ambrose, K., Ambrose, K., Andrew, R., Andrews, D., Andrews, N., Andrews, D., Apweiler, E., Arbery, H., Archer, B., Ash, G., Ashcroft, K., ... Kamholz, S. (2004). Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004 431:7011, 431(7011), 931–945. <https://doi.org/10.1038/nature03001>

Alliance, G. (2009). Understanding Genetics: A New York, Mid- Atlantic Guide for Patients and Health Professionals. *Genetic Alliance; The New York - Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services, Appendix E Inheritance Patterns*, 105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115563/>

Alliance, G., & Screening Services, T. N. Y.-M.-A. C. for G. and N. (2009). *CHROMOSOMAL ABNORMALITIES*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115545/>

Baldini, A. (2005). Dissecting contiguous gene defects: TBX1. *Current Opinion in Genetics and Development*, 15(3 SPEC. ISS.), 279–284. <https://doi.org/10.1016/J.GDE.2005.03.001>

Bolcun-Filas, E., & Handel, M. A. (2018). Meiosis: the chromosomal foundation of reproduction. *Biology of Reproduction*, 99(1), 112–126. <https://doi.org/10.1093/BIOLRE/IOY021>

Boone, P. M., & Stankiewicz, P. (2013). Array Comparative Genomic Hybridization. *Brenner's Encyclopedia of Genetics: Second Edition*, 193–197. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.00300-4>



- Clements, C. C., Wenger, T. L., Zoltowski, A. R., Bertollo, J. R., Miller, J. S., De Marchena, A. B., Mitteer, L. M., Carey, J. C., Yerys, B. E., Zackai, E. H., Emanuel, B. S., McDonald-McGinn, D. M., & Schultz, R. T. (2017). Critical region within 22q11.2 linked to higher rate of autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 8(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/S13229-017-0171-7/TABLES/6>
- Delpu, Y., Barseghyan, H., Bocklandt, S., Hastie, A., & Chaubey, A. (2021). Next-generation cytogenomics: High-resolution structural variation detection by optical genome mapping. *Cytogenomics*, 123–146. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823579-9.00022-9>
- Dunham, I., Shimizu, N., Roe, B. A., Chissoe, S., Dunham, I., Hunt, A. R., Collins, J. E., Bruskiwich, R., Beare, D. M., Clamp, M., Smink, L. J., Ainscough, R., Almeida, J. P., Babbage, A., Bagguley, C., Bailey, J., Barlow, K., Bates, K. N., Beasley, O., ... O'Brien, K. P. (1999). The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature*, 402(6761). <https://doi.org/10.1038/990031>
- Edelmann, L., Pandita, R. K., Spiteri, E., Funke, B., Goldberg, R., Palanisamy, N., Chaganti, R. S. K., Magenis, E., Shprintzen, R. J., & Morrow, B. E. (1999). A Common Molecular Basis for Rearrangement Disorders on Chromosome 22q11. *Human Molecular Genetics*, 8(7), 1157–1167. <https://doi.org/10.1093/HMG/8.7.1157>
- Eichenlaub-Ritter, U. (n.d.). Parental Age-Related Aneuploidy in Human Germ Cells and Offspring: A Story of Past and Present. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 28, 996. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2280\(1996\)28:3<211::AID-EM6>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2280(1996)28:3<211::AID-EM6>3.0.CO;2-G)
- Flynn, D. C. (2001). Adaptor proteins. *Oncogene* 2001 20:44, 20(44), 6270–6272. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204769>
- Fulcoli, F. G., Huynh, T., Scambler, P. J., & Baldini, A. (2009). Tbx1 Regulates the BMP-Smad1 Pathway in a Transcription Independent Manner. *PLOS ONE*, 4(6), e6049. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0006049>
- Funke, B., Edelmann, L., McCain, N., Pandita, R. K., Ferreira, J., Merscher, S., Zohouri, M., Cannizzaro, L., Shanske, A., & Morrow, B. E. (1999). Der(22) syndrome and velo-cardio-facial syndrome/DiGeorge syndrome share a 1.5-Mb region of overlap on chromosome 22q11. *American Journal of Human Genetics*, 64(3), 747–758. <https://doi.org/10.1086/302284>
- Glaeser, A. B., Diniz, B. L., Santos, A. S., Guaraná, B. B., Muniz, V. F., Carlotto, B. S., Everling, E. M., Noguchi, P. Y., Garcia, A. R., Miola, J., Riegel, M., Mergener, R., Gazzola Zen, P. R., & Machado Rosa, R. F. (2021). A child with cat-eye syndrome and oculo-auriculo-vertebral spectrum phenotype: A discussion around molecular cytogenetic findings. *European Journal of Medical Genetics*, 64(11). <https://doi.org/10.1016/J.EJMG.2021.104319>
- Goodman, B. K., Rutberg, J., Lin, W. W., Pulver, A. E., Thomas, G. H., & Geraghty, M. T. (2000). Hyperprolinaemia in patients with deletion (22)(q11.2) syndrome. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 23(8), 847–848. <https://doi.org/10.1023/A:1026773005303>
- Guris, D. L., Duester, G., Papaioannou, V. E., & Imamoto, A. (2006). Dose-Dependent Interaction of Tbx1 and Crkl and Locally Aberrant RA Signaling in a Model of del22q11 Syndrome. *Developmental Cell*, 10(1), 81–92. <https://doi.org/10.1016/J.DEVCEL.2005.12.002>
- Harel, T., Pehlivan, D., Caskey, C. T., & Lupski, J. R. (2015). Mendelian, Non-Mendelian, Multigenic Inheritance, and Epigenetics. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease: Fifth Edition*, 3–27. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410529-4.00001-2>

