

TARTU ÜLIKOOL  
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND  
MOLEKULAAR- JA RAKUBIOLOOGIA INSTITUUT  
MEDITSIINITEADUSTE VALDKOND  
BIO- JA SIIRDEMEDITSIINI INSTITUUT  
INIMESE GENEETIKA ÕPPETOOL

## **Meeste viljatusega seotud DNA koopiaarvu variatsioonid**

Bakalaureusetöö

12 EAP

Maarja Runtal

Juhendajad PhD Rain Inno

PhD Ants Kurg

TARTU 2025

# INFOLEHT

## **Meeste viljatusega seotud DNA koopiaarvu variatsioonid**

Viljatus on reproduktiivsüsteemi haigus, mis mõjutab 9% maailma paaridest ning umbes kolmandikul paaridel on selle põhjuseks meestepoolne viljatus. Meeste viljatuse üheks põhjuseks on kromosoomi struktuurimuutused, mida põhjustavad koopiaarvu variatsioonid. Spermatogeneesi korrektse toimimise eest vastutab rohkem kui 2000 geeni, mis paiknevad üle kogu genoomi. Sellest tulenevalt oli käesoleva bakalaureusetöö eesmärgiks anda ülevaade meeste viljatusega seotud autosoomsete kromosoomide koopiaarvu variatsioonidest. Töö tulemusena leiti 18 artikli põhjal 215 koopiaarvu variatsiooni, mis paiknesid 148 eri regioonis ning mis sisaldasid 449 geeni. Otsene seos viljatusega oli 21 geenil, 20 regioonil ja 58 koopiaarvu variatsioonil. Potentsiaalselt viljatusega seotud genee oli 35, regioone 26 ja koopiaarvu variatsioone 35.

**Märksõnad:** viljatuse geneetilised põhjused, meeste viljatus, spermatogeneesi häired, koopiaarvu variatsioonid, CNV

**CERCS:** B790 Kliiniline geneetika

## **DNA copy number variations associated with male infertility**

Infertility is a reproductive system disease that affects 9% of couples worldwide, and in about a third of couples, male factor infertility is the cause. One of the causes of male infertility is structural changes in chromosomes, caused by copy number variations. More than 2000 genes, located throughout the genome, are responsible for the correct functioning of spermatogenesis. Therefore, the aim of this bachelor's thesis was to provide an overview of copy number variations of autosomal chromosomes associated with male infertility. As a result, 215 copy number variations were found based on 18 articles, located in 148 different regions and containing 449 genes. There was a direct link to infertility in 21 genes, 20 regions and 58 copy number variations. Potentially associated with infertility, there were 35 genes, 26 regions and 35 copy number variations.

**Keywords:** genetic causes for infertility, male infertility, spermatogenic failure, copy number variations, CNV

**CERCS:** B790 Clinical genetics

# SISUKORD

<b>INFOLEHT</b> .....	2
<b>KASUTATUD LÜHENDID</b> .....	5
<b>SISSEJUHATUS</b> .....	7
<b>1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE</b> .....	8
1.1. Viljatus .....	8
1.1.1. Naistepoolne viljatus .....	8
1.1.2. Meestepoolne viljatus .....	9
1.1.3. Viljatuse ravi.....	11
1.2. Spermatogenees.....	12
1.2.1. Meeste viljatuse kliiniline hindamine .....	13
1.2.2. Makroskoopilised faktorid .....	14
1.2.3. Mikroskoopilised faktorid .....	14
1.3. Meeste viljatuse geneetilised põhjused.....	15
1.3.1. Kromosoomide arvu ja struktuurimuutused.....	15
1.3.2. Y kromosoomi mikrodeletsioonid .....	16
1.4. Koopiaarvu variatsioonid.....	18
1.4.1. Koopiaarvu variatsioonide tekkemehhanismid.....	20
1.5. Koopiaarvu variatsioonide tuvastamine .....	20
1.5.1. Kiibipõhine võrdlev genoomne hübriidsatsioon.....	21
1.5.2. Üksiknukleotiidsete polümorfismide kiibid .....	22
1.5.3. Kogu genoomi ja eksoomi sekveneerimine .....	23
<b>2. PRAKTILINE OSA</b> .....	24
2.1. Töö eesmärgid .....	24
2.2. Materjal ja meetodika .....	24
2.3. Tulemused .....	25
2.3.1. Duplikatsioonid .....	26
2.3.2. Deletsioonid.....	30
2.3.3. Duplikatsioonide ja deletsioonide esinemine samas regioonis .....	35
2.4. Arutelu .....	38
<b>KOKKUVÕTE</b> .....	41
<b>SUMMARY</b> .....	42
<b>TÄNUSÕNAD</b> .....	43
<b>KASUTATUD ALLIKAD</b> .....	44

<b>LISAD</b> .....	<b>53</b>
<b>Lisa 1. Duplikatsioonid</b> .....	<b>53</b>
<b>Lisa 2. Deletsioonid</b> .....	<b>66</b>
<b>LIHTLITSENTS</b> .....	<b>76</b>

## KASUTATUD LÜHENDID

aCGH – kiibipõhine võrdlev genoomne hübriidisatsioon (ingl *array comparative genomic hybridization*)

ART – abistatud reproduktsiooni tehnoloogia (ingl *assisted reproductive technology*)

AZF – azoospermia faktor (ingl *azoospermia factor*)

CNV – koopiaarvu variatsioonid (ingl *copy number variations*)

FET – külmutatud embrüo siirdamine (ingl *frozen embryo transfer*)

FoSTeS – replikatsioonikahvli peatumine ja raami vahetumine (ingl *fork stalling and template switching*)

FSH – folliikuleid stimuleeriv hormoon (ingl *follicle stimulating hormone*)

GnRH – gonadotropiini vabastav hormoon (ingl *gonadotropin-releasing hormone*)

ICSI – seemneraku süstimine munarakku (ingl *intracytoplasmic sperm injection*)

IVF – *in vitro* viljastamine (ingl *in vitro fertilization*)

kb – tuhat aluspaari (ingl *kilobase*)

KO – geennokauditud (ingl *knockout*)

LCR – madala koopia kordused (ingl *low copy repeat*)

LH – luteiniseeriv hormoon (ingl *luteinizing hormone*)

lncRNA – pikk mittekodeeriv RNA (ingl *long non-coding RNA*)

MAR – meditsiiniliselt abistatud reproduktsioon (ingl *medically assisted reproduction*)

Mb – miljon aluspaari (ingl *Megabase*)

MGI – hiirte genoomi informaatika (ingl *Mouse Genome Informatics*)

NAHR – mitte-alleelne homologiline rekombinatsioon (ingl *nonallelic homologous recombination*)

NGS – järgmise põlvkonna sekveneerimine (ingl *next-generation sequencing*)

NHEJ – mittehologiliste DNA lõppude ühendamine (ingl *nonhomologous end-joining*)

NOA – mitte-obstruktiivne azoospermia (ingl *nonobstructive azoospermia*)

OA – obstruktiivne azoospermia (ingl *obstructive azoospermia*)

PGT – preimplantatiivne geneetiline testimine (ingl *preimplantation genetic testing*)

RGD – rottide genoomi andmebaas (ingl *Rat Genome Database*)

SCOS – Sertoli raku sündroom (ingl *sertoli cell-only syndrome*)

SNP – üksiknukleotiidsed polümorfismid (ingl *single nucleotide polymorphism*)

ZFIN – sebrakala infovõrgustik (ingl *Zebrafish Information Network*)

ZP – munaraku plasmamembraani ümbritsev rakuväline maatriks (ld *zona pellucida*)

WES – kogu eksoomi sekveneerimine (ingl *whole exome sequencing*)

WGS – kogu genoomi sekveneerimine (ingl *whole genome sequencing*)

WHO – Maailma Terviseorganisatsioon (ingl *World Health Organization*)

## SISSEJUHATUS

Viljatus on reproduktiivsüsteemi haigus, mis omab mõju miljonitele inimestele maailmas. Lisaks laste saamise soovile on mõjutatud inimeste mentaalne tervis ning viljatus suurendab sotsiaalset ja majanduslikku koormust. Viljatuse puhul on 30% juhtudel põhjus mehepoolne ning umbes 40–60% juhtumitest jäävad põhjused teadmata (Witherspoon & Flannigan, 2021; Babakhanzadeh jt, 2020; Punab jt, 2017).

Meeste viljatuse teadaolevateks tekkepõhjusteks võivad olla näiteks elustiil, haigused, tarvitatavad ravimid, füsioloogilised häired, kuid ka geneetilised tegurid (Fainberg & Kashanian, 2019). Viimase 15 aasta jooksul on muutunud üha selgemaks, et meeste viljatuse põhjuseks on paljudel juhtudel kromosoomide struktuurimuutused, näiteks duplikatsioonid või deletsioonid (*WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*, 2021). Mainitud struktuurimuutused kuuluvad koopiaarvu variatsioonide alla, mis põhjustavad geenide kadu või liiga ning sellest tulenevalt on need patoloogilise mõjuga inimese tervisele.

Normaalse spermatogeneesi toimumise eest vastutab rohkem kui 2000 geeni, mis ei asu ainult sugukromosoomidel (Cannarella jt, 2021). Sellest lähtuvalt on oluline mõista, millised autosoomsetel kromosoomidel kirjeldatud koopiaarvu variatsioonid ning neis paiknevad geenid põhjustavad meeste viljatust ja kuidas on võimalik uurimustest saadud tulemusi kasutada kliinilises praktikas.

Käesoleva bakalaureusetöö üldiseks eesmärgiks on anda ülevaade meeste viljatusega seotud autosoomsete kromosoomide koopiaarvu variatsioonidest.

Töö teostati Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonnas, biomeditsiini osakonnas, bio- ja siirdemeditsiini instituudis, inimese geneetika õppetoolis.

# 1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

## 1.1. Viljatus

Viljatus on defineeritud kui reproduktiivsüsteemi haigus, mida iseloomustab raseduse mittesaavutamine pärast vähemalt 12 kuu vältel regulaarselt kaitsmata vahekorras olemist (Zegers-Hochschild jt, 2017). Umbes ühel paaril seitsmest võib tekkida probleeme rasestumisega ning 9% paaridest kogeb viljatusega seotud probleeme (Boivin jt, 2007).

Viljatust võib jagada kaheks, primaarseks ja sekundaarseks viljatuseks. Esimest neist iseloomustab rasedaks mittejäamine nendel naistel, kes on olnud abielus vähemalt viis aastat ning ei ole selle aja jooksul kasutanud rasestumisvastaseid vahendeid. Sekundaarne viljatus tähendab aga järgmise raseduse mittesaavutamist naistel, kelle viimasest rasedusest on möödunud vähemalt viis aastat (Mascarenhas jt, 2012).

Ligikaudu 85% viljatutes paarides võib viljatuse põhjuseks olla nii meestest tulenevad faktorid, näiteks varikotseele, kuid ka hormonaalsed muutused, samuti ka naistest tulenevad faktorid, milleks võivad olla näiteks tubaarsed haigused või ka ovulatsioonihäired. Tuvastamata põhjusega viljatuid paare on 15% (Carson & Kallen, 2021; Witherspoon & Flannigan, 2021).

### 1.1.1. Naistepoolne viljatus

Naiste viljatus on põhjuseks 37% juhtudel kõigis viljatutes paarides (Unuane jt, 2011). Naistepoolse viljatuse põhjusteks võivad olla geneetilised mutatsioonid, elustiiliga seotud tegurid, ovulatsioonihäired, tubaarne viljatus ja endometrioos. Lisaks võib viljatus tekkida ka seletamatutel põhjustel (Bala jt, 2021; Foster jt, 2008).

Tähtsust omab ka naispatsientide vanus, sest naiste viljatus ja ootsüütide arv väheneb järkjärgult eluea jooksul. Kiiremini toimub see alates 32. eluaastast ning veelgi drastilisemalt pärast 37. eluaastat (Mascarenhas jt, 2012; „Female age-related fertility decline“, 2014). Koos vanuse tõusuga väheneb ka munarakkude kvaliteet, mis on tingitud folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH, ingl *follicle stimulating hormone*) taseme tõusust ja anti-Mülleri hormooni taseme langusest („Female age-related fertility decline“, 2014; Mascarenhas jt, 2012).

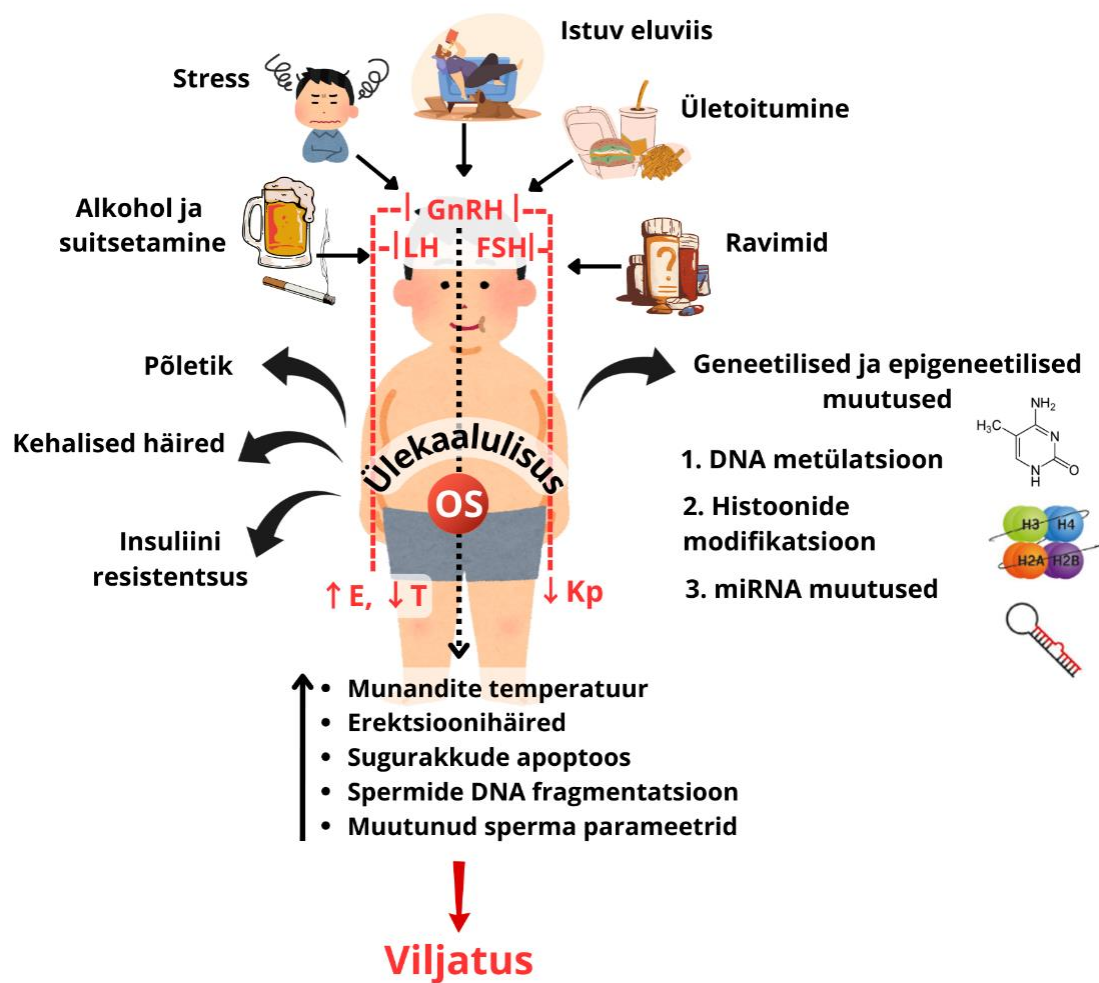
Tubaarne viljatus on peamiseks põhjuseks naistepoolses viljatuses ning selle esinemissagedus on 30–40% (Ambildhuke jt, 2022). Tubaarset viljatust põhjustab munajuhade struktuuri ja funktsiooni muutused, näiteks nende blokeerumine või talitlushäired (Nian jt, 2021; L. Zhang jt, 2021). Teiseks põhiliseks viljatuse põhjuseks on endometrioos, mille esinemissagedus

viljatutes naistes on 25–40%. Endometriooosi defineeritakse kui kroonilist haigust, mille puhul endomeetrium kasvab väljaspool emakat (Ozkan jt, 2008).

### **1.1.2. Meestepoolne viljatus**

Meeste viljatus on põhjuseks 30% juhtudel kõigis viljatutes paarides (Witherspoon & Flannigan, 2021). Viljatuse tekkepõhjuseks võivad olla häired meeste füsioloogias, näiteks madal testosterooni tase või spermide arv (Carson & Kallen, 2021). Lisaks on mitmed uuringud leidnud, et viljatuse põhjustajaks võib olla ka inimese elustiil, tarvitavad ravimid, haigused või geneetilised mutatsioonid (Fainberg & Kashanian, 2019). Samuti ka näiteks suitsetamine, alkoholi tarbimine, raskemetallid, pestitsiidid või infektsioonid (Olayemi, 2010). Antud tegurid mõjutavad hormonaalseid tasemeid, põhjustavad ejakulatsioonihäireid ning avaldavad kahjustavat mõju testiste funktsioonidele, milleks on testosterooni ja spermide tootmine (Fainberg & Kashanian, 2019; Shalet, 2009). Umbes 40–60% meeste viljatuse juhtumitest jäävad põhjused teadmata (Babakhanzadeh jt, 2020; Punab jt, 2017).

Leisegang jt (2021) on toonud välja, et meeste ülekaalusisus mõjutab tugevalt nende viljakust, avaldades mõju sperma parameetritele, hormoonide tasemetele ning põhjustades reproduktiivsüsteemi põletikku. Ülekaalusistel meestel esineb kõrgem östrogeeni tase, mis inhibeerib gonadotropiini vabastava hormooni (GnRH, ingl *gonadotropin-releasing hormone*) tootmist, millest omakorda väheneb luteiniseeriva hormooni (LH, ingl *luteinizing hormone*) ja FSH tootmine. Sellest tulenevalt omab ülekaalusisus negatiivset mõju spermide DNA-le, põhjustades nende suuremahulist apoptoosi (Leisegang jt, 2021). Ülekaalusise riskiteguritest ning sellest mõjutatud hormoonide rajast annab ülevaate joonis 1.



**Joonis 1. Ülekaalulisuse riskitegurid ning sellest tulenevad mõjud viljatusele.** Ülekaalulisust põhjustavateks teguriteks on alkohol ja suitsetamine, stress, istuv eluviis, ületoitumine ning ravimid. Need kutsuvad esile põletiku, kehalisi häireid, insuliini resistentsust, oksüdatiivset stressi (tähistatud OS), kuid ka geneetilisi ja epigeneetilisi muutusi. Viimane põhjustab DNA metülatsiooni, histoonide modifikatsiooni ja miRNA muutusi. Ülekaalulisus tingib kõrgema östrogeneeni (tähistatud E) taseme, mis inhibeerib gonadotropiini vabastava hormooni (tähistatud GnRH) tootmise. Sellest tulenevalt langeb luteiniseeriva hormooni (tähistatud LH) ja folliikuleid stimuleeriva hormooni (tähistatud FSH) tootmine. LH mõjutab Leydigi rakkude tööd, mille funktsiooniks on toota testosterooni. Kui LH tootmine on langenud, siis sellest tulenevalt langeb ka testosterooni (tähistatud T) tase ülekaalulistes meestes. Testosteroon ja östrogeen reguleerivad alla kisspeptiini (tähistatud Kp) tootmise, mis inhibeerib seeläbi GnRH tootmise. Kõik need tegurid põhjustavad munandite temperatuuri tõusu, erektsioonihäirete sagedamat esinemist, suurenenud sugurakkude apoptoosi, kõrgemat spermide DNA fragmentatsiooni ja muutunud sperma parameetreid. Joonis on loodud bakalaureusetöö autori poolt Canva graafilise disaini tarkvaraga (<https://www.canva.com/>) ning põhineb Leisegang jt (2021) uurimuse joonisel.

Meestepoolse viljatuse teatud põhjuseks on ka ravimitega seotud kõrvaltoimed. Seda eriti eksogeense testosterooni, psühhotroopsete ravimite, kaltsiumkanali- ja alfa-blokaatorite ning

keemiaravi tõttu (Fainberg & Kashanian, 2019). Esimene neist mõjutab hüpotalamuse-ajuripatsi-sugunäärmete telge, põhjustades sellega spermatogeneesi inhibeerimist. Samuti leidub ka vale arusaam eksogeense testosterooni määramisest viljatuse raviks, mille toime on tegelikult vastupidine (Samplaski & Nangia, 2015).

Varikotseele ehk munandiveenide ebanormaalne laienemine on üheks sagedaseks põhjuseks meeste viljatuses, esinedes 35–40% viljatutel patsientidel (Fainberg & Kashanian, 2019). Antud haigus põhjustab oksüdatiivset stressi, testiste hüpoperfusiooni, temperatuuri stressi ning hormonaalseid kõrvalekaldeid testistes. Oksüdatiivne stress põhjustab muutusi spermide liikuvuses, kuid ka muutusi nende morfoloogias. Samuti kahjustab see DNA-d ning kromatiini struktuuri. Lisaks on täheldatud, et varikotseele vähendab kohalikku verevahetust, millest tulenevalt põhjustab kõrgem temperatuur testistes spermatogeense protsessi häirumist, sest soojusest põhjustatud stress mõjutab negatiivselt valkude sünteesi ning oluliste ensüümide tootmist. Samuti mõjutab varikotseele Leydigi ja Sertoli rakkude arvu ja funktsiooni, mille tõttu on mõjutatud testosterooni tootmine. Sellest lähtuvalt on antud haigust seostatud väga tugevalt halvenenud spermatogeneesiga ja sperma parameetritega, mis viivad viljakusprobleemideni. (Clavijo jt, 2017)

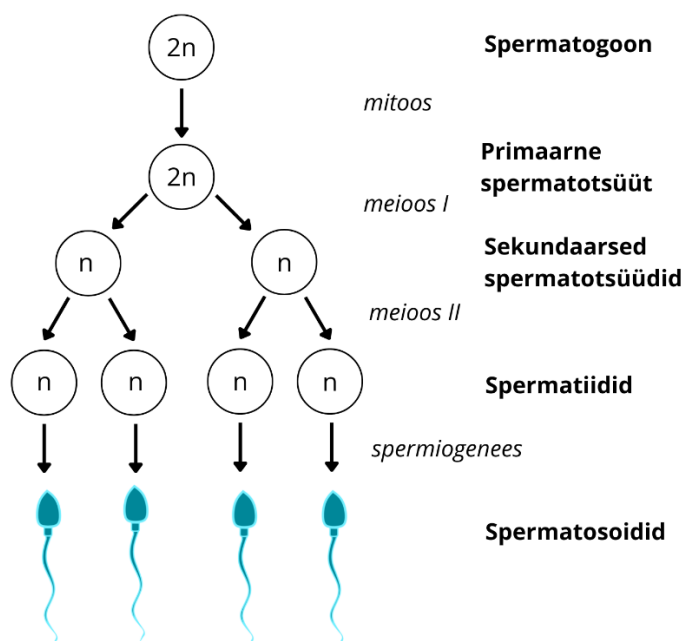
### 1.1.3. Viljatuse ravi

Viljatuse ravi tehnoloogiaid on palju, mille üldnimetuseks on meditsiiniliselt abistatud reproduktsioon (MAR, ingl *medically assisted reproduction*). Zegers-Hochschild jt (2017) definitsiooni kohaselt tähendab MAR viljakuse vähenemise või viljatuse korral raseduse saavutamist erinevate protseduuride, operatsioonide ning tehnoloogiate abil. MAR-i alla kuuluvad näiteks ovulatsiooni indutseerimine, emaka siirdamine, kuid ka kõik abistatud reproduktsiooni tehnoloogiad (ART, ingl *assisted reproductive technology*). ART hõlmab endas näiteks *in vitro* viljastamist (IVF, ingl *in vitro fertilization*), preimplantatiivset geneetilist testimist (PGT, ingl *preimplantation genetic testing*), seemneraku süstimist munarakku (ICSI, ingl *intracytoplasmic sperm injection*) ning ka külmutatud embrüo siirdamist (FET, ingl *frozen embryo transfer*) (Zegers-Hochschild jt, 2017). Tervise Arengu Instituudi andmetel sündis Eestis 2023. aastal umbes kuus protsenti lastest viljatusravi abil, mille jaoks kasutati enim kahte viimast eelmainitud tehnoloogiat (*Viljatusravi tulemusel sünnib aastas kuus protsenti lapsi*, 2024). Lisaks hindavad Abdullah jt (2022), et IVF-i abiga on sündinud üle üheksa miljoni lapse.

