

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

## Postępy Andrologii Online Advances in Andrology Online http://www.postepyandrologii.pl



# TRANSLOKACJE CHROMOSOMOWE WZAJEMNE W NIEPŁODNOŚCI MĘSKIEJ RECIPROCAL CHROMOSOME TRANSLOCATIONS IN MALE INFERTILITY

## Marta Olszewska 🔍, Maciej Kurpisz\* 🗅

Instytut Genetyki Człowieka, Polska Akademia Nauki w Poznaniu

\*Autor do korespondencji / corresponding author: Maciej Kurpisz, Instytut Genetyki Człowieka, Polska Akademia Nauki w Poznaniu, ul. ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań

tel.: +48 61 6579 202, e-mail: maciej.kurpisz@igcz.poznan.pl

Otrzymano/received: 25.05.2019 r. • Zaakceptowano/accepted: 24.06.2019 r.

DOI: 10.26404/PAO\_2353-8791.2019.04



**Marta Olszewska** – dr n. med., absolwentka Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu, biotechnolog. Współwykonawca 8 projektów grantowych. Laureatka 12 nagród, w tym: 2 *American Society of Andrology* oraz Nagrody Polskiego Towarzystwa Andrologicznego im. Prof. Bokińca. Pierwszy autor i współautor 25 prac naukowych, publikowanych w renomowanych polskich i zagranicznych czasopismach naukowych. Członek Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, Towarzystwa Biologii Rozrodu, Polskiego Towarzystwa Nauk o Zwierzętach Laboratoryjnych, F1000 oraz Europejskiego Towarzystwa Cytogenetycznego. Problem badań nad

niepłodnością męską ujmuje w sposób kompleksowy w postaci panelu ugruntowanych badań, co przekłada się na unikatowe dane całogenomowe, wynikające z trzech podejść badawczych: cytogenetycznego (nosiciele aberracji chromosomowych), genomowego (poszukiwanie mutacji odpowiedzialnych za obniżoną liczbę plemników w) oraz epigenetycznego (badanie zmian epigenetycznych w plemniku: metylacja DNA, metylacja histonów, acetylacja vs. integralność chromatyny i dane seminologiczne).

**Marta Olszewska** – PhD, graduate of the University of Life Sciences in Poznan as biotechnologist. Co-executive of 8 grant projects. Winner of 12 awards, incl. two of American Society of Andrology, and Polish Society of Andrology Award of Prof. Bokiniec for young scientists. The first author and co-author of 25 manuscripts published in renowned Polish and foreign scientific journals. Member of the Polish Society of Andrology, Polish Society of Human Genetics, Society of Reproductive Biology, Polish Laboratory Animal Science Association, F1000, European Cytogeneticists Association. Her scientific interests concern complex analysis of male infertility including: cytogenetics (chromosome aberrations in human spermatozoa), genomics (searching for mutations responsible for decreased sperm count) and epigenetics (methylation of DNA, histones, acethylation vs. chromatin integrity and seminology).

## Streszczenie

Czynnik męski na tle genetycznym szacuje się na ok. 10–15% przyczyn obniżonej płodności ogółem, z czego aberracje chromosomowe stanowią 2–8% wszystkich czynników genetycznych, dochodząc nawet do 15% u mężczyzn z azoospermią. Aberracje chromosomowe obejmują aneuploidie oraz aberracje strukturalne chromosomów. W populacji ogólnej najczęściej spotykane aberracje strukturalne chromosomów to translokacje chromosomowe wzajemne (TCW; 0,143%) i Robertsonowskie (Rob; 0,123%). Około 1% niepłodnych mężczyzn jest nosicielami TCW, zaś 0,8% niepłodnych mężczyzn jest nosicielami translokacji Robertosnowskich badanych na poziomie krwi obwodowej. Natomiast całkowity poziom aberracji strukturalnych określanych w plemnikach u mężczyzn o obniżonej płodności może być nawet 4-krotnie wyższy w porównaniu z grupą mężczyzn płodnych. Aberracje chromosomowe mogą zaburzać proces mejozy poprzez nieprawidłowe rozchodzenie się chromosomów do komórek potomnych, co w konsekwencji prowadzi do wytworzenia części gamet genetycznie niezrównoważonych i tym samym podwyższa ryzyko niepowodzeń rozrodu oraz wystąpienia wad na tle genetycznym u potomstwa. Niniejsza praca naświetla zagadnienie występowania translokacji chromosomowych wzajemnych w aspekcie niepowodzeń rozrodu u mężczyzn.