- Hixson, L., Goel, S., Schuber, P., Faltas, V., Lee, J., Narayakkadan, A., Leung, H., & Osborne, J. (2015). An Overview on Prenatal Screening for Chromosomal Aberrations. *Journal of Laboratory Automation*, 20(5), 562–573. <https://doi.org/10.1177/2211068214564595>
- Hoeffding, L. K., Trabjerg, B. B., Olsen, L., Mazin, W., Sparsø, T., Vangkilde, A., Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., & Werge, T. (2017). Risk of Psychiatric Disorders Among Individuals With the 22q11.2 Deletion or Duplication: A Danish Nationwide, Register-Based Study. *JAMA Psychiatry*, 74(3), 282–290. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2016.3939>
- Houldsworth, J., & Chaganti, R. S. K. (1994). Comparative genomic hybridization: an overview. *The American Journal of Pathology*, 145(6), 1253. [/pmc/articles/PMC1887496/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11887496/)
- Jackson, M., Marks, L., May, G. H. W., & Wilson, J. B. (2018). The genetic basis of disease. *Essays in Biochemistry*, 62(5), 643–723. <https://doi.org/10.1042/EBC20170053>
- Keats, B. J. B., & Sherman, S. L. (2013). Population Genetics. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 1–12. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-383834-6.00015-X>
- LaFramboise, T. (2009). Single nucleotide polymorphism arrays: a decade of biological, computational and technological advances. *Nucleic Acids Research*, 37(13), 4181. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKP552>
- Laura, P., Marie, G., Romuald, B., Catherine, B., Sylvie, R., Arnold, M., Serge, R., Nadia, A. H., Valérie, M., & Frédérique, B. B. (2018). 22q13 deletion syndrome: communication disorder or autism? Evidence from a specific clinical and neurophysiological phenotype. *Translational Psychiatry* 2018 8:1, 8(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0212-9>
- Li, S., Jin, Y., Yang, J., Yang, L., Tang, P., Zhou, C., Wu, L., Dong, J., Chen, J., & Shen, H. (n.d.). *Prenatal diagnosis of rearrangements in the fetal 22q11.2 region*. <https://doi.org/10.1186/s13039-020-00498-y>
- Liao, J., Kochilas, L., Nowotschin, S., Arnold, J. S., Aggarwal, V. S., Epstein, J. A., Brown, M. C., Adams, J., & Morrow, B. E. (2004). Full spectrum of malformations in velo-cardio-facial syndrome/DiGeorge syndrome mouse models by altering Tbx1 dosage. *Human Molecular Genetics*, 13(15), 1577–1585. <https://doi.org/10.1093/HMG/DDH176>
- Lupski, J. R. (1998). Genomic disorders: structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits. *Trends in Genetics*, 14(10), 417–422. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(98\)01555-8](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(98)01555-8)
- Mahdiah, N., & Rabbani, B. (2013). An Overview of Mutation Detection Methods in Genetic Disorders. *Aug2013 Iranian Journal of Pediatrics*, 23(4), 375–388. <http://ijp.tums.ac.ir>
- Mary, L., Lavillaureix, A., Perrot, A., Loget, P., Launay, E., Leborgne, A. S., Demurger, F., Fradin, M., Le Bouar, G., Quélin, C., Dubourg, C., Pasquier, L., Odent, S., Belaud-Rotureau, M. A., & Jaillard, S. (2022). Prenatal phenotype of 22q11 micro-duplications: A systematic review and report on 12 new cases. *European Journal of Medical Genetics*, 65(2), 104422. <https://doi.org/10.1016/J.EJMG.2022.104422>
- Maynard, T. M., Haskell, G. T., Peters, A. Z., Sikich, L., Lieberman, J. A., & Lamantia, A.-S. (2003). A comprehensive analysis of 22q11 gene expression in the developing and adult brain. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2235651100](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2235651100)
- McDermid, H. E., & Morrow, B. E. (2002). Genomic disorders on 22q11. *American Journal of Human Genetics*, 70(5), 1077–1088. <https://doi.org/10.1086/340363>