MAR-i kasutatakse tänapäeval üha enam, mille põhjuseks võivad olla geneetilised faktorid, haigused, kuid ka hilisemas eas lapse saamise soov, mil loomulikul teel rasestumine on keerulisem (vt põhjuseid alapeatükis 1.1.1.) („Medically Assisted Reproduction (MAR)“, i.a; Passet-Wittig & Bujard, 2021). ICSI kasutamist soovitatakse eelkõige meestepoolse viljatuse puhul, mille käigus süstitakse üksik sperm munarakku. Mõlemad sugurakud võivad olla värsked või külmutatud. Viimast kasutatakse eelkõige siis, kui on soov saada laps vanemas eas, mil värskete ootsüütide arv ja kvaliteet on langenud. Sel juhul on tegemist FET-iga. Enne embrüo implanteerimist viiakse mõnikord läbi PGT, millega on võimalik tuvastada geneetilisi haiguseid kui ka sugu (Passet-Wittig & Bujard, 2021).

## 1.2. Spermatogenees

Hüpotalamuse eesmises osas toodetakse gonadotropiini vabastavat hormooni, mis aktiveerib ajuripatsi eesmises osas LH ja FSH tootmise, mis kontrollivad testiste funktsioone. Antud hormoonid aktiveerivad vastavalt Leydigi ja Sertoli rakkude retseptoreid, mis on vajalikud testosterooni tootmiseks ja spermatogeneesiks (Shalet, 2009). Spermatogenees on protsess (vt joonis 2), mille käigus diferentseeruvad spermatogoonid spermatosoidideks 74 päeva jooksul. Antud areng toimub väänilistes seemnetorukestes ning seda kontrollitakse FSH toimel, mis mõjutab Sertoli rakke normaalse spermatogeneesi läbiviimiseks (Samplaski jt, 2010). Spermatogeneesi käigus läbivad spermatogoonid mitoetilise jagunemise, mille tulemusena tekivad neist primaarsed spermatotsüüdid. Need läbivad esimese meioosi ning neist tekib kaks sekundaarset spermatotsüüti. Seejärel läbivad need teise meioosi, mille tulemusena jagunevad sekundaarsed spermatotsüüdid kaheks ümaraks spermatiidiks. Vääniliste seemnetorukeste luumenis toimub spermiogenees, mille käigus diferentseeruvad spermatiidid spermatosoidideks. Eelmainitud protsessi eel läbivad spermatiidid tuuma, kromatiini ja muude rakuliste komponentide ümberkorralduse (Rahman & Pang, 2016). Mõõda väänilisi seemnetorukesti liiguvad spermatosoidid munandimanuse proksimaalsesse osasse, kus need läbivad maturatsiooni protsessi ning neid hoitakse munandimanuses kuni ejakulatsioonini. Kõrvalekaldded spermatogeneesi etappides võivad viia viljatuse tekkele (Samplaski jt, 2010).



**Joonis 2. Spermatogeneesi etapid.** Diploidne (tähistatud  $2n$ ) spermatogoon läbib mitootilise jagunemise ning tekib samuti diploidne primaarne spermatotsüüt. Seejärel läbib see esimese meioosi ning tekib kaks haploidset (tähistatud  $n$ ) sekundaarset spermatotsüüti. Need läbivad sekundaarse meioosi, mille tulemusena tekib neli haploidset spermatiidi. Järgmisena toimub spermiogenees, mille tulemusena toimub spermatiidide diferentseerumine spermatosoidideks. Joonis on loodud bakalaureusetöö autori poolt Canva graafilise disaini tarkvaraga (<https://www.canva.com/>) ning põhineb Kibena (2017) bakalaureusetöö joonisel.

### 1.2.1. Meeste viljatuse kliiniline hindamine

Meeste viljatuse hindamisel on oluline esimesena viia läbi spermaanaluüs, mis annab hinnangu viljatuse raskusastmest ning sellest tulenevalt ka edasise ravimeetodi määramise võimalustest („Diagnostic Evaluation of the Infertile Male“, 2015; *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*, 2021). Spermaanaluüsi kasutatakse sperma kvaliteedi hindamiseks, mille tulemusena saadud kvantitatiivseid väärtusi võrreldakse Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO, ingl *World Health Organization*) referentsväärtustega, mida iseloomustab tabel 1 (Khatun jt, 2018). Spermaanaluüsi parameetrid jagatakse makroskoopilisteks ja mikroskoopilisteks faktoriteks (*WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*, 2021).

**Tabel 1.** Spermaanalüüsi referentsväärtused

<b>Parameetrid</b>	<b>5% (95% CI)</b>
Ejakulaadi maht (ml)	1.4 (1.3-1.5)
Sperma kontsentratsioon (10 <sup>6</sup> ml kohta)	16 (15-18)
Spermide koguarv (10 <sup>6</sup> ejakulaadi kohta)	39 (35-40)
Kogu liikuvus (PR+NP, %)	42 (40-43)
Progressiivne liikuvus (PR, %)	30 (29-31)
Mitteprogressiivne liikuvus (NP, %)	1 (1-1)
Immotiilsed spermid (IM, %)	20 (19-20)
Elujõulisus (%)	54 (50-56)
Normaalne morfoloogia (%)	4 (3.9-4)

Märkus 1. Viies protsentil, 95% usaldusintervallid.

Märkus 2. Tabel kohandatud Campbell jt (2021) alusel.

### 1.2.2. Makroskoopilised faktorid

Makroskoopilisteks faktoriteks on näiteks sperma veeldumine, viskoossus, värvus ja kogus (*WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*, 2021). Proovi kogus annab teavet sugunäärmete sekretsiooni kohta. Kui selle maht on väiksem kui 1.5 milliliitrit, on tegu hüpospermiaga ning selle vastandiks on hüperspermia, mille puhul ületab ejakulaadi maht 6 milliliitri piiri (Vasan, 2011; *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*, 2021). Värvus annab hinnangu mehe tervisele. Terve patsiendi ejakulaat on kreemja või hallikasvalge värvusega, madala spermakontsentratsiooni puhul võib see olla rohkem läbipaistvam (Jewell, 2023). Pärast ejakulatsiooni proovi kogumist on proov koaguleerunud olekus ning spermaanalüüsi läbiviimiseks peab see olema veeldunud olekus. Kui veeldunud olekut ei saavutata, siis viitab see eesnäärme proteolüütiliste ensüümide ebapiisavale sekretsioonile (Vasan, 2011). Pärast veeldumist hinnatakse ejakulaadi viskoossust. Normaalne sperma langeb tilkadena ning kui viskoossus erineb normaalsest, moodustavad tilgad rohkem kui kahe sentimeetriseid niite. Spermide liikuvuse ja kontsentratsiooni määramisel on kõrge viskoossus häirivaks teguriks ning see võib viidata eesnäärme talitlushäirele (Vasan, 2011; *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*, 2021).

### 1.2.3. Mikroskoopilised faktorid

Mikroskoopilisteks faktoriteks on sperma kontsentratsioon, liikuvus, elujõulisus ja morfoloogia. Normaalse mehe sperma kontsentratsioon on WHO referentsväärtuste järgi 16 miljonit spermil milliliitri kohta (*WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing*

of *Human Semen*, 2021). Proovide tulemused, mis jäävad alla selle, liigitatakse oligozoospermia alla ning kui ejakulaadis puuduvad spermid, on tegu azoospermiaga (Vasan, 2011). Spermide liikuvuse puhul eristatakse kiiresti progresseeruvaid ( $\geq 25 \mu\text{m/s}$ ), aeglaselt progresseeruvaid (5 kuni  $< 25 \mu\text{m/s}$ ), mitteprogresseeruvaid ( $< 5 \mu\text{m/s}$ ) ja immotiilseid, mille liikutused puuduvad täielikult. Spermide elujõulisust määratakse eosiini-nigrosiini värvimistehnikaga proovide puhul, mille liikuvus jääb alla 40%, et eristada elusaid immotiilseid sperme surnud spermidest. Viimasena hinnatakse spermide morfoloogiat. Normaalse morfoloogiaga spermil on olemas nii pea-, kaela- kui ka sabaosa. Peaosa iseloomustab selle ovaalne kuju, kus akrosoom moodustab 40–70% peaosast. Kaelaosa on peenike ning pikkuselt võrdne peaosa pikkusega. Sabaosa on pikkuselt 45  $\mu\text{m}$  ning peenem kui kaelaosa. Ebanormaalse morfoloogia alla kuuluvad spermid, mille anatoomias esinevad kõrvalekalded (*WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*, 2021).

### **1.3. Meeste viljatuse geneetilised põhjused**

Viimase 15 aasta jooksul on muutunud üha selgemaks, et paljude meeste viljatuse põhjuseks on geneetika. Selle alla kuuluvad näiteks aneuploidsus ja kromosoomide struktuurimuutused, sealhulgas mikrodeletsioonid ja mikroduplikatsioonid (*WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*, 2021). Geneetilised mutatsioonid mõjutavad meeste viljatust, häirides erinevaid füsioloogilisi protsesse ning avaldades mõju hormoonide homöostaasile, spermatogeneesile ja sellest lähtuvalt ka sperma kvaliteedile (O’Flynn O’Brien jt, 2010).

#### **1.3.1. Kromosoomide arvu ja struktuurimuutused**

Normaalse spermatogeneesi ehk sugurakkude arengu ja küpsemise eest vastutab rohkem kui 2000 geeni (Cannarella jt, 2021). Sel juhul on oluline mõista, mis põhjustab meeste viljatust ja kuidas on võimalik uurimustest saadud tulemusi kasutada kliinilises praktikas. Sellest tulenevalt on üheks peamiseks geneetiliseks (25%) meeste viljatuse põhjuseks azoospermia (Krausz & Riera-Escamilla, 2018). Tegemine on haigusseisundiga, mille puhul puuduvad patsiendi ejakulaadis spermatoosoidid (Krausz & Riera-Escamilla, 2018). Azoospermia jaguneb obstruktiivseks ja mitte-obstruktiivseks azoospermiaks (vastavalt OA ja NOA, ingl *obstructive azoospermia* ja *nonobstructive azoospermia*). Esimese puhul esineb takistus ejakulatsiooni juhades ning NOA-d iseloomustab spermatogeense protsessi häirumine (Cioppi jt, 2021).

Azoospermiast tuleneva viljatuse põhjuseks on mitmetel juhtumitel (15% kogu azoospermiaga patsientide populatsioonist) kromosoomianomaaliad (Ferlin jt, 2007).

Põhiliseks meeste viljatust põhjustavaks kromosoomianomaaliaks on aneuploidsus ehk kromosoomide arvu varieerumine normaalse indiviidi karüotüübist (Emery & Carrell, 2006). Meestel, kel on mitte-obstruktiivne azoospermia leidub suur aneuploidsuse esinemissagedus nende sugukromosoomides (Palermo jt, 2002; Mateizel jt, 2002). Umbes 10% azoospermiaga patsientidel esineb Klinefelteri sündroom, mis on kaasasündinud sugukromosoomide aneuploidsus (karüotüüp 47, XXY) (O'Flynn O'Brien jt, 2010). Klinefelteri sündroomiga patsiente iseloomustab sekundaarsete sugutunnuste puudulik areng, viljatuse ning ühe- või mõlemapoolne rinna suurenemine. Haigustunnuseid kutsuvad esile langenud testosterooni tase organismis, mille põhjuseks on Leydigi rakkude puudulik funktsionaalsus (Hargreave, 2000). Eelmainitud sündroom põhjustab spermatogeneesis primaarse spermatotsüüdi staadiumis aresti, kuid mõnedel kordadel on täheldatud ka hilisemaid spermatosoidide arenguetappe (Georgiou jt, 2006).

Meeste viljatust põhjustavad ka kromosoomide struktuurimuutused ja translokatsioonid, näiteks Robertsoni translokatsioonid (Saare jt, 2008). See toimub kahe akrotsentrilise kromosoomi kokku ühinemisel, mille tulemusena tekib kahe tsentromeeriga kromosoom. Enim on täheldatud Robertsoni translokatsiooni kromosoomide 13 ja 14 ning 14 ja 21 vahel. Translokatsiooni kandvad meespatsiendid on normaalse fenotüübiga, kuid see mõjutab nende viljatust, mis tuleneb meioosi häirumisest spermatogeneesis (Ferlin jt, 2006).

### **1.3.2. Y kromosoomi mikroleetsioonid**

Meeste azoospermiat põhjustavad ka Y kromosoomi mikroleetsioonid, spetsiifilised deletsioonid ning mutatsioonid mitmes Y kromosoomi geenis (Miyamoto jt, 2015). Mikroleetsioonid esinevad eelkõige Y kromosoomi pikemal õlal ning selle piirkonna deletsioonid on seostatud spermatogeneesi häirumisega azoospermiaga ja oligozoospermiaga meestes (Krausz & Riera-Escamilla, 2018). Y kromosoomi pikemal õlal regioon Yq11 paikneb azoospermia faktori regioon (AZF, ingl *azoospermia factor*), mille esmalt tuvastasid 1976. aastal Tiepolo ja Zuffardi (Miyamoto jt, 2015). Antud regioon on jaotatud kolmeks subregiooniks: AZFa, AZFb ja AZFc ning AZF regioonis paiknevad mikroleetsioonid esinevad eelkõige normaalse karüotüübiga azoospermiaga ja oligozoospermiaga patsientides (Vogt jt, 1996; Vogt, 2005).

Subregioonis AZFa paikneva kahe peamise geeni (*USP9Y*, *DDX3Y*) deletsioon põhjustab Sertoli raku sündroomi (SCOS, ingl *Sertoli cell-only syndrome*) (Ferlin jt, 2007). Tegu on haigusega, mille puhul esinevad testistes ainult Sertoli rakud ning patsientide ejakulaadis puuduvad spermatoosidid. *DDX3Y* geeni on peamiselt seostatud premeiootiliste sugurakkude arenguga testistes (Vogt, 2005). Patsientidel, kel esineb SCOS on täheldatud geeni *DDX3Y* madalamat ekspressiooni taset, mil teiste geenide ekspressiooni tase on säilinud normaalsena. Sellest tulenevalt omab *DDX3Y* olulist rolli spermatogeneesis (Lardone jt, 2007). Subregioonis paiknevat teist geeni *USP9Y* on samuti seostatud spermatogeneesiga ning selle lühenemist või deletsiooni on seostatud azoospermiaga või oligozoospermiaga (Tyler-Smith, 2008; Brown jt, 1998).

AZFb regiooni deletsioonid põhjustavad spermatogeneesis primaarse spermatotsüüdi staadiumis aresti (Vogt, 2005). Subregioonis AZFb asuvad geenid *RBM1* ja *PRY* geenide perekond (Skaletsky jt, 2003; Vogt, 2005). Esimene neist kodeerib RNA-d siduvat valku, mis on testise spetsiifiline splicingu faktor, mida toodetakse erinevates spermatogeneesi arenguetappides olevates sugurakkude tuumades. *PRY* perekond eemaldab apoptoosi teel normaalsetest spermidest anomaalsed (Elliott, 2004; Vogt, 2005). Patsientidel, kellel on toimunud deletsioon AZFb subregioonis, kuid geenide *RBM1* ja *PRY* funktsioon on säilinud, esineb hüpospermatogenees (Ferlin, 2003). Kuid kui on toimunud nende geenide deletsioon, avaldub see spermatogeneesi täieliku arestina ning sellest tulenevalt viitab see, kui olulised on eelmainitud geenid meeste viljakuses (Vogt, 1998; O'Flynn O'Brien jt, 2010).

AZF kolmandat subregiooni, AZFc, on seostatud madala spermi kontsentratsiooniga, mis tuleneb langenud spermatogeneesi protsessi toimumisest. Selle subregiooni deletsioonid põhjustavad 12% NOA ja 6% oligozoospermia juhtumitest (Vogt, 2005; Kuroda-Kawaguchi jt, 2001). AZFc täielik deletsioon võib tekkida kahel viisil, tulemusena varem esinevast AZFc regioonisest deletsioonist või spontaanselt normaalsest AZFc regioonist (F. Zhang jt, 2007). Antud subregiooni deletsioon võib põhjustada Y kromosoomi kaotust, põhjustades sellega 45,X0 või 45,X/46XY karüotüüpi, millega kaasneb sooline ümberpöördumine (O'Flynn O'Brien jt, 2010). AZFc regioonis paikneb spermatogeneesis osalev geeniperekond *DAZ*, mida ekspresseeritakse sugurakkude kogu arengu vältel ning antud perekond osaleb meioosi kontrollis ja algse sugurakkude populatsiooni säilitamises (Ferlin jt, 1999). Eelmainitud geeniperekonna deletsioon põhjustab oligozoospermiat ja azoospermiat, esimest neist on seostatud *DAZ*-i osalise deletsiooniga. Ilma deletsioonita azoospermia patsientides esineb *DAZ* geeniperekonna madalam ekspressiooni tase (Writzl jt, 2005).

## 1.4. Koopiaarvu variatsioonid

Koopiaarvu variatsioonid (CNV, ingl *copy number variations*) on deletsioonid või duplikatsioonid, mis on vähemalt ühe tuhande aluspaari (kb, ingl *kilobase*) pikkused DNA lõigud (Redon jt, 2006). Paljud CNV-d on healoomulised, sest nad suurendavad geneetilist ja fenotüüpilist mitmekesisust, kuid paljusid haiguseid, näiteks epilepsiat, autismi ja soolise arengu häireid, on seostatud CNV-de esinemisega genoomis (McCarroll & Altshuler, 2007).

CNV-d võivad põhjustada struktuurseid muutuseid reguloorsetes regioonides või mõjutada mRNA taset läbi valku kodeerivate regioonide arvu tõusu või languse kaudu (F. Zhang jt, 2009). Suuremahulised CNV-d võivad muuta kromatiini 3D struktuuri ning sellega põhjustada muutusi valku kodeerivate regioonide kontrollis ja suured CNV-d võivad häirida meioosi toimumisel kromosoomide paardumist pseudoautosoomses regioonis (Sanyal jt, 2012; Mohandas jt, 1992).

Eggers jt (2015) leidsid olemasoleva kirjanduse põhjal hiirtes geenid (*HSPA2*, *DNMT3L*, *PMS2*, *CCNA1*, *FKBP6*, *DDX4*, *MORC*), mille ekspressiooni häirimine põhjustab meioosi aresti ning sellest lähtuvalt uurisid nad CNV-de ja meeste meioosi aresti kandidaatgeenide omavahelisi seoseid. Töö käigus leiti, et kolmel azoospermiaga patsiendil esines CNV geenis *HSP2A*, millest kaks olid heterosügootse duplikatsiooniga ja üks heterosügootse deletsiooniga (Eggers jt, 2015). Inimesel omab *HSP2A* geen tähtsust spermide arengus, funktsioonis ja viljakuses (Motiei jt, 2013). Lisaks määrati kaks viljatuse kandidaatlookust, millest esimene sisaldab geeni *MYRIP* ning teine pikka mittekodeerivat RNA-d (lncRNA, ingl *long non-coding RNA*) *LOC100507205* ja geeni *LRRC4C*. Kõiki eelmainitud gene ekspresseeritakse testistes. Eggers jt (2015) tuvastasid kontrollgrupis heterosügootse deletsiooni geenis *MYRIP*, millest nad järeldasid, et antud geeni ekspressiooni vähenemisel puudub mõju meeste viljatusele, kuid selle duplikatsioon võib häirida *MYRIP*-i geeni struktuuri või regulatsiooni testistes. Lisaks leiti ühel patsiendil heterosügootne deletsioon geenis *LRRC4C* (Eggers jt, 2015). Geeni täpne roll on seni teadmata, kuid seda seostatakse paljude geenidega, mis vastutavad sugurakkude ja Sertoli rakkude vahelise adhesiooni eest (Wang jt, 2012). Samuti pole täpselt selge lncRNA *LOC100507205* roll, kuid on leitud, et paljusid lncRNA-sid ekspresseeritakse testiste arengus ja spermatogeneesis (Sun jt, 2013). Kontrollgrupis ei esinenud CNV-sid geenides *HSP2A* ja *LRRC4C*, millest töö autorid said järeldada, et need panustavad meeste viljatusse, olles laadilt patoloogilised (Eggers jt, 2015). Seevastu ei leitud 2017. aastal läbi viidud uurimusega seost meioosi aresti ning geenide *MYRIP*, *LRRC4C* ja lncRNA *LOC100507205* vahel (Halder jt, 2017). Eggers jt (2015) ja Halder jt (2017) tulemuste erinevused võisid olla põhjustatud näiteks valimi suuruse erinevustest, kuid ka CNV-de tuvastamise meetodite erinevusest, mistõttu on

oluline viia läbi edasiseid uuringuid antud geenidega sarnastes valimites ning samade meetoditega.

Halder jt (2017) läbi viidud uuringus leiti veel 0,51 Mb (miljon aluspaari, ingl *Megabase*) deletsioon AZFc regioonis, hõlmates gene *TTY5*, *RBMY2FP*, *RBMYIF*, *RBMYIJ*, *TTY6* ja *PRY*. AZFc subregiooni deletsioone on eelnevalt seostatud mitmete uuringute poolt vähenenud spermatogeneesi toimumisega, seda toetab ka Halder jt (2017) uurimuse leid AZFc subregiooni deletsiooni ja spermatoosidide küpsemise peatumise vahel (Halder jt, 2017).

Lisaks toovad Xin jt (2023) välja, et Xp22.31 lookuses olevad duplikatsioonid põhjustavad meeste viljatust, sest nende läbi viidud uurimuses leiti, et viiel mehel kuuest esines azoospermia. Kuuendal uuritud mehel esines väikseim duplikatsioon (0,28 Mb) Xp22.31 regioonis ning teda iseloomustas oligozoospermia. Azoospermiaga meeste duplikatsioonide regioonides paiknesid näiteks geenid *STS*, *PNPLA4*, *PUDP* ja *VCX* (Xin jt, 2023). Viimase geeni ekspressioon on testiste spetsiifiline ning omane meeste sugurakkudele (Lahn, 2000). Sama leiu on toonud välja ka Kikas jt (2023), kuid nende uurimuses Xp22.31 duplikatsiooniga meest iseloomustas normozoospermia. Lisaks leidsid Xin jt (2023) kolmel mehel deletsiooni Yq11.223 regioonis, kus kahel esines azoospermia ning lisaks tuvastati neil duplikatsioon regioonis 20p12.1, kolmandal esines oligozoospermia ning lisaks duplikatsioon regioonis 7q36.2. Need CNV-d hõlmasid gene *TTY5*, *DAZI* ja *USP9Y* (Xin jt, 2023). *TTY5* geeni on seostanud spermatoosidide küpsemise peatumisega ka Halder jt (2017) ning geenide *USP9Y* ja *DAZI* seost Y kromosoomist tuleneva viljatusega, on seostanud ka Ferlin jt (2007) ning Writzl jt (2005).