Słowa kluczowe: męska niepłodność, aberracje chromosomowe, aneuploidie, plemnik, translokacje chromosomowe wzajemne

## Abstract

Overall, about 10–15% of cases with decreased fertility originates from the male genetic factor. It is estimated that approx. 2–8% (or even to 15% in azoospermia) out of all genetic factors constitute chromosomal aberrations, including aneuploidies or structural aberrations of the chromosomes. The most common structural aberrations observed in general population are chromosomal translocations, with frequencies: 0.143% for reciprocal (RCT), and 0.123% for Robertsonian (Rob) ones. It is known that about 1% of infertile males are RTC carriers while 0.8% are Rob translocations carriers verified in blood samples. Moreover, in males with decreased fertility the total level of structural aberrations found in sperm cells rises about 4-fold when compared to healthy, fertile males. Chromosomal aberrations may disrupt meiotic segregation of the chromosomes, which leads to a production of genetically imbalanced gametes, and subsequently to an increase of the risk of reproductive failure or to the appearance of genetic defects in the progeny. This review summarizes the problem of RCT in male infertility.

Key words: male infertility, chromosome aberrations, aneuploidy, spermatozoa, reciprocal chromosome translocations

## Skróty / Abbreviations

aCGH – porównawcza hybrydyzacja genomowa z użyciem mikromacierzy (ang. array comparative genomic hybridization); AZF – czynnik azoospermia (ang. azoospermia factor); BFB – "pęknięcie-fuzja-most" (ang. breakage-fusion-bridge); BIR – kopiowanie sekwencji DNA poprzez replikację indukowaną pęknięciem (ang. breakage-induced replication); CS – odcinek centryczny (ang. centric segment); DSB – pęknięcia obu nici DNA (ang. double strand breaks); FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. fluorescent in situ hybridization); HR – rekombinacja homologiczna (ang. homologic recombination); ICSI – docytoplazmatyczna iniekcja plemnika (ang. intracytoplasmic sperm injection); IS – odcinek interstycjalny (ang. intrestitial segment); KRC – kompleksowa rearanżacja chromosomowa (ang. complex chromosomal rearrangement); LCR – powtórzenie o niskiej liczbie kopii (ang. low copy repeat); NAHR – niealleliczna rekombinacja homologiczna (ang. nonallelic homologic recombination); SPPR – parowanie regionów subtelomerowych z rekombinacją proksymalną (ang. subtelomeric pairing with proximal recombination); SSA – wydłużanie pojedynczej nici (ang. single strand annealing); TAR – regiony zasoscjowane z telomerami (ang. telomeric associated regions); TCW – translokacja chromosomowa wzajemna (ang. reciprocal chromosome translocation); TS – odcinek ulegający translokacji (ang. translocated segment); WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Niepłodność określana jest przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) jako choroba społeczna, która dotyczy ok. 10–18% par w okresie rozrodczym (*de Kretser*, 1997). Szacuje się, że udział niepowodzeń rozrodu u mężczyzn w niepłodności małżeńskiej dochodzi do 40–60% wszystkich przypadków (*Barratt i wsp.*, 2017; *Vander Borght i Wyns*, 2018). Przyjmuje się również, że męski czynnik genetyczny (w tym aberracje chromosomowe) stanowi ok. 10–15% przyczyn obniżonej płodności ogółem (*Matzuk i Lamb*, 2008; *Zorrilla* i *Yatsenko*, 2013). Częstość występowania aberracji chromosomowych u mężczyzn z obniżoną płodnością stanowi średnio ok. 5% (2–8%) wszystkich czynników genetycznych (*Ferlin i wsp.*, 2005, 2006). U mężczyzn z azoospermią odsetek ten wzrasta do ok. 15%. Najczęstszymi wykrywanymi aberracjami są aneuploidie oraz aberracje strukturalne chromosomów (*De Braekeler* i *Dao*, 1991; *Harton* i *Tempest*, 2012; *Mau-Holzmann*, 2005; *Pandiyan* i *Jequier*, 1996). Aneuploidie występujące u człowieka wynikają z błędów w segregacji chromosomów