- McFeely, R. A. (1993). Chromosome abnormalities. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 9(1), 11–22. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30667-8](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30667-8)
- Mears, A. J., Duncan, A. M. V., Budarf, M. L., Emanuel, B. S., Sellinger, B., Siegel-Bartelt, J., Greenberg, C. R., & Mcdermid, H. E. (1994). Molecular Characterization of the Marker Chromosome Associated with Cat Eye Syndrome. *Am. J. Hum. Genet*, 55, 134–142.
- Milani, D. A. Q., & Tadi, P. (2022). Genetics, Chromosome Abnormalities. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557691/>
- Morin, S. J., Eccles, J., Iturriaga, A., & Zimmerman, R. S. (2017). Translocations, inversions and other chromosome rearrangements. *Fertility and Sterility*, 107(1), 19–26. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2016.10.013>
- Morrow, B. E., McDonald-McGinn, D. M., Emanuel, B. S., Vermeesch, J. R., & Scambler, P. J. (2018). Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 176(10), 2070. <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.40504>
- Muthuvel, A., Ravindran, M., Chander, A., & Subbian, C. (2016). Pericentric inversion of chromosome 9 causing infertility and subsequent successful in vitro fertilization. *Nigerian Medical Journal : Journal of the Nigeria Medical Association*, 57(2), 142. <https://doi.org/10.4103/0300-1652.182080>
- Orr, B., Godek, K. M., & Compton, D. (2015). Aneuploidy. *Current Biology*, 25(13), R538–R542. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2015.05.010>
- Ou, Z., Berg, J. S., Yonath, H., Enciso, V. B., Miller, D. T., Picker, J., Lenzi, T., Keegan, C. E., Sutton, V. R., Belmont, J., Chinault, A. C., Lupski, J. R., Cheung, S. W., Roeder, E., & Patel, A. (2008). *Microduplications of 22q11.2 are frequently inherited and are associated with variable phenotypes*. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31816b64c2>
- Pinto, S. M., Manda, S. S., Kim, M. S., Taylor, K., Selvan, L. D. N., Balakrishnan, L., Subbannayya, T., Yan, F., Prasad, T. S. K., Gowda, H., Lee, C., Hancock, W. S., & Pandey, A. (2014). Functional annotation of proteome encoded by human chromosome 22. *Journal of Proteome Research*, 13(6), 2749–2760. <https://doi.org/10.1021/PR401169D>
- Pla-Victori, J. (2020). The role of genetic counseling in the infertile patient. *Human Reproductive Genetics: Emerging Technologies and Clinical Applications*, 295–316. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816561-4.00019-3>
- Portnoi, M. F. (2009). Microduplication 22q11.2: A new chromosomal syndrome. *European Journal of Medical Genetics*, 52(2–3), 88–93. <https://doi.org/10.1016/J.EJMG.2009.02.008>
- Ranson, H., & Hemingway, J. (2005). Glutathione Transferases. *Comprehensive Molecular Insect Science*, 5–6, 383–402. <https://doi.org/10.1016/B0-44-451924-6/00074-0>
- Raux, G., Bumsel, E., Hecketsweiler, B., van Amelsvoort, T., Zinkstok, J., Manouvrier-Hanu, S., Fantini, C., Brévière, G.-M. M., Di Rosa, G., Pustorino, G., Vogels, A., Swillen, A., Legallic, S., Bou, J., Opolczynski, G., Drouin-Garraud, V., Lemarchand, M., Philip, N., Gérard-Desplanches, A., ... Campion, D. (2007). Involvement of hyperprolinemia in cognitive and psychiatric features of the 22q11 deletion syndrome. *Human Molecular Genetics*, 16(1), 83–91. <https://doi.org/10.1093/HMG/DDL443>
- Rees, E., Kirov, G., Sanders, A., Walters, J., Chambert, K. D., Shi, J., Szatkiewicz, J., O'dushlaine, C., Richards, A. L., Green, E. K., Jones, I., Davies, G., Legge, S. E., Moran, J. L., Pato, C., Pato, M., Genovese, G., Levinson, D., Duan, J., ... Owen, M. J. (2014). Evidence that duplications of 22q11.2 protect against