Kikas jt (2023) tuvastasid oma töös veel, et oligozoospermiaga meestel esines deletsioon regioonis 1q21.1 või duplikatsioonid regioonides 3p26.3 või 10q11.22. Esimene neist hõlmas näiteks geeni *GJA8*, mille ekspressioon esineb spermatoosütides ja varajastes spermatoosidides. 10q11.22 duplikatsioon hõlmas gene näiteks *ANTXR1* ja *PTPN20* ning mõlemal geenil on roll spermatoosütide ja spermatoosidide arengus. Lisaks tuvastasid nad spermatogeneesi häirega 12 mehel 215-st mehest deletsiooni 16p11.2 regioonis. See hõlmas geeniklastrit *TP53TG3*, mille ekspressioon avaldub munandimanuses, spermatoosütides kui ka spermatoosidides. Veel leiti spermatogeneesi häirega seitsmel mehel osalise deletsiooniga heterosügootne deletsioon geenis *LRRC69*. Tegu on testiste spetsiifilise geeniga, mille ekspressioon esineb spermatoosidides. Siiski toovad nad välja, et see vajab edasist uurimist ning samuti vajab põhjalikku analüüsi ka 16p11.2 deletsioon (Kikas jt, 2023).

### **1.4.1. Koopiaarvu variatsioonide tekkemehhanismid**

CNV-d tekivad mitte-alleelse homoloogilise rekombinatsiooni (NAHR, ingl *nonallelic homologous recombination*), mittehomoogiliste DNA lõppude ühendamise (NHEJ, ingl *nonhomologous end-joining*) ja replikatsioonikahvli peatumise ja raami vahetumise (FoSTeS, ingl *fork stalling and template switching*) tõttu (F. Zhang jt, 2009).

Beckmann jt (2007) defineerivad NAHR-i kui rekombinatsiooni mitte-alleelsete madala koopia korduste (LCR, ingl *low copy repeat*) vahel, mis põhjustavad deletsioone, duplikatsioone ja inversioone (Beckmann jt, 2007). NAHR tekib, kui samasuunalisi LCR-e kandvad õdekromatiidid on valesti joondunud. See põhjustab ühes õdekromatiidis deletsiooni ja teises duplikatsiooni (Cardoso jt, 2016).

Kaheaahelaliste katkete põhjuseks DNA-s on ioniseeriv kiirgus või reaktiivsed hapnikuühendid (F. Zhang jt, 2009). Neid katkeid parandab NHEJ, mis on aktiivne kõigis rakutsüklites ning antud mehhanism kasutab mikrohomoloogiat. NHEJ mehhanismi peetakse üldiselt vigade rohkeks, sest kui katked ei ole ühendamiseks sobilikud, siis järgmiseks etapiks on nende muutmine. Selle tulemusena võib NHEJ põhjustada ühendamise kohas ühe kuni nelja aluspaariseid deletsioone või duplikatsioone (Sishe & Davis, 2017).

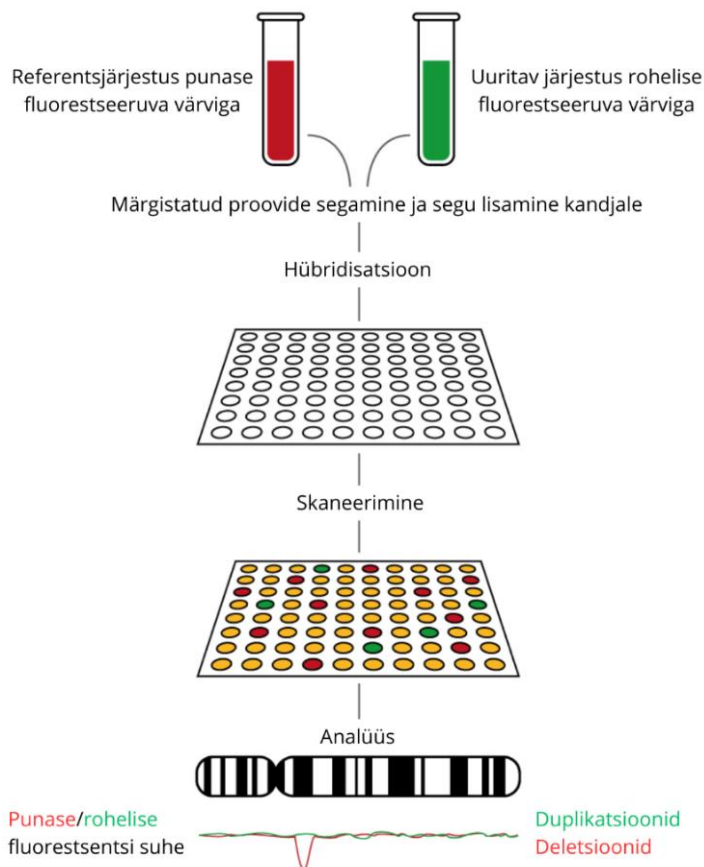
DNA replikatsiooni käigus võivad külgnevad kordused moodustada sekundaarstruktuure, mis võivad põhjustada replikatsioonikahvli peatumise (Chen jt, 2014). Selle tulemusena vabaneb mahajääv ahel matriitsahelalt ning see vahetab asukohta mikrohomoloogia põhiselt teise matriitsahela replikatsioonikahvlisse (F. Zhang jt, 2009). Seejärel algab DNA süntees uuesti, kuid loodud ahel võib uuesti vabaneda ning protsess kordub. FoSTeS põhjustab deletsioone ja duplikatsioone, mis sõltub vastavalt sellest, kas mahajääv ahel vahetab raami allavoolu või ülesvoolu paiknevasse replikatsioonikahvlisse (Bursed jt, 2022).

### **1.5. Koopiaarvu variatsioonide tuvastamine**

CNV-sid on võimalik tuvastada kiibipõhise võrdleva genoomse hübriidatsiooni (aCGH, ingl *array comparative genomic hybridization*), üksiknukleotiidsete polümorfismide (SNP, ingl *single nucleotide polymorphism*) kiipide ja järgmise põlvkonna sekveneerimisega (NGS, ingl *next-generation sequencing*) (Li & Olivier, 2013; F. Zhang jt, 2009).

### **1.5.1. Kiibipõhine võrdlev genoomne hübriidisatsioon**

aCGH meetod (vt joonis 3) põhineb märgistatud uuritava ja kontrollproovi hübriidiseerumisel teadaoleva järjestusega kandjal, milleks võivad olla oligonukleotiidid või pikemad DNA järjestused (Alkan jt, 2011). Märgistusena kasutatakse fluorestseeruvaid värve. Protsessi käigus denatureeritakse uuritav DNA järjestus üheaahelalisteks fragmentideks ning tekkinud lõikudele liidetakse juurde roheline fluorestseeruv värv. Referentsjärjestus pärineb tervelt ja normaalse fenotüübiga isikult, kelle proov märgistatakse punase fluorestseeruva värviga. Seejärel segatakse mõlemad märgistatud proovid kokku ning segu lisatakse kandjale, kus need hübriidiseeruvad teadaoleva järjestusega. Tulemused skaneeritakse, kus kollase värviga on tähistatud normaalne DNA koopiaarv, duplikatsioonid rohelse värviga ning deletsioonid punase värviga (Frost & van Campen, 2024). Sellest tulenevalt on võimalik tuvastada patsiendi genoomis esinevaid duplikatsioone ja deletsioone.



**Joonis 3. Kiibipõhise võrdleva genoomse hübridisatsiooni meetod.** aCGH meetodi käigus märgistatakse referentsjärjestus punase fluorestseeruva värviga ja uuritav järjestus rohelise fluorestseeruva värviga. Märgistatud proovid segatakse kokku ning nende segu kantakse kandjale. Toimub nende järjestuste hübridisatsioon kandjal oleva tuntud järjestusega, milleks võivad olla lühikesed oligonukleotiidid, komplementaarne DNA või bakteri kunstlik kromosoom. Seejärel skaneeritakse tulemused, mida järgmise etapina analüüsitakse. Selle tulemusena võib esineda kollast värvi ehk referentsi ja uuritava järjestuste kogus on võrdne; rohelist värvi, mis tähendab duplikatsiooni, kuna uuritavat järjestust on rohkem kui referentsi; punast värvi, mis tähendab deletsiooni, kuna referentsjärjestust on rohkem kui uuritavat järjestust. Joonis on loodud bakalaureusetöö autori poolt Canva graafilise disaini tarkvaraga (<https://www.canva.com/>) ning põhineb Frost & van Campen (2024) postituse joonisel.

### 1.5.2. Üksiknukleotiidsete polümorfismide kiibid

SNP kiipide eeliseks aCGH meetodi ees on kulutõhusus ehk nendega on võimalik analüüsida rohkem proove ning samas säilitada madalad kulud. Lisaks vajavad SNP kiibid analüüsimiseks väiksemat proovikogust kui aCGH. SNP kiibid on hüpoteesipõhised ning kontrollproovi ei vaja (Winchester jt, 2009). Samas toovad X. Zhang jt (2014) välja, et SNP kiipidel põhinevad CNV-de leidmise meetodid ei tuvasta alla 30 kb suuruseid CNV-sid (X. Zhang jt, 2014). CNV-de tuvastamiseks SNP kiipide andmete põhjal on välja töötatud erinevaid algoritme, näiteks PennCNV ja BirdSuite (Cooper & Mefford, 2011).

### 1.5.3. Kogu genoomi ja eksoomi sekveneerimine

Kogu genoomi sekveneerimine (WGS, ingl *whole genome sequencing*) võimaldab analüüsida põhjalikult patsientide kogu genoome, mis annab ülevaate nii kodeerivatest kui ka mitte-kodeerivatest aladest (Kumar jt, 2019). WGS-i kasutamisega on võimalik tuvastada üksiknukleotiidseid variante, insertioone, deletsioone, CNV-sid ja suuremaid struktuurseid muutusi (*Whole-Genome Sequencing (WGS)*, i.a). Nii on võimalik tuvastada kõiki patogeenseid variatsioone nii kodeerivates kui ka mitte-kodeerivates alades (Nisar jt, 2021). WGS-i iseloomustab saadud info kvaliteet ning vastavalt vajadusele ka võime saadud infot hiljem uuesti analüüsida, mistõttu on see esimeseks valikuks juhtudel, kui tegu on geneetilise selgusetu põhjusega. WGS-i puuduseks on selle kõrge hind (1000\$-1600\$), mistõttu ei sobi see praegu massanalüüsiks ning teiseks puuduseks on ka selle andmete analüüsimise keerukus (Bagger jt, 2024; Nisar jt, 2021).

Kogu eksoomi sekveneerimine (WES, ingl *whole exome sequencing*) võimaldab analüüsida ainult kodeerivaid alasid, mis moodustavad inimese genoomist ainult kaks protsenti (Kumar jt, 2019). WES-i kasutatakse eelkõige spetsiifiliste geenide sekveneerimiseks, mida on seostatud kindlate fenotüüpidega, nagu näiteks neuroloogiliste haigustega, intellektipuudega või autismispektri häiretega (Nisar jt, 2021; Kumar jt, 2019). WES-i iseloomustab selle madal hind (50\$) ning võime tuvastada mutatsioone kodeerivates alades. Samas on toodud selle puuduseks võime tuvastada struktuurseid variatsioone (Nisar jt, 2021).

## 2. PRAKTILINE OSA

### 2.1. Töö eesmärgid

Antud bakalaureusetöö üldiseks eesmärgiks on anda ülevaade meeste viljatusega seotud autosoomsete kromosoomide koopiaarvu variatsioonidest. Töö spetsiifilisteks eesmärkideks on:

- anda ülevaade kirjandusest leitud koopiaarvu variatsioonidest;
- kirjeldada regioonides paiknevat viljatusega seotud geene.

### 2.2. Materjal ja metoodika

Käesolevas töös kasutati PubMed, PubMed Central ja Scopus AI andmebaase. Nende otsingute keskseks sõnaühendiks oli „*autosomal chromosome CNV causing male infertility*“ ning lisaks sellele kasutati otsinguks ka sõnaühendit „*male infertility*“, mis kombineeriti sõnadega „*azoospermia*“, „*autosomal chromosome(s)*“, „*CNV*“, „*copy number variation(s)*“, „*microdeletion(s)*“, „*microduplication(s)*“, „*deletion(s)*“ ja „*duplication(s)*“. Erinevate sõnade kombineerimise eesmärgiks oli üldised tulemused muuta kitsamaks ning selle tulemusena leida allikad, mis vastaksid otsingu kriteeriumitele. Kolme andmebaasi põhjal saadi kokku 505 allikat, millest töösse kaasati 18. Välistamise põhjused olid järgmised: sugukromosoomidel põhinevad uurimused, loomadel põhinevad uurimused, muudel mutatsioonidel põhinevad uurimused, muude haigustega seotud uurimused, ülevaateartiklid ja uurimisteamiga mitte seotud artiklid.

Kaasatud allikate põhjal loodi tabelid (vt Lisa 1 ja Lisa 2), kuhu koondati kokku erinevate uurimuste käigus leitud CNV-d. Kokku saadi 215 CNV-d, millest 115 olid duplikatsioonid (vastav info Lisa 1) ja 100 deletsioonid (vastav info Lisa 2). Allikate autorite poolt välja toodud CNV-des paiknevad geenid kontrolliti töö koostaja poolt Ensembl andmebaasiga (Dyer jt, 2025) ning nende geenide ekspressioonitasemed erinevates kudedes, triplosensitiivsused või haplopuudulikkused kontrolliti Franklin andmebaasiga (Franklin, i.a). Geenidega seotud fenotüüpide analüüsiks kasutati Ensembl andmebaasi, hiirte genoomi informaatika (MGI, ingl *Mouse Genome Informatics*) andmebaasi (Baldarelli jt, 2024), rottide genoomi andmebaasi (RGD, ingl *Rat Genome Database*) (Vedi jt, 2023) ning sebrakala infovõrgustikku (ZFIN, ingl *Zebrafish Information Network*) (Bradford jt, 2022). Saadud informatsiooni põhjal jagati viljatusega seotud geenid otsesteks ning potentsiaalseteks viljatuse põhjustajateks. Otsene seos

väljendub geenide puhul, mis on tugevalt seostatud meeste viljatuse fenotüüpidega OMIM ja ORPHA koodide põhjal. Potentsiaalne seos väljendub geenide puhul, mida on leitud viljatutel meestel ning need geenid mõjutavad erinevate loomudelite reproduktiivsüsteemi fenotüüpe, kuid neil puudub tugev seos meeste viljatuse fenotüüpidega OMIM ja ORPHA koodide põhjal.

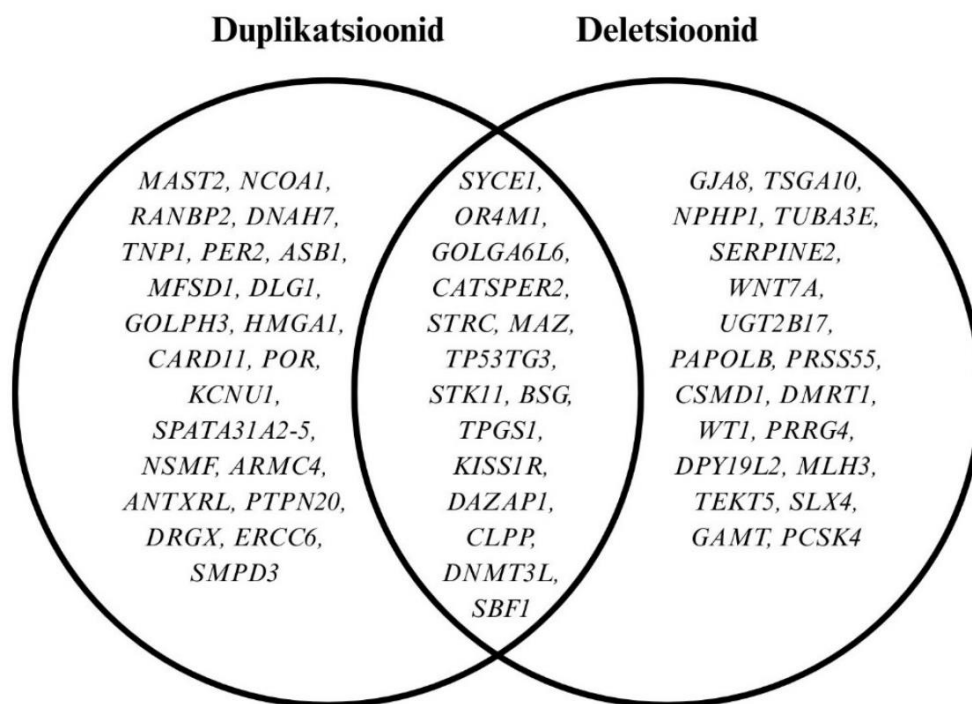
### 2.3. Tulemused

Käesoleva bakalaureusetöö raames leiti 215 CNV-d, mis paiknesid 148 eri regioonis ning mis sisaldasid 449 geeni. Otsene seos viljatusega oli 21 geenil (4,68%), 20 regioonil (13,51%) ja 58 CNV-l (26,98%). Potentsiaalselt viljatusega seotud geene oli 35 (7,80%), regioone 26 (17,57%) ja CNV-sid 35 (16,28%). Viljatusega seotud geene väljendab tabel 2.

**Tabel 2.** Viljatusega seotud geenide loetelu

Seos viljatusega	Geenid
Otsene	<i>DNAH7, TNPI, PER2, POR, KCNU1, NSMF, ERCC6, TSGA10, NPHPI, WNT7A, DMRT1, WTI, DPY19L2, SLX4, SYCE1, CATSPER2, STRC, MAZ, STK11, KISS1R, CLPP</i>
Potentsiaalne	<i>MAST2, NCOA1, RANBP2, ASB1, MFSD1, DLG1, GOLPH3, HMGAI, CARD11, SPATA31A2-5, ARMC4, ANTXRL, PTPN20, DRGX, SMPD3, GJA8, TUBA3E, SERPINE2, UGT2B17, PAPOLB, PRSS55, CSMD1, PRRG4, MLH3, TEKT5, GAMT, DAZAP1, PCSK4, OR4M1, GOLGA6L6, TP53TG3, BSG, TPGS1, DNMT3L, SBF1</i>

Viljatusega seotud geene oli kokku 56 ning nende jaotust duplikatsioonides ja deletsioonides või mõlemas väljendab joonis 4.



**Joonis 4. Viljatusega seotud geenide jaotus duplikatsioonides ja deletsioonides.** Viljatusega seotud geene oli kokku 56, millest 22 geeni (39,3%) asus duplitseerunud regioonides ning 19 geeni (33,9%) asus deleteerunud regioonides. Diagrammi ühisosas on välja toodud 15 geeni (26,8%), mida kirjeldati erinevatel juhtudel duplitseerunuks ja deleteerunuks. Joonis on loodud bakalaureusetöö autori poolt Canva graafilise disaini tarkvaraga (<https://www.canva.com/>).

### 2.3.1. Duplikatsioonid

N. Huang jt (2015) tuvastasid NOA-ga mehel duplikatsiooni regioonis 1p34.1 (0,338 Mb), mis hõlmas geeni *MAST2*. Antud geeni ekspressioon on kõrgeim testistes ning hiiremudelisel (*Mus musculus*) Mast205 esineb samuti ekspressioon testistes ning selle tase suureneb meioosi ja spermogeneesi ajal (N. Huang jt, 2015).

Teisel kromosoomil leidis töö autor erinevate allikate põhjal kokku seitse potentsiaalselt viljatusega seotud duplikatsiooni. Antud duplikatsioonide regioonideks olid 2p23.3 (0,22 Mb), 2q12.3 (0,46 Mb), 2q32.3 (0,52 Mb), 2q35 (0,36 Mb), 2x 2q37.3 (0,5 Mb, 0,38 Mb) (Xin jt, 2023) ja 2q12.3 (0,24 Mb) (Liu jt, 2022). Regioonis 2p23.3 paiknes kolm geeni, millest ühte on seostatud viljakusega. *NCOA1* on seostatud inimesel eelkõige paljude vähivormidega, kuid see-eest on leitud *NCOA1* geennokauditud (KO, ingl *knockout*) hiirtel (MGI:3527794, MGI:3664551) väikest eesnääret, väikeseid testiseid, samuti ka hüpoplaasiat ning ebanormaalset detsidualiseerumist ja reproduktiivsüsteemi morfoloogiat. Regiooni 2q12.3 on azoospermiaga või oligozoospermiaga meestel kirjeldatud kahes uurimuses ning mõlemad allikad toovad välja geeni *RANBP2* (Liu jt, 2022; Xin jt, 2023). *RANBP2* heterosügootsetel KO

hiirtel (MGI:5887495) on kirjeldatud väikeseid testiseid, laienenud munandimanuseid ning ka ebanormaalset testiste ja munandimanuste morfoloogiat. Regioonis 2q32.3 paiknev geen *DNAH7* põhjustab inimesel primaarset tsiliaarset düskineesiat (OMIM#620356), mis kutsub esile ninakõrvalkoobaste põletiku, bronhiidi ning meeste viljatuse. Mutatsioonid mainitud geenis põhjustavad muutusi spermide kaela- ja sabaosas, mis tingivad asthenozoospermia ehk vähenenud spermide liikuvuse (Gao jt, 2022; Wei jt, 2021). Duplikatsioon regioonis 2q35 hõlmab 11 geeni, millest ainult *TNPI-1* on seos viljatusega. Antud geeni ekspresseeritakse enim testistes ning see vastutab spermatogeneesis spermide genoomis histoonide asendamise ja kromatiini kondenseerumise eest (Yu jt, 2000). *TNPI-KO* hiiri (MGI:2655964) iseloomustab asthenozoospermia, spermatoosoidide ebanormaalne morfoloogia ehk näiteks keerdunud sabaosad ja tuuma kuju, lisaks ka ebanormaalne spermiogenees ja vähenenud pesakonna suurus. Yu jt (2000) läbi viidud uurimuses esines samuti *TNPI-KO* hiirtel ebanormaalset spermide peaosa morfoloogiat, vähenenud spermide liikuvust ning vähenenud pesakonna suurust, kuid see-eest oli testiste kaal ja spermide arvukus normaalne (Yu jt, 2000). Xin jt (2023) on tuvastanud ühel azoospermiaga ja ühel oligozoospermiaga mehel duplikatsiooni regioonis 2q37.3. Esimesel sisaldas antud regioon 17 geeni ning teisel 14. Mõlemal esinesid viljatusega seotud geenid *PER2* ja *ASBI*. *PER2* kuulub tsirkadiaansete geenide alla ning on leitud, et ööpäevane rütm mõjutab asthenozoospermiaga meeste sperma parameetreid. Seega esines neil madalam progressiivse liikuvuse ja kogu liikuvuse protsent, madalam spermide kontsentratsioon ja arvukus, lisaks esines normaalse morfoloogiaga sperme vähem kui normaalsetel meestel (Xin jt, 2023). Hiiremudelis *PER2-KO* (MGI:3522110) isastel hiirtel esineb ebanormaalne eesnäärmete morfoloogia ning emastel innatsükli pikenemine või puudumine, ebanormaalne tiinus, vähenenud viljakus ja vähenenud pesakonna suurus. *ASBI-KO* hiirtel (MGI:2655555) esineb ebanormaalne testiste morfoloogia ja ebanormaalne spermatogenees. Lisaks on Lv jt (2024) leidnud, et *ASBI-KO* hiirtel on madalam spermide arvukus, vähenenud progressiivne liikuvus ja kogu liikuvus ning esineb ka ebanormaalset pea- ja sabaosa morfoloogiat.

Kolmandal kromosoomil leidis töö autor allikate põhjal kaks duplikatsiooni regioonides 3q25.32 (0,54 Mb) ja 3q29 (0,32 Mb) (Liu jt, 2022). Esimeses regioonis paikneb seitse geeni, millest ühel, *MFSD1*, on seos viljatusega. 3q29 regioonis toodi välja neli geeni, millest viljatusega on seostatud *DLGI*. *MFSD1-KO* hiirtel (MGI:6480505) esinevad väikesed testised. *DLGI-KO* hiirtel (MGI:3710421) esineb seemnepõikeste puudumist, krüptorhidismi, ektoopilisi munasarju, ebanormaalset reproduktiivsüsteemi morfoloogiat, ebanormaalset emaka morfoloogiat, emakat, millel puudub ühendus emakakaelaga, kuid ka tupe aplaasiat.