zarówno matczynych, jak i ojcowskich, przez co stoją u podłoża wadliwej gametogenezy. W populacji niepłodnych mężczyzn istnieje kilku-kilkunastokrotnie wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia aberracji chromosomowych niż w populacji ogólnej. Dwie najczęściej spotykane aberracje strukturalne chromosomów to translokacje Robertsonowskie i chromosomowe wzajemne (ok. 1/500–1/700 urodzeń). Szacuje się, że ok. 1% niepłodnych mężczyzn jest nosicielami translokacji chromosomowych wzajemnych (TCW, ang. reciprocal chromosome translocation) (Bonduelle i wsp., 2002; Gekas i wsp., 2001; *Halgren i wsp.*, 2018; *Xie i wsp.*, 2018), a całkowity poziom aberracji struktury wykrywany w limfocytach krwi obwodowej u mężczyzn płodnych wynosi ok. 0,7%, przy czym u mężczyzn o obniżonej płodności może być nawet 4-krotnie wyższy (Templado i wsp., 2005).

Większość analiz chromosomów w plemnikach dotyczy mężczyzn będących nosicielami aberracji chromosomowych, zarówno strukturalnych, jak i liczbowych, wykrywanych w limfocytach krwi obwodowej podczas badania kariotypu. Aberracje chromosomowe często nie wpływają na fenotyp osobniczy, w przeciwieństwie do spermatogenezy, gdzie mogą stanowić przyczynę zaburzeń procesu mejozy w wyniku nieprawidłowej segregacji chromosomów do komórek potomnych, tym samym prowadząc do wytworzenia części gamet niezrównoważonych genetycznie. To z kolei podwyższa ryzyko niepowodzenia rozrodu oraz posiadania potomstwa z wadami na tle genetycznym (*Midro i Stasiewicz-Jarocka*, 2001a, 2001b; *Midro i wsp.*, 2014).

### Translokacje chromosomowe wzajemne

Translokacje chromosomowe wzajemne są wynikiem wzajemnej wymiany fragmentów ramion chromosomów z tej samej pary (TCW homologiczna) lub różnych par chromosomów (TCW heterologiczna). W przypadku TCW homologicznej różnej długości fragmenty ulegające translokacji prowadzą do nierównej wymiany ilości materiału genetycznego. W konsekwencji prowadzi to do zaburzenia koniugacji podczas profazy I podziału mejotycznego i tym samym powstaje 50% gamet z duplikacją i 50% z delecją materiału genetycznego. W przypadku TCW heterologicznej na skutek zaburzeń w profazie I podziału mejotycznego powstaje średnio 50% gamet niezrównoważonych genetycznie, na skutek czego mogą wystąpić mutacje somatyczne (tzw. efekt pozycji genu) lub zmiany w segregacji mejotycznej chromosomów do komórek potomnych (omówiono w dalszej części pracy) (Oliver-Bonet i wsp., 2005a). Nosicielstwo TCW jest w większości przypadków dziedziczne lub też translokacja może powstać de novo (Benet i wsp., 2005).