schizophrenia. *Wellcome Trust Case Control Consortium*, 11(11), 37–40.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2013.156>

- Sattlermc, M., & Griffin, J. D. (2003). Molecular mechanisms of transformation by the BCR-ABL oncogene. *Seminars in Hematology*, 40, 4–10. <https://doi.org/10.1053/SHEM.2003.50034>
- Schreck, R. R., & Distelche, C. M. (2001). Chromosome banding techniques. *Current Protocols in Human Genetics*, Chapter 4. <https://doi.org/10.1002/0471142905.HG0402S00>
- Stankiewicz, P., & Lupski, J. R. (2002). Genome architecture, rearrangements and genomic disorders. *Trends in Genetics*, 18(2), 74–82. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(02\)02592-1](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(02)02592-1)
- Sun, D., Lee, J., Heimall, J., & Jyonouchi, S. (2021). Immunodeficiency in 22q11.2 duplication syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(2), 996-998.e3.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.005>
- Teng, B., Verp, M., Salomon, J., & Davidson, N. O. (1990). Apolipoprotein B messenger RNA editing is developmentally regulated and widely expressed in human tissues. *Journal of Biological Chemistry*, 265(33), 20616–20620. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)30547-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)30547-1)
- Uchino, S., & Waga, C. (2013). SHANK3 as an autism spectrum disorder-associated gene. *Brain & Development*, 35(2), 106–110. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINDEV.2012.05.013>
- Vance, G. H. (2020). Cytogenetics/cytogenomics. *Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications*, 525–539. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-53045-3.00039-8>
- Wang, Y., Minoshima, S., & Shimizu, N. (1995). COT-1 BANDING OF HUMAN CHROMOSOMES USING FLUORESCENCE IN SITU HYBRIDIZATION WITH CY3 LABELING. *Jpn J Human Genet*, 40, 243–252.
- Wentzel, C., Fernström, M., Öhrner, Y., Annerén, G., & Thuresson, A. C. (2008). Clinical variability of the 22q11.2 duplication syndrome. *European Journal of Medical Genetics*, 51(6), 501–510.  
<https://doi.org/10.1016/J.EJMG.2008.07.005>
- Woodward, K. J., Stampalia, J., Vanyai, H., Rijhumal, H., Potts, K., Taylor, F., Peverall, J., Grumball, T., Sivamoorthy, S., Alinejad-Rokny, H., Wray, J., Whitehouse, A., Nagarajan, L., Scurlock, J., Afchani, S., Edwards, M., Murch, A., Beilby, J., Baynam, G., ... Heng, J. I. T. (2019). Atypical nested 22q11.2 duplications between LCR22B and LCR22D are associated with neurodevelopmental phenotypes including autism spectrum disorder with incomplete penetrance. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, 7(2). <https://doi.org/10.1002/MGG3.507>
- Yakut, T., Kilic, S. S., Cil, E., Yapici, E., & Egeli, U. (2006). FISH investigation of 22q11.2 deletion in patients with immunodeficiency and/or cardiac abnormalities. *Pediatric Surgery International*, 22(4), 380–383.  
<https://doi.org/10.1007/S00383-006-1641-8/TABLES/2>
- Yip, M.-Y. (2015). Autosomal ring chromosomes in human genetic disorders. *Translational Pediatrics*, 4(2), 164. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2224-4336.2015.03.04>