Viiendal kromosoomil kirjeldas Liu jt (2022) duplikatsiooni regioonis 5p13.3 (0,16 Mb), mis sisaldas viljatusega seotud geeni *GOLPH3*. *GOLPH3*-KO hiirtel (MGI:6288484) esinesid väikesed seemnepõiekesed.

Kuuendal kromosoomil on Hardy jt (2022) poolt tuvastatud duplikatsioon regioonis 6p21.31 (0,03 Mb), mis sisaldas geeni *HMGAI*. *HMGAI* heterosügootsetel KO hiirtel (MGI:2673335) esines azoospermia, vähenenud sugurakkude arv, ebanormaalne seemnetorukeste ja nende epiteeli morfoloogia, ebanormaalne Sertoli rakkude morfoloogia, väikesed seemnetorukesed, testised ja munandimanused, ebanormaalne spermatogenees ning viljatus. Transgeensetes hiirtes, kelle *HMGAI* üleekspresseeriti (MGI:6231210), esines suurenenud emakamüoomi ja emakavähi esinemissagedust, ebanormaalset endomeetriumi ja emakakaela morfoloogiat ning emasloomade viljatust, see-eest isasloomadel viljatust ei esinenud.

Seitsmendal kromosoomil toob töö autor välja erinevate allikate põhjal kaks duplikatsiooni regioonides 7p22.2 (1,6 Mb) (Kikas jt, 2023) ja 7q11.23 (0,073 Mb) (Hardy jt, 2022). Esimeses paikneb neli geeni, millest *CARD11* on seos viljatusega. Teises regioonis on välja toodud geen *POR*. *CARD1*-KO hiirtel (MGI:7414809) esineb ebanormaalne testiste ja emaka morfoloogia, väikesed testised ning hüdrometra. Inimesel on geeniga *POR* seostatud Antley-Bixleri sündroomi koos genitaalomaaliatega ja steroidogeneesi häiretega (OMIM#201750, OMIM#207410, ORPHA:63269), tsütokroom P450 oksüdoreduktaasi puudulikkusest tingitud kaasasündinud neerupealiste hüperplaasiat (ORPHA:95699) ja häiritud steroidogeneesi (OMIM#613571). Antley-Bixleri sündroom koos häiritud steroidogeneesiga põhjustab raseduse ajal emapoolse tsirkuleeriva östriooli madalamat taset ning virilisatsiooni, krüptorhidismi, suguelundite arenguhäireid ja hüpoplaasiaid. Kaasasündinud neerupealiste hüperplaasia põhjustab samuti suguelundite arenguhäireid ning ebanormaalset reproduktiivsüsteemi morfoloogiat, näiteks meespseudohermafrodismi. Tsütokroom P450 oksüdoreduktaasi puudulikkus põhjustab määratlemata sugu. *POR*-KO hiirtel (MGI:4457493, MGI:3704019) esineb emasloomade viljatus või vähenenud viljatus.

Kaheksandal kromosoomil kirjeldas Hardy jt (2022) duplikatsiooni regioonis 8p12 (0,05 Mb) ning nad tõid välja sinna regiooni kuuluva geeni *KCNUI*. Antud geeni on seostatud inimesel spermatogeneesi häirega (OMIM#620196) ning nendel meestel esineb spermide keerdunud sabaosad, vähenenud liikuvus, oligozoospermia ja viljatus. *KCNUI*-KO hiirtel (MGI:4437060, MGI:4949839, MGI:5896619, MGI:4949840) esineb samuti spermide progressiivse liikumise vähenemine, lisaks asthenozoospermia, häiritud kapatsitatsioon ja viljastumine ning ebanormaalne spermide füsioloogia.

Halder jt (2017) ja Hardy jt (2022) on kirjeldanud duplikatsioone vastavalt regioonides 9p12 ja 9q34.4 (0,008 Mb). Esimeses regioonis toodi välja geeniperekonna *SPATA31* alamperekonna A liikmed 2 kuni 5 ning 9q34.4 regioonis geeni *NSMF* (Halder jt, 2017; Hardy jt, 2022). Kuigi inimese puhul fenotüübid puuduvad, siis kõikide mainitud *SPATA31* alamperekonna A liikmete ekspressioon on kõrgeim testistes ning *SPATA31*-KO hiirtel (MGI:6510016) esines oligozoospermia, teratozoospermia ehk spermide ebanormaalne morfoloogia, ebanormaalne testiste morfoloogia ja väiksed testised, ebanormaalne spermatsioon, vähenenud piklikute spermatiidide arv ning viljatus. Wu jt (2015) töid oma uurimuses samuti välja, et *SPATA31* geeniperekond on oluline spermatiidide kinnistumiseks Sertoli rakkudele, spermide arvukuse hoidmisel normaalsel tasemel ning meeste viljakuses (Wu jt, 2015). Geeniga *NSMF* on inimesel seostatud hüpogonadotroopset hüpogonadismi (OMIM#614838, ORPHA:432), mis väljendub madala testosterooni ja gonadotropiinide tasemega organismis, mille tulemusena ei saavutata suguküpsust 18-aastaseks saamisel. *NSMF*-KO hiirtel (MGI:5762842, MGI:6358417) esineb langenud primaarsete, sekundaarsete ja tertsaarsete ootsüütide arvukus, vähenenud munasarjade ja emaka kaal, hilinenud emasloomade suguelundite avanemine, hilinenud suguküpsus, diestruse lühenenud kestus ja pikenenud metestruse kestus ning vähenenud emas- ja isasloomade viljakus. *NSMF* heterosügootsetel KO hiirtel (MGI:5762843) esineb samuti vähenenud emaslooma viljakus ning väiksem pesakond, kuid see-eest on isasloomade viljakus normaalne.

Kümnendal kromosoomil leidis töö autor erinevate allikate põhjal kokku viis potentsiaalselt viljatusega seotud duplikatsiooni. Antud duplikatsioonide regioonideks olid 10p12.1 (0,76 Mb), 10q11.22 (0,74 Mb), 10q11.22-q11.23 (4,64 Mb) (Liu jt, 2022), 10q11.22 (1,4 Mb) (Kikas jt, 2023) ja 10q23.31 (0,224 Mb) (S. Huang jt, 2022). Regioonis 10p12.1 geeni *ARMC4* (*ODAD2*) on seostatud primaarse tsiliaarse düskineesiaga (ORPHA:244, OMIM#615451), kuid erinevalt regioonis 2q32.3 paiknevast *DNAH7* poolt põhjustatud primaarsest tsiliaarsest düskineesiast (OMIM#620356), ei ole kirjeldatud *ARMC4* puhul kaasnevaks tunnuseks meeste viljatust. Kuid see-eest on antud geeni ekspressioon kõrgeim testistes ning *ODAD2*-KO hiirtel (MGI:6408246) esineb meestepoolset viljatust. Duplikatsiooni regioonis 10q11.22 on kirjeldatud kahel korral. Liu jt (2022) töid välja 11 geeni, millest geenil *ANTXRL* on potentsiaalne seos viljatusega. Sama geeni töid ka välja Kikas jt (2023) ning lisaks leidsid nad ka geeni *PTPN20*. Antud geenide ekspressioon on kõrgeim spermatiidides ning mainitud duplikatsioon esines oligozoospermiaga meestel (Kikas jt, 2023). Seevastu pole praegu neid gene suudetud otseselt seostada meeste viljatusega ning samuti puuduvad ka vastavad loomudelid. Käesolevas töös asub suurim duplikatsioon regioonis 10q11.22-q11.23 (4,64 Mb). Liu jt (2022) töid välja 40 geeni, mis

sisaldas samuti gene *ANTXRL* ja *PTPN20*, kuid lisaks tõid nad ka välja geenid *DRGX* ja *ERCC6* (Liu jt, 2022). *DRGX* heterosügootsetel KO hiirtel (MGI:6408596) esineb ebanormaalne seemnepõiekeste ja testiste morfoloogia, suurenenud testised ning ka ebanormaalset emaka morfoloogiat. Geeni *ERCC6* on seostatud enneaegse munasarjade puudulikkusega 11 (OMIM#616946). Teratozoospermiaga mehel on kirjeldanud S. Huang jt (2022) duplikatsiooni regioonis 10q23.31 koos tasakaalustatud vastastikuse translokatsiooniga regioonide 17p11.2 ja 22q11.2 vahel. Nad oletavad, et antud duplikatsioon koos translokatsiooniga põhjustas spermide ebanormaalse morfoloogia ning liikuvuse vähenemise (S. Huang jt, 2022).

Kuueteistkümnendal kromosoomil on Tüttelmann jt (2011) kirjeldanud duplikatsiooni regioonis 16q22.1 (0,0251 Mb). Antud regioonis toodi välja kaks geeni, millest potentsiaalseks viljatuse põhjustajaks on geen *SMPD3* (Tüttelmann jt, 2011). *SMPD3*-KO hiirtel (MGI:4437913, MGI:3575735) esineb vähenenud oogoonide arv, ebanormaalne munasarjade ja testiste areng, ebanormaalne spermatogenees, hilinevad suguküpsus ning vähenenud viljakus.

### 2.3.2. Deletsioonid

Esimesel kromosoomil on Kikas jt (2023) kirjeldanud deletsiooni regioonis 1q21.1 (2,4 Mb), mis hõlmas kuut geeni ning neist potentsiaalseks viljatuse põhjustajaks on geen *GJA8*. Antud geeni on seostatud kromosoomi 1q21.1 deletsiooni sündroomiga (OMIM#612474), katarakti erinevate vormidega (OMIM#116200) ja sklerodermiaga (ORPHA:91490). Kuigi *GJA8* ekspressioon on kõrgeim testistes, siis puudub otsene seos viljatusega ning samuti pole täheldatud reproduktiivsüsteemi fenotüüpe *GJA8*-KO hiirtel (MGI:5757175).

Teisel kromosoomil leidis töö autor erinevate allikate põhjal kokku neli potentsiaalselt viljatusega seotud deletsiooni. Antud deletsioonide regioonideks olid 2q11.2 (0,98 Mb) (Xiang jt, 2021), 2q13 (0,14 Mb) (Dong jt, 2015), 2q21.2 (0,294 Mb) (N. Huang jt, 2015) ja 2q36.2 (0,011 Mb) (Hardy jt, 2022). Regioonis 2q11.2 on välja toodud 11 geeni, millest otseseks viljatuse põhjustajaks on geen *TSGA10* (Xiang jt, 2021). Antud geeni on seostatud spermatogeneesi häirega 26 (OMIM#617961), mida iseloomustavad spermid, millel puudub pea- või sabaosa. *TSGA10* ekspressioon on kõrgeim testistes ning *TSGA10* heterosügootsetel KO hiirtel (MGI:6725815, MGI:6725813) esineb häiritud viljastumine, ebanormaalne spermatogoonide morfoloogia, ebanormaalne spermide liikuvus ja arvukus ning meestepoolne

viljatus. Samuti on spermatogeneesi häiret 26 seostatud rottidel (*Rattus norvegicus*) (RGD:621142). Regioonis 2q13 on välja toodud üks geen, *NPHP1* (Dong jt, 2015). Antud geeni on seostatud Bardet-Biedli sündroomiga (ORPHA:110), Jouberti sündroomiga (OMIM#609583, ORPHA:220497), nefronoftiisiga (ORPHA:93592, OMIM#256100) ja Senior-Lokeni sündroomiga (ORPHA:3156, OMIM#266900). Bardet-Biedli sündroomi peetakse reproduktiivsüsteemis hüpogonadismi, krüptorhidismi, testiste väiksema suuruse, peenise, tupe ja munasarjade hüpoplaasia, hüdrometra, polütsüstiliste munasarjade, ebaregulaarse menstruatsiooni ja viljatuse põhjustajaks. Senior-Lokeni sündroomi aga enneaegse munasarjade puudulikkuse põhjustajaks. *NPHP1*-KO hiirtel (MGI:7280905, MGI:5767745, MGI:3813305) esineb ebanormaalne spermide sabaosa morfoloogia, ebanormaalne testiste ja emaka morfoloogia, väikesed testised ja vähenenud kaal, ebanormaalne spermatogenees ja spermiatsioon, oligo- ja teratozoospermia, vähenenud meeste sugurakkude arv, laienenud emakas, hüdrometra ning viljatus. Regioonis 2q21.2 on mainitud geeni *TUBA3E* ning N. Huang jt (2015) toovad selle välja kui potentsiaalse NOA põhjustajana, sest antud geeni ekspressioon on kõrgeim testistes. Kahjuks puuduvad selle geeni kohta vastavad loomudelid. Deletsiooni regioonis 2q36.2 on kirjeldanud Hardy jt (2022), kes toovad välja geeni *SERPINE2*. *SERPINE2*-KO hiirtel (MGI:3037539) esineb ebanormaalne seemnepõiekestes ja nende epiteeli morfoloogia, laienenud seemnepõiekesed ning ebanormaalne vedeliku koostis, ebanormaalne eesmäärme füsioloogia ning vähenenud meestepoolne viljakus.

Kolmandal kromosoomil on kirjeldatud deletsiooni regioonis 3p25.1 (0,026 Mb), mis hõlmab geeni *WNT7A* (N. Huang jt, 2015). Antud geeni on seostatud Fuhrmanni sündroomiga (OMIM#228930, ORPHA:2854) ja Schinzel Phocomelia sündroomiga (OMIM#276820, G2P00391). Fuhrmanni sündroomiga on seostatud inimese puhul amenorröat. Schinzel Phocomelia sündroomiga on seostatud inimesel hüpospaadiat, krüptorhidismi, peenise hüpoplaasiat ja emaka aplaasiat, väikeseid munandikotte ning eespool paiknevaid suguelundeid. *WNT7A*-KO emastel hiirtel (MGI:2174809) puuduvad endomeetriumi näärmed, esineb ebanormaalset munajuhade ja emaka morfoloogiat, ebanormaalne emaka ja epiteeli areng, väike emakas, õhuke müomeetrium ja emakas ning viljatus. Isastel hiirtel esinevad mittetaandarenenud Mülleri juhad, mis takistavad ejakulatsiooni ning sellest tulenevalt esineb neil viljatus.

Neljandal kromosoomil on kirjeldatud deletsiooni regioonis 4q13.2 (0,0966 Mb), milles on välja toodud geen *UGT2B17*. Antud geen on oluline testosterooni eritumiseks uriiniga (Tüttelmann jt, 2011) ja üldiselt on *UGT2B17* seostatud osteoporoosiga (OMIM#612560).

Yang jt (2008) on leidnud, et *UGT2B17* geeni deletsioon põhjustab kehas kõrgemat testosterooni ja östradioli taset, mis samuti põhjustavad luude tiheduse vähenemist (Yang jt, 2008). See-eest puudub otsene seos viljatusega ning samuti puuduvad ka vastavad loomudelid.

Seitsmendal kromosoomil esineb deletsioon regioonis 7p22.1 (0,23 Mb) ning selles on välja toodud geen *PAPOLB* (Hardy jt, 2022). Antud geeni ekspressioon on kõrgeim testistes ning *PAPOLB*-KO isastel hiirtel (MGI:6263101, MGI:2652551) esineb väikesed seemnetorukesed ning vähenenud testiste kaal, meeste sugurakkude suurenenud apoptoos, spermatogeneesi arest ning meeste viljatus. Emastel hiirtel aga ebanormaalne emaka morfoloogia, näiteks suurenenud emakas.

Kaheksandal kromosoomil on kirjeldatud deletsiooni regioonis 8p23.1 (0,024 Mb) (Hardy jt, 2022) ning kolmel korral regioonis 8p23 (Lee jt, 2019). Esimese puhul on välja toodud geen *PRSS55* ning kõigi kolme deletsiooni korral geen *CSMD1* (Hardy jt, 2022; Lee jt, 2019). Mõlema geeni ekspressioon on kõrgeim testistes, *CSMD1* haplopuudulikkuse kohta esineb vähe infot ning *PRSS55* kohta info puudub (Franklin, i.a). *PRSS55*-KO hiirtel (MGI:6358239, MGI:6454994, MGI:7310065, MGI:7415031) esineb ebanormaalne spermide pea-, kaela- ja sabaosa morfoloogia, keerdunud sabaosad, vähenenud spermide progressiivne liikuvus ja migratsioon emaslooma suguelundites, teratozoospermia, asthenozoospermia, suurenenud seemnepõiekesed ja testised, ebanormaalne testiste morfoloogia, vähenenud viljastumissagedus, häiritud spermi-munaraku äratundmisreaktsioon ning vähenenud seondumine munaraku plasmamembraani ümbritseva rakuvälise maatriksiga (ZP, ld *zona pellucida*), ebanormaalne sperma füsioloogia ning viljatus. Lee jt (2019) töid oma uurimuses välja, et *CSMD1*-KO hiirtel esines ebanormaalne spermatogenees, vähenenud piklike spermatiidide arv, vähenenud munasarjade kvaliteet ja väiksem paljunemise edukus (Lee jt, 2019).

Üheksandal kromosoomil on sama deletsiooni regioonis 9p24.3 (2 Mb, 0,055 Mb) toonud välja nii Lopes jt (2013) kui ka N. Huang jt (2015). Mõlemad mainisid geeni *DMRT1* (Lopes jt, 2013; N. Huang jt, 2015). Antud geeni on seostatud 46, XY gonadaalse düsgeneesiga (ORPHA:242), mille puhul esineb bioloogilistel meestel naise välised ja sisemised suguelundid. *DMRT1* ekspressioon on kõrgeim testistes ning selle haplopuudulikkuse kohta esineb vähe infot (Franklin, i.a). *DMRT1*-KO hiirtel (MGI:3703151) esineb ebanormaalne meioos, meeste sugurakkude vähenemine, suurenenud Sertoli rakkude jagunemine, ebanormaalne spermide ja Sertoli rakkude morfoloogia, ebanormaalne testiste areng ja väikesed testised ning viljatus.

*DMRT1* konditsionaalsetel KO hiirtel (MGI:3851611, MGI:3851610) esineb ebanormaalne spermatogoonide morfoloogia, meeste sugurakkude vähenemine, ebanormaalne testiste ja Sertoli rakkude areng. Rottidel (RGD:621640) on antud geeniga seostatud samuti 46, XY gonadaalset düsgeneesiat, soo ümberpöördumist ning spermatogeneesi häiret 3 ja 57. Lisaks on ka vöödilisel daaniol (*Danio rerio*) (ZDB-GENE-050511-1) täheldatud spermide vähenenud arvu, ebanormaalsset spermatogeneesi, väiksemaid testiseid ning ebanormaalsset testiste morfoloogiat.

Üheteistkümnendal kromosoomil on Seabra jt (2014) kirjeldanud deletsiooni regioonis 11p13 (1 Mb), mis hõlmab üheksat geeni ning millest viljatuse otseseks põhjustajaks on geen *WT1* ja potentsiaalseks viljatuse põhjustajaks geen *PRRG4* (Seabra jt, 2014). *WT1* on seostatud paljude vähivormidega, täieliku ja osalise 46, XY gonadaalse düsgeneesiga (ORPHA:251510, ORPHA:242), Denys-Drash sündroomiga (OMIM#194080) ja Frasieri sündroomiga (OMIM#136680, ORPHA:347). Geenil *WT1* on piisavad tõendid haplopuudulikkuse kohta (Franklin, i.a). Gonadaalse düsgeneesi puhul esineb bioloogilistel meestel naise välised ja sisemised suguelundid. Denys-Drash sündroom põhjustab kuse- ja suguelundite anomaaliaid ning meestel testiste arenguhäireid. Frasier sündroom põhjustab pseudohermafrodismi, progresseeruvat glomerulopaatiat ja täielikku gonadaalset düsgeneesiat. *WT1*-KO hiirtel (MGI:3803670) puuduvad testised ja munasarjad. *WT1* heterosügootsetel KO hiirtel (MGI:3512787) esineb väikesed munasarjad, häiritud follikulogenees, ebanormaalne granuloosarakkude morfoloogia ja vähenenud viljakus. *PRRG4*-KO hiirtel (MGI:7472184) esineb väikesed seemnepõiekesed ja nende ebanormaalne morfoloogia.

Kaheteistkümnendal kromosoomil on kirjeldatud deletsiooni regioonis 12q14.2 (0,18 Mb) ning kahel korral deletsiooni regioonis 12q14.2-q15 (0,2 Mb, 0,2 Mb). Kõik hõlmavad geeni *DPY19L2* (Y. Li jt, 2020; Koscinski jt, 2011). Antud geeni on seostatud meeste viljatusega (ORPHA:171709) ja spermatogeneesi häirega 9 (OMIM#613958). Antud geeni ekspressioon on kõrgeim testistes ning *DPY19L2*-KO hiirtel (MGI:5438321) esineb ebanormaalne spermide pea-, kaela- ja sabaosa, keerdunud sabaosad või mitu sabaosa, ebanormaalne akrosoomi morfoloogia, globozoospermia ehk peasal puudub akrosoom, eraldunud akrosoom, ebanormaalne seemnetorukeste morfoloogia, ebanormaalne isaste sugurakkude morfoloogia, väiksemad testised ja väiksem kaal ning viljatus. Spermatogeneesi häiret 9 on leitud ka rottidel (RGD:1564311).

Neljateistkümnendal kromosoomil on Wyrwoll jt (2022) toonud välja deletsiooni regioonis 14q24.3 (0,02 Mb). Antud regioonis on potentsiaalseks viljatuse põhjustajaks geen *MLH3*

(Wyrwoll jt, 2022). Seda on seostatud kolorektaalvähiga (OMIM#114500, OMIM#614385), endomeetriumi vähiga (OMIM#608089) ja Lynchi sündroomiga (ORPHA:144). Need haigused põhjustavad lisaks munasarjavähki, endomeetriumi kartsinoomi ja emaka leiomüosarkoomi. *MLH3*-KO isastel hiirtel (MGI:6262892, MGI:2663891) esineb azoospermia, ebanormaalne meioos ja gametogenees, väikesed testised ning viljatus. Emastel hiirtel esineb ebanormaalne meioos ja gametogenees ning viljatus.

Kuueteistkümnendal kromosoomil leidis töö autor erinevate allikate põhjal kokku kaks potentsiaalselt viljatusega seotud deletsiooni. Antud deletsioonide regioonideks olid 16p13.13 (0,103 Mb) ja 16p13.3 (0,07 Mb). Regioonid sisaldasid kahte geeni, milleks olid *TEKT5* ja *SLX4* (Wyrwoll jt, 2022). *TEKT5* ekspressioon on kõrgeim testistes ning seda on seostatud spermatogeneesi ning spermogeneesiga, samuti näitavad *TEKT5*-KO hiired vähenenud spermatiidide arvukust (Wyrwoll jt, 2022). *SLX4* on seostatud Fanconi aneemiaga (ORPHA:84), mis põhjustab krüptorhidismi. Lisaks esineb *SLX4*-KO isastel hiirtel (MGI:5559492, MGI:4938269) azoospermia, oligozoospermia, ebanormaalne sugurakkude apoptoos, ebanormaalne spermatogenees, väikesed testised ja vähenenud viljakus. Emastel hiirtel puuduvad munarakud, kollaskeha, küpsed folliikulid, lisaks on vähenenud pesakonna suurus ja viljakus.