Nosicielstwo TCW stwierdza się na podstawie analizy kariotypu najczęściej u par z niepowodzeniami rozrodu, u których przesłankę do sprawdzenia kariotypu stanowiły: brak koncepcji, wczesne zgony noworodków, poronienia samoistne oraz urodzenia dzieci z wadami rozwojowymi. W populacji ogólnej nosicielstwo TCW określane jest na ok. 0,143% i obok translokacji Robertsonowskich stanowi najczęściej obserwowaną aberrację chromosomową (Mau-Holzmann, 2005). Szacuje się, że 0,7% fenotypowo prawidłowych mężczyzn z obniżoną liczbą plemników (oligozoospermią) jest nosicielami TCW, które jednocześnie stanowią ok. 16% wykrywanych aberracji w tej grupie mężczyzn. W przypadku mężczyzn o stwierdzonym braku plemników w ejakulacie (azoospermia) odsetek nosicieli TCW wynosi ok. 0,5%, a TCW same w sobie stanowią ok. 4% spośród wszystkich obserwowanych aberracji u osób z aoospermią (Mau-Holzmann, 2005). Często zdarza się, że wśród nosicieli tej samej TCW w jednej rodzinie mogą być zarówno mężczyźni płodni, jak i niepłodni (np. ojciec i syn, bracia, kuzyni). Jednak przyczyny tego zjawiska pozostają niewyjaśnione (Anton i wsp., 2004; Cora i wsp., 2002; Estop i wsp., 1992; Johannisson i wsp., 1987; Morel i wsp., 2004a; Olszewska i wsp., 2013, 2019; Rousseaux i wsp., 1995; Vozdova i wsp., 2008; Wiland i wsp., 2007). U większości nosicieli TCW parametry nasienia są prawidłowe – obecności translokowanych chromosomów najczęściej nie towarzyszą zmiany w rutynowo określanych parametrach: liczbie, morfologii i ruchliwości plemnika, co stanowi poważny problem przy zapłodnieniu pozaustrojowym wynikającym z braku przesłanki seminologicznej do niepłodności.

Ryzyko niepowodzeń rozrodu u nosicieli TCW jest istotnie podwyższone, nie tylko ze względu na obecność samej translokacji, ale również z powodu: 1) zastosowania jedynie kryterium morfologiczno-motorycznego przy wyborze plemnika do zapłodnienia w technikach wspomaganego rozrodu, przy czym udowodniono brak związku pomiędzy morfologią plemnika a jego genotypem u nosicieli translokacji chromosomowych (Cassuto i wsp., 2011); 2) faktu, że odsetek nosicieli TCW wśród mężczyzn skierowanych na zabieg docytoplazmatycznej iniekcji plemnika (ICSI, ang. *intracytoplasmic sperm injec*tion) jest 11-krotnie wyższy (0,98%) w porównaniu z częstością wśród populacji ogólnej nowonarodzonych dzieci (0,09%) (Morel i wsp., 2004a) oraz 3) występowania wyższego poziomu fragmentacji DNA plemnikowego (znanego czynnika istotnie wpływającego na płodność mężczyzny) u nosicieli TCW w porównaniu ze zdrowymi mężczyznami z populacji kontrolnej (Brugnon i wsp., 2006; Garcia-Peiro i wsp., 2011; Olszewska i wsp., 2013, 2017, 2019).

#### Segregacja mejotyczna chromosomów

Niezrównoważenie kariotypu u potomstwa nosicieli TCW ma swoje źródło w nieprawidłowej segregacji chromosomów w procesie mejozy. W komórkach rozrodczych w pachytenie profazy I podziału mejotycznego podczas koniugacji odcinków homologicznych chromosomów powstaje kwadriwalent, często przypominający kształtem figurę krzyża złożonego ze wszystkich czterech



*Ryc.* 1. Typy segregantów powstających w wyniku segregacji mejotycznej chromosomów plemnikowych, na przykładzie wzajemnej translokacji chromosomowej (TCW) 46,XY,t(6;14)(q21;q13.3) (badania własne). Na schemacie zaznaczono sygnały fluorescencyjne (fenotyp wg. FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) w plemnikach powstałych na skutek segregacji mejotycznej chromosomów, przy zastosowaniu znakowania trójkolorowego FISH, tj. sondy: pomarańczowa (α-satelitarna) – centromer chromosomu 6; czerwona i zielona (subtelomerowe) – odpowiednio regiony subtelomerowe chromosomów 6 i 14 (6q czerwony i 14q zielony) oraz jako tło – DAPI (barwienie chromatyny, kolor niebieski). Dla każdego typu segreganta opisano powstające genotypy plemnikowe *Fig.* 1. Types of segregants after meiotic segregation of the chromosomes in the reciprocal chromosome translocation (RCT) carrier 46,XY,t(6;14)(q21;q13.3) (own collection). Different sperm FISH phenotypes after three-color labelling using fluorescent in situ hybridization (FISH) probes: orange (α-satellite) for