Üheksateistkümnendal kromosoomil on kirjeldatud deletsiooni regioonis 19p13 (20 Mb). Antud regioon sisaldas kolme geeni, milleks olid *GAMT*, *DAZAPI* ja *PCSK4* (N. Huang jt, 2015). *GAMT* on seostatud aju kreatiini puudulikkuse sündroomiga (OMIM#612736, ORPHA:382). See-eest esineb *GAMT*-KO hiirtel (MGI:3044676) oligozoospermia, ebanormaalne spermide morfoloogia ehk esineb näiteks mitme tuumaga sperme, lisaks ka vähenenud viljakus ja meestepoolne viljatus. *DAZAPI* ekspressioon on kõrgeim testistes ning *DAZAPI*-KO isastel hiirtel (MGI:4950686, MGI:4950688) esineb ebanormaalne spermatotsüütide morfoloogia, väikesed testised ja seemnetoruksed, ebanormaalne spermatogenees, ebanormaalne testiste ja munandimanuse morfoloogia ja meestepoolne viljatus. Emastel hiirtel esineb ebanormaalne tiinus, vähenenud küpsete folliikulite arv, väikesed munasarjad ning nende ebanormaalne morfoloogia. *PCSK4* ekspressioon on kõrgeim testistes ning *PCSK4*-KO hiirtel esineb (MGI:4361625) ebanormaalne akrosoom ja peaosa morfoloogia, vähenenud spermide liikuvus ja kapatsitatsioon, häiritud seundumine ZP-ga, vähenenud pesakonna suurus ning vähenenud meeste- kui ka naistepoolne viljakus.

### 2.3.3. Duplikatsioonide ja deletsioonide esinemine samas regioonis

Kümnendal kromosoomil leidis töö autor erinevate allikate põhjal kokku kolm potentsiaalselt viljatusega seotud duplikatsiooni (0,18 Mb, 0,08 Mb, 0,15 Mb) (Hardy jt, 2022; Liu jt, 2022) ja kaheksa deletsiooni (0,143 Mb, 0,04 Mb, 0,32 Mb, 0,097 Mb, 0,127 Mb, 0,137 Mb, 0,126 Mb, 0,126 Mb) regioonis 10q26.3 (N. Huang jt, 2015; Wyrwoll jt, 2022; Y. Huang jt, 2022). Kõigil korral toodi välja geen *SYCE1* ning lisaks sellele hõlmavad Wyrwoll jt (2022) kirjeldatud deletsioonid veel gene *CYP2E1* ja *SCART1*. *SYCE1* ekspressioon on kõrgeim testistes ning seda on seostatud meeste viljatusega (ORPHA:399805), enneaegse munasarjade puudulikkusega 12 (OMIM#616947) ja spermatogeneesi häirega 15 (OMIM#616950). *SYCE1*-KO isastel hiirtel (MGI:3840565, MGI:6263618, MGI:6760664) esineb azoospermia, väikesed testised ja seemnetorukesed, ebanormaalne spermatogenees, meioosi arest, samuti ka suurenenud sugurakkude apoptoos, ebanormaalne sünaptoemne kompleks ning viljatus. Emasloomi iseloomustab ebanormaalne kromosoomide sünapts, munarakkude ja munasarja folliikulite puudumine, ebanormaalne munasarja morfoloogia ning nende väiksem kaal, lisaks ka vähenenud küpsete folliikulite arv ning viljatus.

Neljateistkümnendal kromosoomil on Tüttelmann jt (2011) kirjeldanud duplikatsiooni (0,222 Mb) ja deletsiooni (0,222 Mb) regioonis 14q11.2, milles potentsiaalseks viljatuse põhjustajaks on geen *OR4MI* (Tüttelmann jt, 2011). Antud geeni ekspressioon on kõrgeim testistes ning *OR4MI*-KO hiirtel (MGI:6361092) esineb vähenenud spermide progressiivne liikuvus, ebanormaalne sperma füsioloogia, asthenozoospermia ning vähenenud viljastumissagedus ja viljakus.

Viieteistkümnendal kromosoomil leidis töö autor erinevate allikate põhjal potentsiaalselt viljatusega seotud duplikatsiooni (1,9 Mb) ja deletsiooni regioonis 15q11.2 (2,4 Mb) (Kikas jt, 2023). Antud regioonis toodi välja neli geeni, millest potentsiaalseks viljatuse põhjustajaks on geen *GOLGA6L6*. Antud geeni ekspressioon on kõrgeim varajastes spermatiidides (Kikas jt, 2023). Kahjuks puudub otsene seos meeste viljatusega ning samuti puuduvad ka vastavad loomudelid. Lisaks on Sack jt (2023) kirjeldanud viieteistkümnendal kromosoomil kahel mehel duplikatsiooni (0,1034 Mb, 0,1284 Mb) ja 16 mehel deletsiooni (0,0929 Mb, 0,0792 Mb, 0,0945 Mb, 0,0833 Mb, 0,0996 Mb, 0,117 Mb, 0,0925 Mb, 0,1335 Mb, 0,1445 Mb, 0,0967 Mb, 0,1561 Mb, 0,1372 Mb, 0,0969 Mb, 0,889 Mb, 0,1012 Mb, 0,1044 Mb) regioonis 15q15.3. Antud regioon sisaldab gene *CATSPER2* ja *STRC*. Kahel duplikatsiooniga mehel esines geeni *CATSPER2* duplitseerumine, kuid *STRC* geeni puhul mitte (Sack jt, 2023). *CATSPER2* on seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi

häirega 7 (OMIM#612997), samuti on ka *STRC* seostatud kurtusega (OMIM#603720), kurtuseviljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997). *CATSPER2*-KO hiirtel (MGI:3694475, MGI:2683846, MGI:7551060) esineb asthenozoospermia, ebanormaalne spermide füsioloogia ning liikuvus, häiritud viljastumine ja sisenemine ZP-sse ning viljatus. *STRC* geeniga seotud reproduktiivsüsteemi fenotüübid hiirtel aga puuduvad. Üldjuhul on seostatud kurtuse-viljatuse sündroomi antud regiooni ja antud geenide deletsiooniga, mis tuleb välja ka antud uurimuses, sest deletsiooniga mehi leiti 14 võrra rohkem kui duplikatsiooniga mehi (Sack jt, 2023).

Kuuteistkümnendal kromosoomil on kirjeldatud Haller jt (2018) poolt duplikatsiooni ja deletsiooni regioonis 16p11.2. Samuti on samas regioonis deletsiooni (2 Mb) leidnud ka Kikas jt (2023). Antud regioonis kirjeldati vastavalt gene *MAZ* ja *TP53TG3* (Haller jt, 2018; Kikas jt, 2023). *MAZ* geeni on seostatud urogenitaalsete sünnidefektidega (Haller jt, 2018) ning *MAZ*-KO hiirtel (MGI:6197239) esineb meestepoolset viljatust. Deletsioon, mis hõlmas geeniklastrit *TP53TG3*, leiti meestelt, kel esines NOA või oligozoospermia ning samuti on selle ekspressioon kõrgeim spermatotsüütides ning varajastes ja hilistes spermatiidides (Kikas jt, 2023). Kahjuks puuduvad selle kohta vastavad loomudelid.

Üheksateistkümnendal kromosoomil on Hardy jt (2022) kirjeldanud kolmel korral duplikatsiooni (0,046 Mb, 0,045 Mb, 0,041 Mb) ja kolmel korral deletsiooni (0,016 Mb, 0,011 Mb, 0,012 Mb) regioonis 19p13.3. Ühe duplikatsiooni ja ühe deletsiooni puhul toodi välja sama geen, milleks oli *STK11*. Kõik ülejäänud CNV-d sisaldasid erinevaid gene, milleks olid *BSG*, *TPGSI*, *KISS1R* ja *DAZAPI* (Hardy jt, 2022). Samuti on deletsiooni (0,028 Mb) regioonis 19p13.3 kirjeldanud ka Wyrwoll jt (2022), kes töid välja geeni *CLPP*. *STK11* geeniga on näiteks seostatud Peutz-Jeghersi sündroomi (OMIM#175200, ORPHA:2869) ja kõhunäärmevähki (OMIM#260350). Esimesega on seostatud meestel enneaegset puberteeti koos Sertoli rakkude kasvajatega ning naistel suurenenud polütsüstilisi munasarju ja tsüstide esinemist, lisaks ka emakakaelavähki ning emaka kasvajaid. Kõhunäärmevähiga on seostatud veel munasarjavähki. Geenil *STK11* on piisavad tõendid haplopuudulikkuse kohta, kuid triplosensitiivsuse kohta info puudub (Franklin, i.a). *STK11*-KO hiirtel (MGI:3580296) esineb meestepoolset viljatust. *STK11* konditsionaalsetel KO hiirtel (MGI:5440238) esineb ebanormaalne spermatogenees, ebanormaalne Sertoli rakkude, testiste ja seemnetorukeste ning nende epiteeli morfoloogia, väikesed testised ning väiksem kaal, sugurakkude arvu vähenemine ja suurenenud Sertoli rakkude jagunemine. *BSG* ekspressioon on kõrgeim testistes ning *BSG*-KO hiirtel (MGI:2177804, MGI:2177803) esineb azoospermia, ebanormaalne spermatotsüütide, testiste,

munandimanuste, seemnetorukeste ja nende epiteeli ning Sertoli rakkude barjääri morfoloogia, vähenenud sugurakkude arv ning testiste kaal, suurenenud sugurakkude apoptoos, mitme tuumaga spermid, meioosi arest, ektoopilised Sertoli rakud, ebanormaalne spermatogenees ja selle peatumine ning naiste kui ka meeste viljatus. *TPGSI*-KO hiirtel (MGI:2451045) esineb teratozoospermia, ebanormaalne spermogenees, ebanormaalne spermide aksoneemi morfoloogia, puudulik sabaosa ning viljatus. *KISSIR* on seostatud enneaegse puberteediga nii meestel kui naistel (ORPHA:650077, ORPHA:650097, OMIM#176400) ja hüpogonadotroopse hüpogonadismiga (OMIM#614837, ORPHA:432). Need haigused põhjustavad näiteks krüptorhidismi, väiksemaid testiseid, azoospermia, emaka hüpoplaasiat ja primaarset amenorröad. *KISSIR*-KO hiirtel (MGI:5316427, MGI:3530658) esineb azoospermia, ebanormaalne reproduktiivsüsteemi morfoloogia, väikesed testised, munandimanused ja seemnepõiekesed, spermatogeneesi arest, puuduvad küpsed folliikulid, väike emakas ja munasarjad, hilinenud suguküpsus ning nii meeste- kui ka naistepoolne viljatus. *DAZAPI* geenist on antud ülevaade alapeatükis 2.3.2. *CLPP* on seostatud Perraulti sündroomiga (ORPHA:642945, G2P00456, ORPHA:642976, OMIM#614129), mis põhjustab näiteks hüpergonadotroopset hüpogonadismi, munasarjade ja emaka hüpoplaasiat, gonaadide düsgeneesi, enneaegset munasarjade puudulikkust ning nii primaarset kui sekundaarset amenorröad. *CLPP*-KO isastel hiirtel (MGI:5532579) esineb azoospermia, ebanormaalne seemnetorukeste epiteeli morfoloogia, väikesed testised ja meestepoolne viljatus. Emastel hiirtel esineb ebanormaalne oogenees, väikesed munasarjad ja naistepoolne viljatus.

Kahetekümne esimesel kromosoomil on Dong jt (2015) toonud välja duplikatsiooni (0,54 Mb) ja deletsiooni (1,36 Mb) regioonid 21q22.3, milles paikneb geen *DNMT3L* (Dong jt, 2015). Antud geeni ekspressioon on kõrgeim testistes ning *DNMT3L*-KO hiirtel (MGI:3575019, MGI:2447583, MGI:3040282, MGI:6262307, MGI:7647012, MGI:6461216) esineb azoospermia, meioosi arest, ebanormaalne seemnetorukeste epiteeli morfoloogia, väikesed testised, ebanormaalne spermogenees ja oogenees, vähenenud sugurakkude arvukus, ebanormaalne DNA metülatsioon gametogeneesis ning nii naiste- kui ka meestepoolset viljatust.

Kahetekümne teisel kromosoomil on Hardy jt (2022) toonud välja kaks duplikatsiooni (0,016 Mb, 0,012 Mb) ja ühe deletsiooni (0,006 Mb) regioonid 22q13.33 ning need kõik CNV-d hõlmavad geeni *SBF1* (Hardy jt, 2022). Antud geeni ekspressioon on kõrgeim testistes ning seda on seostatud tüüp 4B3 Charcot-Marie-Toothi haigusega (ORPHA:363981, OMIM#615284). Kuigi üldjuhul puudub sellel haigusel seos viljatusega, siis *SBF1*-KO hiirtel

(MGI:6731433, MGI:7316771, MGI:2449977) esineb ebanormaalne testiste morfoloogia ning ka väikesed testised, azoospermia, vähenenud piklike kui ka ümarate spermatiidide arvukus, ebanormaalne spermatogenees ja seemnetorukeste morfoloogia ning viljatus.

## 2.4. Arutelu

Viljatus mõjutab miljoneid inimesi maailmas ning meeste viljatuse üheks põhjuseks peetakse geneetikat. Üldjuhul on meeste viljatuse juhtumites fookuses sugukromosoomide mutatsioonid. Seda näitab ka otsingust saadud sugukromosoomidel põhinevate allikate välistamine, mida oli ligi 20% leitud artiklitest. Seetõttu oli antud bakalaureusetöö üldiseks eesmärgiks anda ülevaade meeste viljatusega seotud autosoomsete kromosoomide koopiaarvu variatsioonidest.

Kokku leiti 215 CNV-d, mis paiknesid 148 eri regioonis ning mis sisaldasid 449 geeni. Arvesse tuleb võtta ka seda, et erinevate allikate autorid võisid tuua oma uurimustes leitud regioonidega välja üksikud geenid. Sellest lähtuvalt võib tegelik geenide arv olla suurem ning mis samuti võivad panustada viljatusse.

Viljatusega seotud genee oli kokku 56 ning antud geenid võib jagada oma funktsiooni põhjal nelja rühma. Need rühmad vastutavad erinevate bioloogiliste protsesside eest, milleks on paljunemisega seotud protsessid, spermatogenees, reproduktiivsüsteemi areng ja spermide liikuvus. Mitmed geenid, näiteks *TNPI*, *STK11*, *CATSPER2* ja *TPGS1*, vastutavad kõigi nelja protsessi korrektse toimimise eest. Neist geenidest on potentsiaalne seos viljatusega vaid geenil *TPGS1* ning kuigi inimesel puuduvad selle geeniga seoses patogeensed fenotüübid, siis võib geeni funktsioone arvesse võttes järeldada, et antud geeni duplikatsioon või/ja deletsioon põhjustab meeste viljatust. Tulemuste põhjal vastutavad spermide liikuvuse eest geenid *TNPI*, *KCNUI*, *ASBI*, *CATSPER2*, *DNAH7*, *PER2*, *PCSK4* ja *PRSS55*. Spermide liikuvus on oluline viljastumisel ning see tagab selle, et sperm jõuaks munarakuni. Nii inimestes kui ka erinevates loomudelites põhjustasid nende geenide duplikatsioonid või deletsioonid spermide vähenenud liikuvust ehk asthenozoospermiat, mis kinnitab seda, et ka potentsiaalselt viljatusega seotud geenid *ASBI*, *PCSK4* ja *PRSS55* panustavad meeste viljatusse. Kõige enam avaldasid CNV-d mõju reproduktiivsüsteemi arengule, mis põhjustasid eelkõige suguelundite anomaaliad. Kõige drastilisemad fenotüübid esinesid geenide puhul, mille duplikatsioonid või/ja deletsioonid põhjustavad spetsiifilisi sündroome. Nendeks geenideks olid näiteks *NPHPI*, *WNT7A*, *STK11*, *KISS1R*, *CLPP*, *DMRT1*, *WT1*, *SLX4*, *NSMF*, *POR* ja *MAZ*. Kusjuures viis esimest geeni võtavad osa ka naiste reproduktiivsüsteemi arengust, mis viitab

sellele, et *NPHP1*, *WNT7A*, *STK11*, *KISS1R* ja *CLPP* on olulised nii meeste kui ka naiste viljakuses.

Viljatusega seotud geenid, mida on toodud välja duplikatsioonide puhul ning millel on kirjeldatud KO loomudelites reproduktiivsüsteemi patoloogilisi fenotüüpe, võib see viidata sellele, et leidub mehi, kellel esinevad antud geenide duplikatsioonid, kuid neid pole seni tuvastatud ega kirjeldatud. Selle põhjuseks võib olla arsti juurde mittepöörduvus, kuid ka pöördumise puhul vajavad viljatud mehed kindlat analüütilist lähenemist, mille korral võidakse piirduda ainult üksiknukleotiidsete variatsioonide tuvastamisega. Lisaks võivad deletsioonid ja duplikatsioonid samas piirkonnas tekitada samu fenotüübilisi tunnuseid. Näiteks on seda täheldatud kurtuse-viljatuse sündroomiga regioonis 15q15.3, kuid sel juhul lisanduvad deletsioonile ja duplikatsioonile iseloomulikud tunnused (Sack jt, 2023).

Viljatuse põhjuseks võivad olla ka duplikatsioonid või deletsioonid, mille pikkus ületab ühe miljoni aluspaari ning mis ei sisalda viljatusega seotud gene ning mille puhul pole kirjeldatud reproduktiivsüsteemi patoloogilisi fenotüüpe loomudelites. Sellisteks duplikatsioonideks olid 2p16.3 (1,22 Mb), 2q12.2-q12.3 (1,24 Mb) (Xin jt, 2023), 3p26.3 (1,1 Mb), 14q11.2 (1,1 Mb), 14q32.33 (1,2 Mb), 15q11.2 (2,2 Mb) (Kikas jt, 2023), 7p15.3-p15.2 (1,4 Mb) (Hardy jt, 2022) ja 15q11.1-q11.2 (2,2 Mb) (Dong jt, 2015) ning deletsioonideks 15q11.2 (2,4 Mb) ja 19q11 (1,4 Mb) (Kikas jt, 2023). Antud regioonide CNV-d esinesid viljatutel meestel ning see võib viidata sellele, et CNV-de pikkus on ise põhjustajaks kromosoomide struktuurimuutustele ning sellest tulenevalt on mõjutatud spermatogeense protsessi häiritus. Sellise nähtuse kirjeldamiseks sobib Kikas jt (2023) välja toodud deletsioon kui ka duplikatsioon regioonis 15q11.2, mis sisaldas geeni *GOLGA6L6*, mille ekspressioon on kõrgeim varajastes spermatiidides (Kikas jt, 2023). Kuigi see geen avastati azoospermiaga ja oligozoospermiaga meestel ning selle funktsioon on seotud spermatogeneesiga, siis hoolimata sellest puudub antud geenil seos meeste viljatusega ning reproduktiivsüsteemi patogeenseid fenotüüpe loomudelitel ei esine. Sellest lähtuvalt võib oletada, et antud viljatuse juhtumites võisid suuremahulised CNV-d põhjustada kromosoomi struktuurimuutusi, millest tulenevalt esines meestel viljatus.

Lisaks leiti tulemuste põhjal seos viljatust põhjustavate geenide ja lühemate (<500 kb) CNV-de vahel (79,57%). Kui suured CNV-d põhjustavad kromosoomi muutusi, siis väiksemad CNV-d hõlmavad vähem gene, mille tõttu on seost viljatusega kergem tuvastada. Selle põhjuseks on vähemate geenide analüüsimine ning parem võimalus tuvastada geenide ja fenotüüpide vahelisi seoseid. Antud tulemustest saab järeldada, et viljatusega on rohkem seotud lühemad CNV-d, sest need hõlmavad spetsiifilisi gene, mille kadu või liig mõjutab otseselt inimese

reproduktiivsüsteemi. Sellest lähtudes on oluline kasutada erinevates uuringutes CNV-de tuvastamiseks meetodeid, millega on võimalik kindlaks teha ka väiksemaid CNV-sid.

Neljandal kromosoomil regioonis 4q13.2 kirjeldas Tüttelmann jt (2011) deletsiooni, mis hõlmas geeni *UGT2B17*. Antud geeni on seostatud osteoporoosiga (OMIM#612560) ning selle funktsiooniks on läbi viia testosterooni eritumist uriiniga (Tüttelmann jt, 2011). Kui aga on toimunud *UGT2B17* geeni deletsioon, põhjustab see kõrgemat testosterooni ja östradioli taset (Yang jt, 2008). Sel geenil puudub otsene seos viljatusega ning samas pole ka seda geeni uuritud loomudelites. Testosterooni kõrgem tase nagu ka eksogeense testosterooni manustamine, mõjutavad hüpotalamuse-ajuripatsi-sugunäärmete telge, mis põhjustab spermatogeneesi inhibitsiooni. Sellest tulenevalt tekib meestel viljatus (Fainberg & Kashanian, 2019; Samplaski & Nangia, 2015). Samuti ka östradioli, mis kuulub östrogeenide alla, kõrgem tase inhibeerib GnRH tootmise, millest tulenevalt langeb LH ja FSH tootmine, mis tingivad samuti spermatogeneesi inhibitsiooni. Antud nähtust on kirjeldatud ka ülekaalulistel meestel (Leisegang jt, 2021). Deletsiooni regioonis 4q13.2 kirjeldati oligozoospermiaga, SCOS-iga ja normaalsetel meestel (Tüttelmann jt, 2011). Samas ei toodud välja, kas viljatuid mehi iseloomustas ülekaalulisus ja/või osteoporoos, millest võib järeldada, et tegu on deletsiooniga, mille mõju viljatusele võib sõltuda kaasuvatest haigustest. Selle kinnitamiseks oleks vajalik antud fenotüüpide ja antud CNV koosmõjust teha täiendavaid uuringuid.

Käesolevad tulemused rõhutavad ka vajadust täiendavate analüüside järele, et paremini mõista kirjeldatud CNV-de võimalikke funktsionaalseid mõjusid meeste viljatusele. Seda eelkõige regioonide puhul, milles on tuvastatud nii duplikatsioon kui ka deletsioon, sest funktsionaalseid katseid tegemata on mõju meeste viljatusele keeruline hinnata. Samuti vajaksid täiendavat uurimist ka viljatusega potentsiaalselt seotud geenid, et hinnata nende mõju eelkõige inimese reproduktiivsüsteemile.

Antud töö piiranguks oli mitmete geenide infopuudulikkus nende triplosensitiivsuse või haplopuudulikkuse kohta, millest tulenevalt oli CNV-de võimalikku funktsionaalset mõju viljatusele ja kliinilist olulisust keeruline hinnata.

## KOKKUVÕTE

Viljatuse mõjutab miljardeid inimesi maailmas ning arvestades selle diagnoosi mõju inimesele, on oluline välja selgitada viljatuse põhjused. Kui üldiselt peetakse viljatuse põhjuseks näiteks elustiili, tarvitataavaid ravimeid või erinevaid haiguseid, siis üha enam keskendutakse geneetilistele teguritele. Meeste viljatuse juhtumites nähakse tavaliselt kromosoomide arvu muutusi või sugukromosoomide struktuurimuutusi, kuid lisaks neile põhjustavad viljatust ka autosoomide koopiaarvu variatsioonid.

Käesoleva bakalaureusetöö eesmärkideks oli anda ülevaade meeste viljatusega seotud autosoomsete kromosoomide koopiaarvu variatsioonidest, anda ülevaade kirjandusest leitud koopiaarvu variatsioonidest ning kirjeldada regioonides paiknevaid viljatusega seotud genee.

Artiklite läbitöötamisel leiti 18 kriteeriumitele vastavat uurimust, mille tulemusena saadi kokku 215 CNV-d, mis paiknesid 148 eri regioonis ning mis sisaldasid 449 geeni. Otsene seos viljatusega oli 21 geenil, 20 regioonil ja 58 CNV-l. Potentsiaalselt viljatusega seotud genee oli 35, regioone 26 ja CNV-sid 35. Antud tööst selgus, et viljatusega seotud geenid vastutavad meeste reproduktiivsüsteemi nelja peamise protsessi eest, milleks on paljunemisega seotud protsessid, spermatogenees, reproduktiivsüsteemi areng ja spermide liikuvus. Nende geenide duplikatsioonid või/ja deletsioonid põhjustavad eelmainitud protsessides kõrvalekaldeid, mis avalduvad näiteks ebanormaalsete suguelundite morfoloogiana, vähenenud viljastumise edukusena, azoospermiana, oligozoospermiana, teratozoospermiana või asthenozoospermiana. Samuti tuvastati töö käigus geenid, mis põhjustavad viljatust nii meestel kui ka naistel.

Käesoleva töö väärtus seisneb põhjalikul eestikeelsel ülevaatel meeste viljatusega seotud geenidest, regioonidest ja koopiaarvu variatsioonidest. Saadud tulemused võivad potentsiaalselt selgitada viljatuse põhjuseid neil, kellel puudub kindel diagnoos ning aidata kaasa primaarviljatuse ravi määramisel.

## **DNA copy number variations associated with male infertility**

Maarja Runtal

### **SUMMARY**

Infertility is a reproductive system disease that affects millions of people worldwide. Male infertility is the cause in about a third of couples and its known causes can be, for example, lifestyle, diseases, medications and genetics. Over the past 15 years, it has become increasingly apparent that male infertility can be caused by structural changes in chromosomes, such as copy number variations. More than 2000 genes, located throughout the genome, are responsible for the correct functioning of spermatogenesis. It is therefore important to understand which copy number variations described on autosomal chromosomes, and the genes within them, cause male infertility and how the results of these studies can be used in clinical practice.

The purposes of this thesis were to provide an overview of the autosomal chromosome copy number variations associated with male infertility, to provide an overview of the copy number variations found in the literature, and to describe the infertility associated genes in the regions.

The review of articles resulted in a total of 18 studies that met the criteria, which led to a total of 215 CNVs located in 148 different regions and containing 449 genes. There was a direct link to infertility in 21 genes, 20 regions and 58 CNVs. There were 35 genes potentially related to infertility, 26 regions and 35 CNVs. This study revealed that genes related to infertility are responsible for the four main processes of the male reproductive system: reproductive processes, spermatogenesis, development of the reproductive system and sperm motility. Duplications and/or deletions of these genes cause abnormalities in the above mentioned processes, manifesting themselves as abnormal genital morphology, reduced fertility success, azoospermia, oligozoospermia, teratozoospermia or asthenozoospermia. The study also identified genes that cause infertility in both men and women.

The value of this thesis lies in a thorough overview of the genes, regions and copy number variations related to male infertility. The results obtained could potentially explain the causes of infertility in those, who do not have a definite diagnosis and to help determine the best infertility treatment.

## **TÄNUSÕNAD**

Töö autor soovib tänada oma juhendajaid Rain Innot ja Ants Kurge, kelle soovitude, abi ja toega käesolev bakalaureusetöö valmis.

## KASUTATUD ALLIKAD

- Abdullah, K. A. L., Atazhanova, T., Chavez-Badiola, A., & Shivhare, S. B. (2022). Automation in ART: Paving the Way for the Future of Infertility Treatment. *Reproductive Sciences*, 30(4), 1006–1016. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-00941-y>
- Alkan, C., Coe, B. P., & Eichler, E. E. (2011). Genome structural variation discovery and genotyping. *Nature Reviews Genetics*, 12(5), 363–376. <https://doi.org/10.1038/nrg2958>
- Ambildhuke, K., Pajai, S., Chimegave, A., Mundhada, R., & Kabra, P. (2022). A Review of Tubal Factors Affecting Fertility and its Management. *Cureus*, 14(11), e30990. <https://doi.org/10.7759/cureus.30990>
- Babakhazadeh, E., Nazari, M., Ghasemifar, S., & Khodadadian, A. (2020). Some of the Factors Involved in Male Infertility: A Prospective Review. *International Journal of General Medicine*, 13, 29–41. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S241099>
- Bagger, F. O., Borgwardt, L., Jespersen, A. S., Hansen, A. R., Bertelsen, B., Kodama, M., & Nielsen, F. C. (2024). Whole genome sequencing in clinical practice. *BMC Medical Genomics*, 17, 39. <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01795-w>
- Bala, R., Singh, V., Rajender, S., & Singh, K. (2021). Environment, Lifestyle, and Female Infertility. *Reproductive Sciences*, 28(3), 617–638. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00279-3>
- Baldarelli, R. M., Smith, C. L., Ringwald, M., Richardson, J. E., & Bult, C. J. (2024). Mouse Genome Informatics: An integrated knowledgebase system for the laboratory mouse. *Genetics*, 227(1), iyae031. <https://doi.org/10.1093/genetics/iyae031>
- Beckmann, J. S., Estivill, X., & Antonarakis, S. E. (2007). Copy number variants and genetic traits: Closer to the resolution of phenotypic to genotypic variability. *Nature Reviews Genetics*, 8(8), 639–646. <https://doi.org/10.1038/nrg2149>
- Boivin, J., Bunting, L., Collins, J. A., & Nygren, K. G. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: Potential need and demand for infertility medical care. *Human Reproduction*, 22(6), 1506–1512. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem046>
- Bradford, Y. M., Van Slyke, C. E., Ruzicka, L., ... Westerfield, M. (2022). Zebrafish information network, the knowledgebase for Danio rerio research. *Genetics*, 220(4), iyac016. <https://doi.org/10.1093/genetics/iyac016>
- Brown, G. M., Furlong, R. A., Sargent, C. A., ... Affara, N. A. (1998). Characterisation of the coding sequence and fine mapping of the human DFFRY gene and comparative expression analysis and mapping to the Sxrb interval of the mouse Y chromosome of the Dffry gene. *Human Molecular Genetics*, 7(1). <https://doi.org/10.1093/hmg/7.1.97>
- Bursted, B., Zamariolli de Souza, M., Bellucco, F., & Melaragno, M. (2022). Mechanisms of structural chromosomal rearrangement formation. *Molecular Cytogenetics*, 15. <https://doi.org/10.1186/s13039-022-00600-6>
- Campbell, M. J., Lotti, F., Baldi, E., Schlatt, S., Festin, M. P. R., Björndahl, L., Toskin, I., & Barratt, C. L. R. (2021). Distribution of semen examination results 2020 – A follow up of data collated for the WHO semen analysis manual 2010. *Andrology*, 9(3), 817–822. <https://doi.org/10.1111/andr.12983>

- Cannarella, R., Condorelli, R. A., La Vignera, S., & Calogero, A. E. (2021). New perspectives in the genetic diagnosis of male infertility. *Croatian Medical Journal*, *62*(3), 201–203. <https://doi.org/10.3325/cmj.2021.62.201>
- Cardoso, A. R., Oliveira, M., Amorim, A., & Azevedo, L. (2016). Major influence of repetitive elements on disease-associated copy number variants (CNVs). *Human Genomics*, *10*(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s40246-016-0088-9>
- Carson, S. A., & Kallen, A. N. (2021). Diagnosis and Management of Infertility. *JAMA*, *326*(1), 65–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788>
- Chen, L., Zhou, W., Zhang, L., & Zhang, F. (2014). Genome Architecture and Its Roles in Human Copy Number Variation. *Genomics & Informatics*, *12*(4), 136–144. <https://doi.org/10.5808/GI.2014.12.4.136>
- Cioppi, F., Rosta, V., & Krausz, C. (2021). Genetics of Azoospermia. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/ijms22063264>
- Clavijo, R. I., Carrasquillo, R., & Ramasamy, R. (2017). Varicoceles: Prevalence and pathogenesis in adult men. *Fertility and Sterility*, *108*(3), 364–369. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.036>
- Cooper, G. M., & Mefford, H. C. (2011). Detection of Copy Number Variation Using SNP Genotyping. P. H. Schwartz & R. L. Wesselschmidt (Toim), *Human Pluripotent Stem Cells* (Kd 767, lk 243–252). Humana Press. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-201-4\\_18](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-201-4_18)
- Diagnostic evaluation of the infertile male: A committee opinion. (2015). *Fertility and Sterility*, *103*(3), e18–e25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.103>
- Dong, Y., Pan, Y., Wang, R., Zhang, Z., Xi, Q., & Liu, R.-Z. (2015). Copy number variations in spermatogenic failure patients with chromosomal abnormalities and unexplained azoospermia. *Genetics and Molecular Research*, *14*(4), 16041–16049. <https://doi.org/10.4238/2015.December.7.17>
- Dyer, S. C., Austine-Orimoloye, O., Azov, A. G., ... Yates, A. D. (2025). Ensembl 2025. *Nucleic Acids Research*, *53*(D1), D948–D957. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1071>
- Eggers, S., DeBoer, K. D., Van Den Bergen, J., ... O'Bryan, M. K. (2015). Copy number variation associated with meiotic arrest in idiopathic male infertility. *Fertility and Sterility*, *103*(1), 214–219. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.030>
- Elliott, D. J. (2004). The role of potential splicing factors including RBMY, RBMX, hnRNPG-T and STAR proteins in spermatogenesis. *International Journal of Andrology*, *27*(6), 328–334. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2004.00496.x>
- Emery, B. R., & Carrell, D. T. (2006). The effect of epigenetic sperm abnormalities on early embryo-genesis. *Asian Journal of Andrology*, *8*(2), 131–142. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7262.2006.00127.x>
- Fainberg, J., & Kashanian, J. A. (2019). *Recent advances in understanding and managing male infertility* (No. 8:670). F1000Research. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17076.1>
- Female age-related fertility decline. (2014). *Fertility and Sterility*, *101*(3), 633–634. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.032>
- Ferlin, A. (2003). The human Y chromosome's azoospermia factor b (AZFb) region: Sequence, structure, and deletion analysis in infertile men. *Journal of Medical Genetics*, *40*(1), 18–24. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.1.18>

- Ferlin, A., Arredi, B., & Foresta, C. (2006). Genetic causes of male infertility. *Reproductive Toxicology*, 22(2), 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.04.016>
- Ferlin, A., Moro, E., Garolla, A., & Foresta, C. (1999). Human male infertility and Y chromosome deletions: Role of the AZF-candidate genes DAZ, RBM and DFFRY. *Human Reproduction*, 14(7), 1710–1716. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.7.1710>
- Ferlin, A., Raicu, F., Gatta, V., Zuccarello, D., Palka, G., & Foresta, C. (2007). Male infertility: Role of genetic background. *Reproductive BioMedicine Online*, 14(6), 734–745. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60677-3](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60677-3)
- Foster, W. G., Neal, M. S., Han, M.-S., & Dominguez, M. M. (2008). Environmental Contaminants and Human Infertility: Hypothesis or Cause for Concern? *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 11(3–4), 162–176. <https://doi.org/10.1080/10937400701873274>
- Franklin. (i.a). Salvestatud 24. april 2025, <https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>
- Frost, A., & van Campen, J. (2024, juuli 18). *Microarray (array CGH)—Knowledge Hub*. GeNotes. <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/genotes/knowledge-hub/microarray-array-cgh/>
- Gao, Y., Liu, L., Shen, Q., ... Cao, Y. (2022). Loss of function mutation in DNAH7 induces male infertility associated with abnormalities of the sperm flagella and mitochondria in human. *Clinical Genetics*, 102(2), 130–135. <https://doi.org/10.1111/cge.14146>
- Georgiou, I., Syrrou, M., Pardalidis, N., ... Sofikitis, N. (2006). Genetic and epigenetic risks of intracytoplasmic sperm injection method. *Asian Journal of Andrology*, 8(6), 643–673. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7262.2006.00231.x>
- Halder, A., Kumar, P., Jain, M., & Iyer, V. K. (2017). Copy number variations in testicular maturation arrest. *Andrology*, 5(3), 460–472. <https://doi.org/10.1111/andr.12330>
- Haller, M., Au, J., O'Neill, M., & Lamb, D. J. (2018). 16p11.2 transcription factor MAZ is a dosage-sensitive regulator of genitourinary development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(8), E1849–E1858. <https://doi.org/10.1073/pnas.1716092115>
- Hardy, J., Pollock, N., Gingrich, T., ... Yatsenko, A. N. (2022). Genomic testing for copy number and single nucleotide variants in spermatogenic failure. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(9), 2103–2114. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02538-5>
- Hargreave, T. B. (2000). Genetic basis of male fertility. *British Medical Bulletin*, 56(3), 650–671. <https://doi.org/10.1258/0007142001903454>
- Huang, N., Wen, Y., Guo, X., ... Hu, Z. (2015). A Screen for Genomic Disorders of Infertility Identifies MAST2 Duplications Associated with Nonobstructive Azoospermia in Humans. *Biology of Reproduction*, 93(3), 61. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.131185>
- Huang, S., Wu, H., Qi, Y., Wei, L., Lv, X., & He, Y. (2022). Case Report: Balanced Reciprocal Translocation t(17; 22)(p11.2; q11.2) and 10q23.31 Microduplication in an Infertile Male Patient Suffering From Teratozoospermia. *Frontiers in Genetics*, 13, 797813. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.797813>

- Huang, Y., Tian, R., Xu, J., ... Yao, C. (2022). Novel copy number variations within SYCE1 caused meiotic arrest and non-obstructive azoospermia. *BMC Medical Genomics*, *15*, 137. <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01288-8>
- Jewell, T. (2023, juuli 27). *Semen Color Chart: Gray, Green, Brown, Texture Changes, More*. Healthline. <https://www.healthline.com/health/mens-health/semen-color-chart>
- Khatun, A., Rahman, M. S., & Pang, M.-G. (2018). Clinical assessment of the male fertility. *Obstetrics & Gynecology Science*, *61*(2), 179–191. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.2.179>
- Kibena, L. (2017). *Y-kromosoomi mikrodeletsioonide sagedus ja võimalik seos viljakusprobleemidega Eesti meestel* [Tartu Ülikool]. <http://hdl.handle.net/10062/57545>
- Kikas, T., Punab, A. M., Kasak, L., ... Laan, M. (2023). Microdeletions and microduplications linked to severe congenital disorders in infertile men. *Scientific Reports*, *13*(1), 574. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27750-w>
- Koscinski, I., ElInati, E., Fossard, C., ... Viville, S. (2011). DPY19L2 Deletion as a Major Cause of Globozoospermia. *American Journal of Human Genetics*, *88*(3), 344–350. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.01.018>
- Krausz, C., & Riera-Escamilla, A. (2018). Genetics of male infertility. *Nature Reviews Urology*, *15*(6), 369–384. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3>
- Kumar, K. R., Cowley, M. J., & Davis, R. L. (2019). Next-Generation Sequencing and Emerging Technologies. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, *45*(7), 661–673. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688446>
- Kuroda-Kawaguchi, T., Skaletsky, H., Brown, L. G., ... Page, D. C. (2001). The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. *Nature Genetics*, *29*(3), 279–286. <https://doi.org/10.1038/ng757>
- Lahn, B. T. (2000). A human sex-chromosomal gene family expressed in male germ cells and encoding variably charged proteins. *Human Molecular Genetics*, *9*(2), 311–319. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.2.311>
- Lardone, M. C., Parodi, D. A., Valdevenito, R., ... Castro, A. (2007). Quantification of DDX3Y, RBMY1, DAZ and TSPY mRNAs in testes of patients with severe impairment of spermatogenesis. *Molecular Human Reproduction*, *13*(10), 705–712. <https://doi.org/10.1093/molehr/gam057>
- Lee, A. S., Rusch, J., Lima, A. C., Usmani, A., Huang, N., Lepamets, M., Vigh-Conrad, K. A., Worthington, R. E., Mägi, R., Wu, X., Aston, K. I., Atkinson, J. P., Carrell, D. T., Hess, R. A., O'Bryan, M. K., & Conrad, D. F. (2019). Rare mutations in the complement regulatory gene CSMD1 are associated with male and female infertility. *Nature Communications*, *10*, 4626. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12522-w>
- Leisegang, K., Sengupta, P., Agarwal, A., & Henkel, R. (2021). Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia*, *53*(1), e13617. <https://doi.org/10.1111/and.13617>
- Li, W., & Olivier, M. (2013). Current analysis platforms and methods for detecting copy number variation. *Physiological Genomics*, *45*(1), 1–16. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00082.2012>

- Li, Y., Wu, R., Zhu, X., Liu, W., Ye, Y., Lu, Z., & Li, N. (2020). Identification of a novel deletion mutation in DPY19L2 from an infertile patient with globozoospermia: A case report. *Molecular Cytogenetics*, *13*, 24. <https://doi.org/10.1186/s13039-020-00495-1>
- Liu, Y., Shi, D., Zhang, F., Dai, L., & Ma, W. (2022). Analysis of copy number variations of the autosomal genome in 156 patients with azoospermia. *Translational Andrology and Urology*, *11*(5), 675–682. <https://doi.org/10.21037/tau-22-301>
- Lopes, A. M., Aston, K. I., Thompson, E., ... Conrad, D. F. (2013). Human Spermatogenic Failure Purges Deleterious Mutation Load from the Autosomes and Both Sex Chromosomes, including the Gene DMRT1. *PLoS Genetics*, *9*(3), e1003349. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003349>
- Lv, J., Wu, T., Xue, J., ... Zheng, B. (2024). ASB1 engages with ELOB to facilitate SQOR ubiquitination and H2S homeostasis during spermiogenesis. *Redox Biology*, *79*, 103484. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103484>
- Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. A. (2012). National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Medicine*, *9*(12), e1001356. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>
- Mateizel, I., Verheyen, G., Assche, E. V., Tournaye, H., Liebaers, I., & Steirteghem, A. V. (2002). *FISH analysis of chromosome X, Y and 18 abnormalities in testicular sperm from azoospermic patients*. *17*(9), 2249–2257.
- McCarroll, S. A., & Altshuler, D. M. (2007). Copy-number variation and association studies of human disease. *Nature Genetics*, *39*(7), S37–S42. <https://doi.org/10.1038/ng2080>
- Medically Assisted Reproduction (MAR). (i.a). *EFCNI*. Salvestatud 17. veebruar 2025, <https://www.efcni.org/health-topics/pregnancy/medically-assisted-reproduction/>
- Miyamoto, T., Minase, G., Okabe, K., Ueda, H., & Sengoku, K. (2015). Male infertility and its genetic causes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *41*(10), 1501–1505. <https://doi.org/10.1111/jog.12765>
- Mohandas, T. K., Speed, R. M., Passage, M. B., Yen, P. H., Chandley, A. C., & Shapiro, L. J. (1992). Role of the pseudoautosomal region in sex-chromosome pairing during male meiosis: Meiotic studies in a man with a deletion of distal Xp. *American Journal of Human Genetics*, *51*(3), 526.
- Motiei, M., Tavalae, M., Rabiei, F., Hajihosseini, R., & Nasr-Esfahani, M.-H. (2013). Evaluation of HSPA2 in fertile and infertile individuals. *Andrologia*, *45*(1), 66–72. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2012.01315.x>
- Nian, L., Yang, D.-H., Zhang, J., Zhao, H., Zhu, C.-F., Dong, M.-F., & Ai, Y. (2021). Analysis of the Clinical Efficacy of Laparoscopy and Hysteroscopy in the Treatment of Tubal-Factor Infertility. *Frontiers in Medicine*, *8*, 712222. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.712222>
- Nisar, H., Wajid, B., Shahid, S., Anwar, F., Wajid, I., Khatoon, A., Sattar, M. U., & Sadaf, S. (2021). Whole-genome sequencing as a first-tier diagnostic framework for rare genetic diseases. *Experimental Biology and Medicine*, *246*(24), 2610–2617. <https://doi.org/10.1177/15353702211040046>
- O'Flynn O'Brien, K. L., Varghese, A. C., & Agarwal, A. (2010). The genetic causes of male factor infertility: A review. *Fertility and Sterility*, *93*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.045>

- Olayemi, F. O. (2010). Review on some causes of male infertility. *African Journal of Biotechnology*, 9(20), Article 20.
- Ozkan, S., Murk, W., & Arici, A. (2008). Endometriosis and Infertility. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1127(1), 92–100. <https://doi.org/10.1196/annals.1434.007>
- Palermo, G. D., Colombero, L. T., Hariprashad, J. J., Schlegel, P. N., & Rosenwaks, Z. (2002). Chromosome analysis of epididymal and testicular sperm in azoospermic patients undergoing ICSI. *Human Reproduction*, 17(3), 570–575. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.3.570>
- Passet-Wittig, J., & Bujard, M. (2021). Medically assisted reproduction in developed countries: Overview and societal challenges. *Research Handbook on the Sociology of the Family* (1k 417–438). Edward Elgar Publishing. <https://www.elgaronline.com/edcollchap-0a/edcoll/9781788975537/9781788975537.00039.xml>
- Punab, M., Poolamets, O., Paju, P., Vihljajev, V., Põmm, K., Ladva, R., Korrovits, P., & Laan, M. (2017). Causes of male infertility: A 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Human Reproduction*, 32(1), 18–31. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew284>
- Rahman, S., & Pang, M. (2016). Sperm Biology: Towards Understanding Global Issue of Male Infertility. *Austin Andrology*, 1(1: 1003). [https://www.researchgate.net/publication/304656875\\_Sperm\\_Biology\\_Towards\\_Understanding\\_Global\\_Issue\\_of\\_Male\\_Infertility](https://www.researchgate.net/publication/304656875_Sperm_Biology_Towards_Understanding_Global_Issue_of_Male_Infertility)
- Redon, R., Ishikawa, S., Fitch, K. R., ... Hurler, M. E. (2006). Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, 444(7118), 444–454. <https://doi.org/10.1038/nature05329>
- Saare, M., Lend, A. K., Sikut, A., Salumets, A., & Peters, M. (2008). Mehe geneetiline viljatus. *Eesti Arst*, 87(9), 628–634.
- Sack, L. M., Mertens, L., Murphy, E., Hutchinson, L., Giersch, A. B. S., & Mason-Suares, H. (2023). Leveraging Unique Chromosomal Microarray Probes to Accurately Detect Copy Number at the Highly Homologous 15q15.3 Deafness-Infertility Syndrome Locus. *Clinical Chemistry*, 69(6), 583–594. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvad032>
- Samplaski, M. K., Agarwal, A., Sharma, R., & Sabanegh, E. (2010). New generation of diagnostic tests for infertility: Review of specialized semen tests. *International Journal of Urology*, 17(10), 839–847. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2010.02619.x>
- Samplaski, M. K., & Nangia, A. K. (2015). Adverse effects of common medications on male fertility. *Nature Reviews Urology*, 12(7), 401–413. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.145>
- Sanyal, A., Lajoie, B. R., Jain, G., & Dekker, J. (2012). The long-range interaction landscape of gene promoters. *Nature*, 489(7414), 109–113. <https://doi.org/10.1038/nature11279>
- Seabra, C. M., Quental, S., Neto, A. P., ... Lopes, A. M. (2014). A novel Alu-mediated microdeletion at 11p13 removes WT1 in a patient with cryptorchidism and azoospermia. *Reproductive BioMedicine Online*, 29(3), 388–391. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.04.017>
- Shalet, S. M. (2009). Normal testicular function and spermatogenesis. *Pediatric Blood & Cancer*, 53(2), 285–288. <https://doi.org/10.1002/pbc.22000>

- Sishc, B. J., & Davis, A. J. (2017). The Role of the Core Non-Homologous End Joining Factors in Carcinogenesis and Cancer. *Cancers*, 9(7), 81. <https://doi.org/10.3390/cancers9070081>
- Skaletsky, H., Kuroda-Kawaguchi, T., Minx, P. J., ... Page, D. C. (2003). The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature*, 423(6942), 825–837. <https://doi.org/10.1038/nature01722>
- Sun, J., Lin, Y., & Wu, J. (2013). Long Non-Coding RNA Expression Profiling of Mouse Testis during Postnatal Development. *PLoS ONE*, 8(10), e75750. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075750>
- Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., Dyer, S., ... Van Der Poel, S. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility*, 108(3), 393–406. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
- Zhang, F., Gu, W., Hurles, M. E., & Lupski, J. R. (2009). Copy Number Variation in Human Health, Disease, and Evolution. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 10(1), 451–481. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.9.081307.164217>
- Zhang, F., Lu, C., Li, Z., ... Jin, L. (2007). Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: A new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. *Journal of Medical Genetics*, 44(7), 437–444. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.049056>
- Zhang, L., Jiang, F., Qi, R., Fu, W., Wang, Y., & Gui, D. (2021). Pregnancy outcomes in patients with tubal infertility following laparoscopic treatment: A multivariate predictive study. *Annals of Palliative Medicine*, 10(1), 46262–46462. <https://doi.org/10.21037/apm-20-2347>
- Zhang, X., Du, R., Li, S., Zhang, F., Jin, L., & Wang, H. (2014). Evaluation of copy number variation detection for a SNP array platform. *BMC Bioinformatics*, 15(1), 50. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-15-50>
- Tüttelmann, F., Simoni, M., Kliesch, S., Ledig, S., Dworniczak, B., Wieacker, P., & Röpke, A. (2011). Copy Number Variants in Patients with Severe Oligozoospermia and Sertoli-Cell-Only Syndrome. *PLoS ONE*, 6(4), e19426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019426>
- Tyler-Smith, C. (2008). An evolutionary perspective on Y-chromosomal variation and male infertility. *International Journal of Andrology*, 31(4), 376–382. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2008.00889.x>
- Unuane, D., Tournaye, H., Velkeniers, B., & Poppe, K. (2011). Endocrine disorders & female infertility. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25(6), 861–873. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.08.001>
- Vasan, S. S. (2011). Semen analysis and sperm function tests: How much to test? *Indian Journal of Urology: IJU: Journal of the Urological Society of India*, 27(1), 41–48. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.78424>
- Vedi, M., Smith, J. R., Thomas Hayman, G., ... Kwitek, A. E. (2023). 2022 updates to the Rat Genome Database: A Findable, Accessible, Interoperable, and Reusable (FAIR) resource. *GENETICS*, 224(1), iyad042. <https://doi.org/10.1093/genetics/iyad042>
- Viljatusravi tulemusel sünnib aastas kuus protsenti lapsi.* (2024, juuni 25). Tervise Arengu Instituut. <https://www.tai.ee/et/uudised/viljatusravi-tulemusel-sunnib-aastas-kuus-protsenti-lapsi>

- Vogt, P. H. (1998). Human chromosome deletions in Yq11, AZF candidate genes and male infertility: History and update. *Molecular Human Reproduction*, 4(8), 739–744. <https://doi.org/10.1093/molehr/4.8.739>
- Vogt, P. H. (2005). Azoospermia factor (AZF) in Yq11: Towards a molecular understanding of its function for human male fertility and spermatogenesis. *Reproductive BioMedicine Online*, 10(1), 81–93. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60807-3](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60807-3)
- Vogt, P. H., Edelmann, A., Kirsch, S., ... Haidl, G. (1996). Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq1. *Human Molecular Genetics*, 5(7).
- Wang, L., Zou, J., Shen, Z., Song, E., & Yang, J. (2012). Whirlin interacts with espin and modulates its actin-regulatory function: An insight into the mechanism of Usher syndrome type II. *Human Molecular Genetics*, 21(3), 692–710. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr503>
- Wei, X., Sha, Y., Wei, Z., Zhu, X., He, F., Zhang, X., Liu, W., Wang, Y., & Lu, Z. (2021). Bi-allelic mutations in DNAH7 cause asthenozoospermia by impairing the integrality of axoneme structure. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 53(10), 1300–1309. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmab113>
- WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen* (6th ed). (2021). World Health Organization.
- Whole-Genome Sequencing (WGS)*. (i.a). Salvestatud 18. veebruar 2025, <https://www.illumina.com/techniques/sequencing/dna-sequencing/whole-genome-sequencing.html>
- Winchester, L., Yau, C., & Ragoussis, J. (2009). Comparing CNV detection methods for SNP arrays. *Briefings in functional genomics & proteomics*, 8, 353–366. <https://doi.org/10.1093/bfpg/elp017>
- Witherspoon, L., & Flannigan, R. (2021). Male factor infertility. *Canadian Family Physician*, 67(4), 248–254. <https://doi.org/10.46747/cfp.6704248>
- Witzl, K., Zorn, B., & Peterlin, B. (2005). Copy number of DAZ genes in infertile men. *Fertility and Sterility*, 84(5), 1522–1525. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.06.021>
- Wu, Y.-Y., Yang, Y., Xu, Y.-D., & Yu, H.-L. (2015). Targeted disruption of the spermatid-specific gene Spata31 causes male infertility. *Molecular Reproduction and Development*, 82(6), 432–440. <https://doi.org/10.1002/mrd.22491>
- Wyrwoll, M. J., Wabschke, R., Röpke, A., ... Friedrich, C. (2022). Analysis of copy number variation in men with non-obstructive azoospermia. *Andrology*, 10(8), 1593–1604. <https://doi.org/10.1111/andr.13267>
- Xiang, M., Wang, Y., Xu, W., ... Zhu, F. (2021). Pathogenesis of acephalic spermatozoa syndrome caused by splicing mutation and de novo deletion in TSGA10. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 38(10), 2791–2799. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02295-x>
- Xin, X., Xu, P., Wang, N., ... Wang, S. (2023). Copy number variations (CNVs) and karyotyping analysis in males with azoospermia and oligospermia. *BMC Medical Genomics*, 16(1), 213. <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01652-2>
- Yang, T.-L., Chen, X.-D., Guo, Y., ... Deng, H.-W. (2008). Genome-wide Copy-Number-Variation Study Identified a Susceptibility Gene, UGT2B17, for Osteoporosis.

*American Journal of Human Genetics*, 83(6), 663–674.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.10.006>

Yu, Y. E., Zhang, Y., Unni, E., ... Meistrich, M. L. (2000). Abnormal spermatogenesis and reduced fertility in transition nuclear protein 1-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(9), 4683–4688.

# LISAD

## Lisa 1. Duplikatsioonid

Antud tabelis on välja toodud erinevate autorite tuvastatud duplikatsioonide regioonid, nende pikkused ja geenid, mida autorid oma uurimustes välja tõid. Korduvaid regioone iseloomustavad erinevad autorid, erinevad pikkused või nendes paiknevate geenide erinevused. Lisatud on ka geenide kohta käivad inimeste fenotüübid.

Allikas	Regioon	Pikkus (Mb)	Geen(id)	Ensembl andmebaasist pärit kliiniline info
Hardy jt, 2022	1p33	0,042	<i>RAD54L</i>	Seostatud rinnavähi (OMIM#114480, ORPHA:227535) ja mitte-Hodgkini lümfoomiga (OMIM#605027)
N. Huang jt, 2015	1p34.1	0,338	<i>MAST2</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Dong jt, 2015	1p36.21	0,18	-	-
Xin jt, 2023	2p12	0,1	<i>ANKRD11P1</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	2p15	0,16	<i>USP34, XPO1</i>	<i>XPO1</i> seostatud paljude vähivormidega
Xin jt, 2023	2p16.3	1,22	<i>NRXN1, LOC730100, LOC105377627, KNOPIP3, CRYGGP, CCDC12P1, LOC105374597, ZNF863P, LOC124907767, LOC107985766</i>	<i>NRXN1</i> seostatud autismi (G2P00636), 2p16.3 deletsiooni sündroomi (OMIM#614332), Pitt-Hopkins-like 2 sündroomi (G2P00971) ning <i>NRXN1</i> -seoseline raske neuroloogiline arenguhäire-motoorsed stereotüübid-krooniline kõhukinnisus-une-ärkveloleku tsükli häired (ORPHA:600663)
Dong jt, 2015	2p16.3	0,18	<i>ALF</i>	Seostatud paljude vähivormidega
Xin jt, 2023	2p22.2	0,46	<i>STRN, RUN6-577P, HEATR5B, GPATCH11, EIF2AK2, ARL14EPP1,</i>	<i>STRN</i> seostatud paljude vähivormidega. <i>EIF2AK2</i> seostatud düstooniaga (OMIM#619687, ORPHA:256) ja <i>EIF2AK2</i> -seoseline arenguhäire, leukoentsefalopaatia ja

			<i>SULT6B1, RPL31P16, CEBPZOS, CEBPZ, NDUFAF7, PRKD3</i>	neuroloogiline dekompensatsioon (OMIM#618877, G2P02948)
Liu jt, 2022	2p23.3	0,36	<i>ASXL2, DTNB</i>	<i>ASXL2</i> seostatud paljude vähivormidega
Xin jt, 2023	2p23.3	0,22	<i>ITSN2, LOC105374329, NCOA1</i>	<i>NCOA1</i> seostatud paljude vähivormidega
Xin jt, 2023	2p24.1	0,3	<i>LOC107985792, LOC107985858, LOC102723389</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	2p24.3	0,78	-	-
Liu jt, 2022	2p24.3	0,78	-	-
Xin jt, 2023	2p24.3	0,8	<i>NACAP9, LOC105373438, LOC124907736, LOC107985854, LINC00276, RNU6-1288P</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Xin jt, 2023	2p24.3	0,82	<i>LOC105373485, NACAP9, LOC105373438, LOC124907736, LOC107985854, LINC00276, RUN6-1288P</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Xin jt, 2023	2p24.3	0,76	<i>NACAP9, LOC105373438, LOC124907736, LOC107985854, LINC00276, RNU6-1288P</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Xin jt, 2023	2p24.3	0,82	<i>LOC105373485, NACAP9, LOC105373438, LOC124907736, LOC107985854, LINC00276, RUN6-1288P</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Xin jt, 2023	2p24.3	0,68	<i>LOC105373438, LOC107985854, LINC00276, RUN6-1288P</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad

Xin jt, 2023	2q12.2-q12.3	1,24	<i>LINC01789, LINC01885, LINC01886, LOC124905955, LOC105373539, GACAT1, RGP4-ASI, RGP4, LOC124906057, RPL22P8, SRSF3P5, SLC5A7, LINC01593, ACTP1, LINC01594, SETD6P1, SULT1C3, WASF1P1, SULT1C2, SULT1C2P2, SULT1C2P1, GMCL1P2, SULT1C4</i>	<i>SLC5A7</i> seostatud presünaptiliste kaasasündinud müasteeniliste sündroomidega (ORPHA:98914, OMIM#617143, G2P01876) ja distaalse päriliku motoorse neuropaatia tüüp 7 (ORPHA:139589, OMIM#158580)
Liu jt, 2022	2q12.3	0,24	<i>RANBP2, LIMS1</i>	<i>RANBP2</i> seostatud paljude vähivormidega
Xin jt, 2023	2q12.3	0,46	<i>LIMS1, LIMS1-ASI, LOC107985802, RPL10P5, RANBP2, CCDC138, RPL39P16, EDAR</i>	<i>RANBP2</i> seostatud paljude vähivormidega. <i>EDAR</i> seostatud nii dominantse kui ka retsessiivse autosoomse hüpoohdrootilise ektodermaalse düsplaasiaga (ORPHA:1810, ORPHA:248, OMIM#129490, OMIM#224900)
Xin jt, 2023	2q13	0,12	<i>ACOXL, RPL5P9</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	2q14.1	0,42	-	-
Xin jt, 2023	2q14.2	0,4	<i>EPB41L5, LOC105373582, MTATP6P26, MTCO3P43, MTND3P10, MTND4P26, MTND5P28, TMEM185B, LOC105373583, RALB, LOC105373584, LOC105373989, INHBB, LINC01101</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Xin jt, 2023	2q14.3	0,36	-	-
Xin jt, 2023	2q14.3-q21.1	0,78	<i>LOC105373612, LOC124906164, LOC105373613, PPIAP65,</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad

			<i>LOC105373614, LOC124907889, LOC107985945, LINC02572, LOC105373616, PLAC9P1, LINC01856, RPL22P7, RAB6C-AS1, RAB6C, LOC100422513, LOC646674, ARHGAP42P2, FAR2P1, KLF2P1, CYP4F27P</i>	
Xin jt, 2023	2q21.1-q21.2	0,38	<i>ANKRD30BL, RUN6-1132P, LOC107985804, RNA5-8SP5, LOC110467533, MIR663B, CDC27P1, LOC105373622, RNA28SP, ZNF285CP, LOC124907892, FAM201B, RNU6-175P, LOC124905948, GPR49, MIR9986, YBX1P7</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	2q22.2	0,6	-	-
Xin jt, 2023	2q32.1	0,4	<i>LOC105373791, COL3A1, MIR1245A, MIR1245B, MIR3606, COL5A2, MIR3129</i>	<i>COL3A1</i> seostatud paljude vähivormidega. <i>COL5A2</i> seostatud Ehlers-Danlosi sündroomiga, klassikaline alatüüp 2 (OMIM#130010, ORPHA:287)
Xin jt, 2023	2q32.3	0,66	<i>LINC01821, LOC105373816, LOC100419812, LOC124906142, LOC105376755, LINC01790</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Xin jt, 2023	2q32.3	0,52	<i>SLC39A10, RNU6-915P, DNAH7, LOC107985972, E2F3P2, LOC100420572, STK17B</i>	<i>DNAH7</i> seostatud primaarse tsiliaarse düskineesia-50-ga (OMIM#620356)
Xin jt, 2023	2q32.3	0,46	<i>SEC61GP1</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad

Xin jt, 2023	2q34	0,62	<i>CPS1, CPS1-IT1, LOC107985978, LOC100420775</i>	<i>CPS1</i> seostatud karbamooülfosfaadi süntetaasi I puudulikkusega (ORPHA:147, OMIM#237300)
Xin jt, 2023	2q35	0,36	<i>IGFBP-AS1, RPL31P14, RNA5SP120, FABP5P14, LOC124907978, LOC124907979, TNPI, LOC124906118, LOC105373876, LINC01921, LOC105373874, LOC105373873</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Dong jt, 2015	2q36.1	0,82	-	-
Xin jt, 2023	2q36.2	0,12	<i>LOC105373914, LOC107985992</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	2q37.3	0,34	<i>IQCA1, ACKR3</i>	<i>ACKR3</i> seostatud paljude vähivormidega
Xin jt, 2023	2q37.3	0,5	<i>ESPNL, KLHL30, ERFE, ILKAP, LINC02610, TARDBPP3, HES6, PER2, LOC112268433, TRAF3IP1, RUN6-234P, LOC124908002, ASB1, LOC107986003, LOC100419686, LINC01107, LOC124906130</i>	<i>PER2</i> seostatud perekondliku kaugelearenenud unefaasi sündroomiga (ORPHA:164736). <i>TRAF3IP1</i> seostatud Senior-Lokeni sündroomiga (ORPHA:3156, OMIM#616629) ja Majewski sündroomiga (ORPHA:93269)
Xin jt, 2023	2q37.3	0,54	<i>GPR35, LOC124908016, LOC100420500, AQP12B, LOC285191, AQP12A, KIF1A, AGXT, MAB21L4, CROCC2, LOC112268440, UICLM, SNED1, LOC107985787, SNED1-AS1, MTERF4</i>	<i>GPR35</i> seostatud primaarse skleroseeriva kolangiidiga (ORPHA:171). <i>KIF1A</i> seostatud autosoomse spastilise parapleegiaga tüüp 30 (OMIM#610357, ORPHA:101010), NESCAVi sündroomiga (OMIM#614255), autosoomselt domineeriva mittesündroomse intellektipuudege (ORPHA:178469), päriliku sensoorse ja autonoomse neuropaatiaga tüüp 2 (ORPHA:970) ja PEHO sündroomiga (ORPHA:2836). <i>AGXT</i> seostatud tüüp 1 primaarse hüperoksaluuriaga (ORPHA:93598, OMIM#259900)

Xin jt, 2023	2q37.3	0,38	<i>ILKAP, LINC02610, TARDBPP3, HES6, PER2, LOC112268433, TRAF3IP1, RUN6-234P, LOC124908002, ASB1, LOC107986003, LOC100419686, LINC01107, LOC124906130</i>	<i>PER2</i> seostatud perekondliku kauglearenenud unefaasi sündroomiga (ORPHA:164736). <i>TRAF3IP1</i> seostatud Senior-Lokeni sündroomiga (ORPHA:3156, OMIM#616629) ja Majewski sündroomiga (ORPHA:93269)
Dong jt, 2015	3p14.1	0,56	-	-
Liu jt, 2022	3p24.2	0,22	<i>RARB</i>	<i>RARB</i> seostatud Matthew-Woodi sündroomiga (ORPHA:2470) ja mikroftalmiaga, sündroom 12 (OMIM#615524, G2P00851, G2P02843)
Liu jt, 2022	3p26.3	0,64	<i>LINC01266, CNTN6</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Kikas jt, 2023	3p26.3	1,1	<i>CNTN4</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	3q25.32	0,54	<i>MFSD1, GFMI, RARRES1, LXN, RSRC1, LOC100996447, MLF1</i>	<i>GFMI</i> seostatud kombineeritud tüüpi 1 oksüdatiivse fosforüleerimise defektist tingitud hepatoentsefalopaatiaga (ORPHA:137681, OMIM#609060). <i>RSRC1</i> seostatud autosoomse retsessiivse intellektuaalse arenguhäirega (ORPHA:88616, OMIM#618402). <i>MLF1</i> seostatud paljude vähivormidega
Liu jt, 2022	3q26.31-q26.32	0,34	-	-
Liu jt, 2022	3q29	0,32	<i>DLG1-AS1, BDHI, MIR4797, DLG1</i>	<i>DLG1</i> seostatud huule- ja suulaelõhega (ORPHA:199306)
Tüttelmann jt, 2011	4p16.1	0,0257	<i>SH3TC1</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Tüttelmann jt, 2011	4q13.2	0,0966	<i>UGT2B17</i>	<i>UGT2B17</i> seostatud osteoporoosiga (OMIM#612560)
Dong jt, 2015	4q13.2	0,26	-	-
Liu jt, 2022	5p12p11	0,42	-	-

Liu jt, 2022	5p13.3	0,16	<i>PDZD2, GOLPH3</i>	<i>GOLPH3</i> seostatud paljude vähivormidega
Liu jt, 2022	5p15.32p 15.31	0,78	<i>UBE2QL1, MED10, LINC02145</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	5q13.2	0,18	<i>FOXD1, BTF3, LINC01386</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	5q15	0,16	<i>SLF1, MCTP1</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	5q34	0,72	-	-
Hardy jt, 2022	6p21.31	0,03	<i>HMGAI</i>	<i>HMGAI</i> seostatud paljude vähivormidega
Tüttelmann jt, 2011	6p21.31	0,0411	<i>ANKSIA</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Hardy jt, 2022	7p15.3- p15.2	1,4	<i>C7orf31</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Kikas jt, 2023	7p22.2	1,6	<i>AMZI, GNAI2, CARD11, SDK1</i>	<i>CARD11</i> seostatud paljude vähivormidega
Hardy jt, 2022	7q11.23	0,073	<i>POR</i>	<i>POR</i> seostatud Antley-Bixleri sündroomiga koos genitaalomaaliatega ja steroidogeneesi häiretega (OMIM#201750, OMIM#207410, ORPHA:63269) ja tsütokroom P450 oksüdüoreduktaasi puudulikkusest tingitud kaasasündinud neerupealiste hüperplaasiaga (ORPHA:95699) ja häiritud steroidogeneesiga (OMIM#613571)
Tüttelmann jt, 2011	7q34	0,0256	<i>MGAM</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Hardy jt, 2022	8p12	0,05	<i>KCNUI</i>	<i>KCNUI</i> seostatud spermatogeneesi häirega 79 (OMIM#620196)
Dong jt, 2015	8p12	0,54	<i>NRG1</i>	<i>NRG1</i> seostatud paljude vähivormidega
Dong jt, 2015	8p22	0,32	-	-
Hardy jt, 2022	8p23.1	0,58	<i>SPAG11A</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad

Tüttelmann jt, 2011	8q24.3	0,0314	<i>PLEC, MIR661</i>	<i>PLEC</i> seostatud cutis congenita aplaasiaga (ORPHA:1114), lihasdüstroofiaga (OMIM#613723) ja tüüp 5 bulloosse epidermolüüsiga (OMIM#131950)
Halder jt, 2017	9p12	-	<i>SPATA31A2-A5</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Dong jt, 2015	9p21.1	0,44	-	-
Hardy jt, 2022	9q34.3	0,008	<i>NSMF</i>	<i>NSMF</i> seostatud hüpogonadotroopse hüpogonadismiga 9 (OMIM#614838, ORPHA:432)
Dong jt, 2015	10p11.1	0,68	-	-
Liu jt, 2022	10p11.21	0,3	<i>CCNY, MIR4683, GJD4, FZD8</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	10p12.1	0,76	<i>ARMC4, MKX, MIR8086, MKX-AS1, MPP7</i>	<i>ARMC4</i> seostatud primaarse tsiliaarse düskineesiaga (ORPHA:244, OMIM#615451)
Liu jt, 2022	10p12.33	0,1	<i>PTPLA</i>	<i>PTPLA</i> seostatud kaasasündinud müopaatiaga (OMIM#619967, ORPHA:2020)
Liu jt, 2022	10p14p13	0,36	<i>MIR548AK, UPF2, NUDT5, DHTKDI, SEC61A2, CDC123</i>	<i>DHTKDI</i> seostatud 2-aminoadipiin 2-oksoadipiinhappeuriaga (ORPHA:79154, OMIM#204750) ja tüüp 2 Charcot-Marie-Toothi haigusega (ORPHA:329258, OMIM#615025)
Liu jt, 2022	10q11.22	0,74	<i>ANTXRL, SYT15, GPRIN2, FAM25BP, FAM35DP, LOC102724593, NPY4R, HNRNPA1P33, LINC00842, ANXA8L1, ANTXRLP1</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Kikas jt, 2023	10q11.22	1,4	<i>ANTXRL, PTPN20, ANXA8L1, GDF10, GDF2, GPRIN2, NPY4R, RBP3, SYT15, ZNF488</i>	<i>GDF2</i> seostatud päriliku hemorraagilise teleangiektaasiaga (ORPHA:774, OMIM#615506). <i>RBP3</i> seostatud

				pigmentretiniidiga (OMIM#268000, ORPHA:791, OMIM#615233)
Dong jt, 2015	10q11.22	0,72	-	-
Liu jt, 2022	10q11.22 -q11.23	4,64	<i>ANTXRL, GDF10, BMS1P5, LRRC18, OGDHL, SYT15, GPRIN2, AGAP9, ZNF488, FRMPD2, C10orf128, C10orf71, DRGX, SLC18A3, MSMB, TIMM23, HNRNPA1P33, ANXA8, LOC107001062, LOC105378292, RBP3, FAM25C, FAM170B, PGBD3, PARG, LINC00842, MAPK8, ARHGAP22, WDFY4, FAM170B-S1, ERCC6, AGAP7P, ANXA8LI, ANTXRLP1, CTSLP2, PTPN20, CHAT, GDF2, VSTM4, C10orf53</i>	<i>OGDHL</i> seostatud Yoon-Belleni nueroloogilise arengu sündroomiga (OMIM619701). <i>SLC18A3</i> seostatud tüüp 1 Pena-Shokeir sündroomiga (ORPHA:994) ja müasteeniaga (OMIM#617239, ORPHA:98914). <i>MSMB</i> seostatud perekondliku eesnäärme vähiga (ORPHA:1331, OMIM#611928). <i>RBP3</i> seostatud pigmentretiniidiga (OMIM#268000, ORPHA:791, OMIM#615233). <i>ERCC6</i> seostatud COFS sündroomiga (OMIM#214150, ORPHA:1466), Cockayne sündroomiga (OMIM#133540), De Sanctis-Cacchione sündroomiga (OMIM#278800), kopsuvähiga (OMIM#211980), vanusest sõltuva maakuli degeneratsiooniga (OMIM#613761), enneaegse munasarjade puudulikkusega 11 (OMIM#616946) ja UV-kiirguse tundlikkuse sündroomiga (ORPHA:178338, OMIM#600630). <i>CHAT</i> seostatud presünaptilise müasteeniaga (OMIM#254210, ORPHA:98914). <i>GDF2</i> seostatud päriliku hemorraagilise teleangiiektaasiaga (ORPHA:774, OMIM#615506)
S. Huang jt, 2022	10q23.31	0,224	<i>FLJ37201, KIF20B, LINC00865, PANK1</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	10q26.3	0,18	<i>SPRNP1, FRG2B, SCART1, SYCE1, CYP2E1</i>	<i>SYCE1</i> seostatud meeste viljatusega (ORPHA:399805), enneaegse munasarjade puudulikkusega 12 (OMIM#616947) ja spermatogeneesi häirega 15 (OMIM#616950)

Hardy jt, 2022	10q26.3	0,08	<i>SYCE1</i>	<i>SYCE1</i> seostatud meeste viljatusega (ORPHA:399805), enneaegse munasarjade puudulikkusega 12 (OMIM#616947) ja spermatogeneesi häirega 15 (OMIM#616950)
Hardy jt, 2022	10q26.3	0,15	<i>SYCE1</i>	<i>SYCE1</i> seostatud meeste viljatusega (ORPHA:399805), enneaegse munasarjade puudulikkusega 12 (OMIM#616947) ja spermatogeneesi häirega 15 (OMIM#616950)
Dong jt, 2015	11p11.12	0,58	<i>EDDM3A, EDDM3B</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	11p14.3	0,44	<i>CCDC179, SVIP</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	11p15.1	0,24	<i>PLEKHA7</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	11p15.4	0,42	<i>MIR4687, PGAP2, RRM1, RHOG, NUP98, STIM1</i>	<i>PGAP2</i> seostatud hüpofosfataasia-intellektuaalse puude sündroomiga (OMIM#614207, ORPHA:247262). <i>RRM1</i> seostatud progresseeruva välise oftalmopleegiaga koos mitokondriaalse DNA deletsiooniga (OMIM#620647). <i>NUP98</i> seostatud paljude vähivormidega. <i>STIM1</i> seostatud immuunpuudulikkusega (ORPHA:317430, OMIM#612783), tubulaarse agregaat-müopaatiaga (OMIM#160565, ORPHA:2593) ja Stormorkeni sündroomiga (ORPHA:3204, OMIM#185070)
Liu jt, 2022	11q22.3	0,76	<i>AASDHPPT, MSANTD4, KBTBD3, LOC101928535, GUCY1A2</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	11q22.3	0,76	<i>AASDHPPT, MSANTD4, KBTBD3, LOC101928535, GUCY1A2</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	11q22.3	0,36	<i>GUCY1A2</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	11q24.3	0,12	-	-

Tüttelmann jt, 2011	12p13.31	0,0819	-	-
Tüttelmann jt, 2011	12q13.3	0,0294	<i>LRP1, MIR1228</i>	<i>LRP1</i> seostatud nahahaigustega (OMIM#604093, ORPHA:2340, ORPHA:79100) ja puusa arenguhäirega (OMIM#620690)
Dong jt, 2015	13q11	0,2	-	-
Hardy jt, 2022	13q12.11	0,67	<i>TUBA3C</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Kikas jt, 2023	14q11.2	1,1	<i>POTEG, POTEM, OR11, OR4</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Tüttelmann jt, 2011	14q11.2	0,222	<i>OR4Q3, OR4M1, OR4N2, OR4K2, OR4K5, OR4K1</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Dong jt, 2015	14q11.2	0,96	<i>HLA-DRB1, HLA-DQA1</i>	<i>HLA-DRB1</i> seostatud skleroosiga (ORPHA:802, ORPHA:220393, ORPHA:220402, ORPHA:220407, OMIM#126200, ORPHA:477738), pulmonaalse alveolaarse proteinoosiga (ORPHA:747), bulloosse pemfigoidiga (ORPHA:703), follikulaarse lümfoomiga (ORPHA:545), oimuarteripõletikuga (ORPHA:397, ORPHA:85414), sarkoidoosiga (OMIM#181000, ORPHA:797), narkolepsiaga (ORPHA:2073, ORPHA:83465), tsöliaakiaga (ORPHA:555), 1. tüüpi diabeediga (ORPHA:243377) ja süsteemse erütematoosse luupusega (ORPHA:536). <i>HLA-DQA1</i> seostatud tsöliaakiaga (OMIM#212750, ORPHA:555), 1. tüüpi diabeediga (ORPHA:243377), müasteeniaga (ORPHA:391490) ja akalaasiaga (ORPHA:930)
Kikas jt, 2023	14q32.33	1,2	<i>IGH</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Tüttelmann jt, 2011	14q32.33	0,0279	-	-

Dong jt, 2015	15q11.1-q11.2	2,2	<i>POTEB, GOLGA8C</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Kikas jt, 2023	15q11.2	1,9	<i>OR4, GOLGA6L6, LINC02203, POTEB</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Sack jt, 2023	15q15.3	0,1034	<i>CATSPER2, STRC</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997). <i>STRC</i> seostatud kurtusega (OMIM#603720), kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)
Sack jt, 2023	15q15.3	0,1284	<i>CATSPER2, STRC</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997). <i>STRC</i> seostatud kurtusega (OMIM#603720), kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)
Haller jt, 2018	16p11.2	-	<i>MAZ</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Tüttelmann jt, 2011	16q22.1	0,0251	<i>PRMT7, SMPD3</i>	<i>PRMT7</i> seostatud lühikese kasvu- brahhüdaktüüliaravumise-arenguhäire sündroomiga (OMIM#617157, ORPHA:464288)
Dong jt, 2015	17p12	0,44	<i>COX10, MAK, DNALI</i>	<i>COX10</i> seostatud mitokondriaalse kompleksi IV puudulikkusega (OMIM#619046, ORPHA:254905). <i>MAK</i> seostatud pigmentretiniidiga (ORPHA:791, OMIM#614181). <i>DNALI</i> seostatud primaarse tsiliaarse düskineesiaga (OMIM#614017, ORPHA:244)
Tüttelmann jt, 2011	17q21.31	0,0454	<i>KIAA1267</i>	<i>KIAA1267</i> seostatud Koolen-De Vries sündroomiga (OMIM#610443)

Tüttelmann jt, 2011	18q23	0,033	<i>KCNG2, PQLCI</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Hardy jt, 2022	19p13.3	0,046	<i>BSG</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Hardy jt, 2022	19p13.3	0,045	<i>STK11</i>	<i>STK11</i> seostatud paljude vähivormidega
Hardy jt, 2022	19p13.3	0,041	<i>TPGS1</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Dong jt, 2015	21q22.3	0,54	<i>DNMT3L</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Hardy jt, 2022	22q13.33	0,016	<i>SBF1</i>	<i>SBF1</i> seostatud tüüp 4B3 Charcot-Marie-Toothi haigusega (ORPHA:363981, OMIM#615284)
Hardy jt, 2022	22q13.33	0,012	<i>SBF1</i>	<i>SBF1</i> seostatud tüüp 4B3 Charcot-Marie-Toothi haigusega (ORPHA:363981, OMIM#615284)

## Lisa 2. Deletsioonid

Antud tabelis on välja toodud erinevate autorite tuvastatud deletsioonide regioonid, nende pikkused ja geenid, mida autorid oma uurimustes välja tõid. Korduvaid regioone iseloomustavad erinevad autorid, erinevad pikkused või nendes paiknevate geenide erinevused. Lisatud on ka geenide kohta käivad inimeste fenotüübid.

Allikas	Regioon	Pikkus (Mb)	Geen(id)	Ensembl andmebaasist pärit kliiniline info
Dong jt, 2015	1p33	0,1	-	-
Kikas jt, 2023	1q21.1	2,4	<i>PIAS3, ANKRD34A, PRKAB2, BCL9, RBM8A, GJA8</i>	<i>BCL9</i> seostatud paljude vähivormidega. <i>RBM8A</i> seostatud trombotsütopeeniaga ja puuduvate kodarluudega (ORPHA:3320, OMIM#274000). <i>GJA8</i> seostatud kromosoomi 1q21.1 deletsiooni sündroomiga (OMIM#612474), katarakti erinevate vormidega (OMIM#116200) ja sklerodermiaga (ORPHA:91490)
Tüttelmann jt, 2011	2p11.2	0,267	-	-
Liu jt, 2022	2p16.3	0,12	<i>NRXN1</i>	<i>NRXN1</i> seostatud autismiga (G2P00636), 2p16.3 deletsiooni sündroomiga (OMIM#614332), Pitt-Hopkins-like 2 sündroomiga (G2P00971) ning <i>NRXN1</i> -seoseline raske neuroloogilise arenguhäire-motoorsed stereotüübid-krooniline kõhukinnisus-une-ärkveloleku tsükli häiretega (ORPHA:600663)
Liu jt, 2022	2p16.3-p16.2	0,18	<i>MIR4431</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Xiang jt, 2021	2q11.2	0,98	<i>TSGA10, C2orf15, LIPT1, MITD1, MRPL30, LYG2, LYG1, TXNDC9, EIF5B, REV1, AFF3</i>	<i>TSGA10</i> seostatud spermatogeneesi häirega 26 (OMIM#617961). <i>LIPT1</i> seostatud Leigh sündroomiga (G2P02224) ja lipoüültransferaas 1 puudulikkusega (OMIM#616299, ORPHA:401862). <i>AFF3</i> seostatud paljude vähivormidega

Dong jt, 2015	2q13	0,14	<i>NPHP1</i>	<i>NPHP1</i> seostatud Bardet-Biedli sündroomiga (ORPHA:110), Jouberti sündroomiga (OMIM#609583, ORPHA:220497), nefronoftiisiga (ORPHA:93592, OMIM#256100) ja Senior-Lokeni sündroomiga (ORPHA:3156, OMIM#266900)
Dong jt, 2015	2q21.1	0,68	-	-
N. Huang jt, 2015	2q21.2	0,294	<i>TUBA3E</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	2q24.2	0,1	<i>RBMS1</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Hardy jt, 2022	2q36.2	0,011	<i>SERPINE2</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Tüttelmann jt, 2011	3p11.1	0,022	<i>EPHA3</i>	<i>EPHA3</i> seostatud paljude vähivormidega
N. Huang jt, 2015	3p25.1	0,026	<i>WNT7A</i>	<i>WNT7A</i> seostatud Fuhrmanni sündroomiga (OMIM#228930, ORPHA:2854) ja Schinzel Phocomelia sündroomiga (OMIM#276820, G2P00391)
Liu jt, 2022	3q11.2	0,28	<i>LINC00879</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	3q26.1	0,76	<i>BCHE, LINC01322</i>	<i>BCHE</i> seostatud butüüülkoliinesteraasi puudulikkusega (OMIM#617936, ORPHA:132)
Tüttelmann jt, 2011	4q13.2	0,0966	<i>UGT2B17</i>	<i>UGT2B17</i> seostatud osteoporoosiga (OMIM#612560)
Liu jt, 2022	5p14.1	0,28	-	-
Liu jt, 2022	5p15.31	0,24	-	-
Dong jt, 2015	5q11.1	0,08	-	-
Liu jt, 2022	5q23.1	0,18	<i>LINC00992</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Liu jt, 2022	5q23.1	0,22	<i>LOC102467224</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad

Dong jt, 2015	5q23.1	0,28	-	-
Dong jt, 2015	5q35.3	0,04	-	-
Dong jt, 2015	6q22.31	0,1	-	-
Dong jt, 2015	7p21.3	0,24	-	-
Hardy jt, 2022	7p22.1	0,23	<i>PAPOLB</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Dong jt, 2015	7q31.1	0,18	-	-
Tüttelmann jt, 2011	7q34	0,0256	<i>MGAM</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Lee jt, 2019	8p23	-	<i>CSMD1</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Lee jt, 2019	8p23	-	<i>CSMD1</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Lee jt, 2019	8p23	-	<i>CSMD1</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Hardy jt, 2022	8p23.1	0,024	<i>PRSS55</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Hardy jt, 2022	8p23.1	0,55	<i>SPAG11A</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Hardy jt, 2022	8p23.1	0,86	<i>SPAG11A</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Tüttelmann jt, 2011	8q24.3	0,0314	<i>PLEC, MIR661</i>	<i>PLEC</i> seostatud cutis congenita aplaasiaga (ORPHA:1114), lihasdüstroofiaga (OMIM#613723) ja tüüp 5 bulloosse epidermolüüsiga (OMIM#131950)
Lopes jt, 2013	9p24.3	2	<i>DMRT1</i>	<i>DMRT1</i> seostatud 46, XY gonadaalse düsgeneesiga (ORPHA:242)
N. Huang jt, 2015	9p24.3	0,055	<i>DMRT1</i>	<i>DMRT1</i> seostatud 46, XY gonadaalse düsgeneesiga (ORPHA:242)
Dong jt, 2015	10q21.1	0,2	-	-
Tüttelmann jt, 2011	10q23.1	0,0331	<i>NRG3</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad

Tüttelmann jt, 2011	10q23.33	0,0392	<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19</i> seostatud halva ainevahetusega (OMIM#609535)
Hardy jt, 2022	10q26.3	0,034	<i>CFAP46</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
N. Huang jt, 2015	10q26.3	0,143	<i>SYCE1</i>	<i>SYCE1</i> seostatud meeste viljatusega (ORPHA:399805), enneaegse munasarjade puudulikkusega 12 (OMIM#616947) ja spermatogeneesi häirega 15 (OMIM#616950)
Y. Huang jt, 2022	10q26.3	0,04	<i>SYCE1</i>	<i>SYCE1</i> seostatud meeste viljatusega (ORPHA:399805), enneaegse munasarjade puudulikkusega 12 (OMIM#616947) ja spermatogeneesi häirega 15 (OMIM#616950)
Y. Huang jt, 2022	10q26.3	0,32	<i>SYCE1</i>	<i>SYCE1</i> seostatud meeste viljatusega (ORPHA:399805), enneaegse munasarjade puudulikkusega 12 (OMIM#616947) ja spermatogeneesi häirega 15 (OMIM#616950)
Wyrwoll jt, 2022	10q26.3	0,097	<i>SYCE1, CYP2E1, SCART1</i>	<i>SYCE1</i> seostatud meeste viljatusega (ORPHA:399805), enneaegse munasarjade puudulikkusega 12 (OMIM#616947) ja spermatogeneesi häirega 15 (OMIM#616950)
Wyrwoll jt, 2022	10q26.3	0,127	<i>SYCE1, CYP2E1, SCART1</i>	<i>SYCE1</i> seostatud meeste viljatusega (ORPHA:399805), enneaegse munasarjade puudulikkusega 12 (OMIM#616947) ja spermatogeneesi häirega 15 (OMIM#616950)
Wyrwoll jt, 2022	10q26.3	0,137	<i>SYCE1, CYP2E1, SCART1</i>	<i>SYCE1</i> seostatud meeste viljatusega (ORPHA:399805), enneaegse munasarjade puudulikkusega 12 (OMIM#616947) ja spermatogeneesi häirega 15 (OMIM#616950)
Wyrwoll jt, 2022	10q26.3	0,126	<i>SYCE1, CYP2E1, SCART1</i>	<i>SYCE1</i> seostatud meeste viljatusega (ORPHA:399805), enneaegse munasarjade puudulikkusega 12 (OMIM#616947) ja spermatogeneesi häirega 15 (OMIM#616950)

Wyrwoll jt, 2022	10q26.3	0,126	<i>SYCE1, CYP2E1, SCART1</i>	<i>SYCE1</i> seostatud meeste viljatusega (ORPHA:399805), enneaegse munasarjade puudulikkusega 12 (OMIM#616947) ja spermatogeneesi häirega 15 (OMIM#616950)
Dong jt, 2015	11p11.12	0,74	-	-
Seabra jt, 2014	11p13	1	<i>WT1, EIF3M, CCDC73, PRRG4, QSER1, DEPDC7, TCP11L1, CSTF3, HIPK3</i>	<i>WT1</i> seostatud paljude vähivormidega, täieliku ja osalise 46, XY gonadaalse düsgeneesiga (ORPHA:251510, ORPHA:242), Denys-Drash sündroomiga (OMIM#194080) ja Frasieri sündroomiga (OMIM#136680, ORPHA:347)
Liu jt, 2022	11q22.1	0,2	-	-
Tüttelmann jt, 2011	12p11.21	0,0911	<i>DDX11, OVOS2</i>	<i>DDX11</i> seostatud Warsaw breakage sündroomiga (OMIM#613398, ORPHA:280558)
Tüttelmann jt, 2011	12p13.31	0,0819	-	-
Dong jt, 2015	12q12	0,16	<i>RID2, ADAMTS20, TWF1</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Dong jt, 2015	12q14.1	0,26	-	-
Y. Li jt, 2020	12q14.2	0,18	<i>DPY19L2</i>	<i>DPY19L2</i> seostatud meeste viljatusega (ORPHA:171709) ja spermatogeneesi häirega 9 (OMIM#613958)
Koscinski jt, 2011	12q14.2-q15	0,2	<i>DPY19L2</i>	<i>DPY19L2</i> seostatud meeste viljatusega (ORPHA:171709) ja spermatogeneesi häirega 9 (OMIM#613958)
Koscinski jt, 2011	12q14.2-q15	0,2	<i>DPY19L2</i>	<i>DPY19L2</i> seostatud meeste viljatusega (ORPHA:171709) ja spermatogeneesi häirega 9 (OMIM#613958)
Tüttelmann jt, 2011	12q23.1	0,0276	<i>ANKS1B</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Dong jt, 2015	13q11	0,12	-	-

Tüttelmann jt, 2011	14q11.2	0,222	<i>OR4Q3, OR4M1, OR4N2, OR4K2, OR4K5, OR4K1</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Wyrwoll jt, 2022	14q24.3	0,02	<i>MLH3, EIF2B2</i>	<i>MLH3</i> seostatud kolorektaalvähiga (OMIM#114500, OMIM#614385), endomeetriumi vähiga (OMIM#608089) ja Lynch'i sündroomiga (ORPHA:144). <i>EIF2B2</i> seostatud CACH sündroomiga (ORPHA:157713), leukoentsefalopaatiaga (OMIM#620312) ja ovarioleukodüstroofiaga (ORPHA:99853)
Dong jt, 2015	14q24.3	0,2	-	-
Tüttelmann jt, 2011	14q32.33	0,0279	-	-
Kikas jt, 2023	15q11.2	2,4	<i>OR4, GOLGA6L6, LINC02203, POTE8</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Sack jt, 2023	15q15.3	0,0929	<i>CATSPER2</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)
Sack jt, 2023	15q15.3	0,0792	<i>CATSPER2</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)
Sack jt, 2023	15q15.3	0,0945	<i>CATSPER2, STRC</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997). <i>STRC</i> seostatud kurtusega (OMIM#603720), kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)
Sack jt, 2023	15q15.3	0,0833	<i>CATSPER2, STRC</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997). <i>STRC</i> seostatud kurtusega (OMIM#603720), kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)

Sack jt, 2023	15q15.3	0,0996	<i>CATSPER2</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)
Sack jt, 2023	15q15.3	0,117	<i>CATSPER2, STRC</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997). <i>STRC</i> seostatud kurtusega (OMIM#603720), kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)
Sack jt, 2023	15q15.3	0,0925	<i>CATSPER2</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)
Sack jt, 2023	15q15.3	0,1335	<i>CATSPER2, STRC</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997). <i>STRC</i> seostatud kurtusega (OMIM#603720), kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)
Sack jt, 2023	15q15.3	0,1445	<i>CATSPER2, STRC</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997). <i>STRC</i> seostatud kurtusega (OMIM#603720), kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)
Sack jt, 2023	15q15.3	0,0967	<i>CATSPER2, STRC</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997). <i>STRC</i> seostatud kurtusega (OMIM#603720), kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)
Sack jt, 2023	15q15.3	0,1561	<i>CATSPER2, STRC</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997). <i>STRC</i> seostatud kurtusega (OMIM#603720), kurtuse-viljatuse

				sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)
Sack jt, 2023	15q15.3	0,1372	<i>CATSPER2, STRC</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997). <i>STRC</i> seostatud kurtusega (OMIM#603720), kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)
Sack jt, 2023	15q15.3	0,0969	<i>CATSPER2, STRC</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997). <i>STRC</i> seostatud kurtusega (OMIM#603720), kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)
Sack jt, 2023	15q15.3	0,0889	<i>CATSPER2, STRC</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997). <i>STRC</i> seostatud kurtusega (OMIM#603720), kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)
Sack jt, 2023	15q15.3	0,1012	<i>CATSPER2</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)
Sack jt, 2023	15q15.3	0,1044	<i>CATSPER2, STRC</i>	<i>CATSPER2</i> seostatud kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997). <i>STRC</i> seostatud kurtusega (OMIM#603720), kurtuse-viljatuse sündroomiga (ORPHA:94064, OMIM#611102) ja spermatogeneesi häirega 7 (OMIM#612997)
Dong jt, 2015	15q25.1	0,1	-	-
Kikas jt, 2023	16p11.2	2	<i>TP53TG3</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Haller jt, 2018	16p11.2	-	<i>MAZ</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad

Dong jt, 2015	16p12.2	0,32	-	-
Wyrwoll jt, 2022	16p13.13	0,103	<i>TEKT5</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Wyrwoll jt, 2022	16p13.3	0,07	<i>SLX4, CLUAPI, NLRC3</i>	<i>SLX4</i> seostatud Fanconi aneemiaga (ORPHA:84). <i>CLUAPI</i> seostatud tsiliopaatiaga (G2P02055) ja Leberi kaasasündinud amauroosiga (G2P02056)
Tüttelmann jt, 2011	17q12	0,163	<i>SLFN11, SLFN12, SLFN13</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Tüttelmann jt, 2011	17q21.31	0,0454	<i>KIAA1267</i>	<i>KIAA1267</i> seostatud Koolen-De Vries sündroomiga (OMIM#610443)
Tüttelmann jt, 2011	18q23	0,033	<i>KCNG2, PQLC1</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
N. Huang jt, 2015	19p13	20	<i>GAMT, DAZAPI, PCSK4</i>	<i>GAMT</i> seostatud aju kreatiini puudulikkuse sündroomiga (OMIM#612736, ORPHA:382)
Hardy jt, 2022	19p13.3	0,016	<i>KISS1R</i>	<i>KISS1R</i> seostatud enneaegse puberteediga nii meestel kui naistel (ORPHA:650077, ORPHA:650097, OMIM#176400) ja hüpogonadotroopse hüpogonadismiga (OMIM#614837, ORPHA:432)
Hardy jt, 2022	19p13.3	0,011	<i>DAZAPI</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Hardy jt, 2022	19p13.3	0,012	<i>STK11</i>	<i>STK11</i> seostatud paljude vähivormidega
Wyrwoll jt, 2022	19p13.3	0,028	<i>CLPP</i>	<i>CLPP</i> seostatud Perraulti sündroomiga (ORPHA:642945, G2P00456, ORPHA:642976, OMIM#614129)
Kikas jt, 2023	19q11	1,4	-	-
Dong jt, 2015	21q22.3	1,36	<i>DNMT3L</i>	Kirjeldatud fenotüübid puuduvad
Dong jt, 2015	22q11.21	0,36	-	-

Hardy jt, 2022	22q13.33	0,006	<i>SBF1</i>	<i>SBF1</i> seostatud tüüp 4B3 Charcot-Marie-Toothi haigusega (ORPHA:363981, OMIM#615284)
----------------	----------	-------	-------------	---

# LIHTLITSENTS

## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, Maarja Runtal,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „**Meeste viljatusega seotud DNA koopiaarvu variatsioonid**“, mille juhendajad on Rain Inno ja Ants Kurg, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada Tartu Ülikooli digitaalarhiivi kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni;
2. annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 4.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni;
3. olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile;
4. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Maarja Runtal

**26.05.2025**