centromere of the chromosome 6; red and green (subtelomeric) for subtelomeric regions of the chromosomes 6 and 14 (6q red and 14q green), and DAPI as the background (chromatin stained in blue). For each segregant appearing sperm genotype has been described

chromosomów dwóch par zaangażowanych w translokację. W analizie materiału z cienkoigłowej biopsji jądra uwidocznienie kwadriwalentu nie stanowi problemu, gdyż za pomocą przeciwciał lub metodą srebrzenia wybarwia się białka kompleksu synaptonemalnego powstającego między chromosomami podczas koniugacji chromosomów. Umożliwia to obserwację stopnia, w jakim synapsa objęła długości ramion chromosomów. Odpowiednie wybarwienie kompleksów synaptonemalnych pozwala również oszacować długość odcinków interstycjalnych (IS, ang. interstitial segment) oraz translokowanych (TS, ang. translocated segment), a także określić liczbę powstałych chiazm. Chiazmy są niezbędne do prawidłowej orientacji chromosomów podczas metafazy, co jest warunkiem niezbędnym do prawidłowej segregacji do komórek potomnych (Martin, 2005, 2008). Wiadomo również, że w przypadku chromosomów płci

X i Y do koniugacji dochodzi tylko w krótkim fragmencie pseudoautosomalnym (PAR, ang. *pseudoautosomal region*) (*Handel*, 2004). Tym samym prawdopodobieństwo zaburzenia prawidłowego przebiegu mejozy dla chromosomów płci jest wysokie (*Handel*, 2004; *Martin*, 2005, 2008).

Podczas anafazy I podziału mejotycznego chromosomy rozchodzą się (segregują) na sześć różnych sposobów do dwóch komórek potomnych w różnych proporcjach: 2:2 (segregacja naprzeciwległa, przyległa typu I lub przyległa typu II), 3:1 (wymienna lub trzeciorzędowa) oraz 4:0. Jedynie w wyniku segregacji naprzeciwległej powstają plemniki z kariotypem prawidłowym lub zrównoważonym genetycznie (rycina 1). Zestawienie odsetków poszczególnych kariotypów plemnikowych powstających w wyniku segregacji w czasie mejozy tworzy tzw. wzór segregacji mejotycznej, który jest indywidualny dla każdego nosiciela TCW. Wzór segregacji mejotycznej



*Ryc.* 2. Teoretyczne założenia segregacji chromosomów do komórek potomnych wynikające z parametrów geometrycznych chromosomów i ich punktów złamań we wzajemnych translokacjach chromosomowych (TCW) (szczegółowy opis w tekście). Jeden z chromosomów zaznaczono kolorem czarnym, drugi szarym, białym polem oznaczono blok heterochromatynowy, a linia przerywana wyznacza ścieżkę rozchodzenia się chromosomów podczas segregacji. Kolorem zielonym oznaczono centromery. TS – odcinek ulegający translokacji, CS – odcinek centryczny, IS – segment interstycjalny, der – chromosom pochodny

Fig. 2. Theoretical assumptions of chromosomal segregation including geometrical features and predicted breakpoints of the chromosomes involved in the reciprocal chromosome translocation (RCT) (described in details in the text). Chromosomes are marked with black and grey colours; white colour means heterochromatin block; dashed line means a pathway of chromosomes' disjunction during segregation; green colour means centromeres. TS – translocated segment, CS – centric segment, IS – interstitial segment, der – derivative chromosome

zależy od sposobu rozchodzenia się chromosomów, a to z kolei jest ściśle związane z: 1) lokalizacją miejsc złamań chromosomów – długością IS i TS; im miejsce złamania chromosomu zlokalizowane jest bliżej centromeru, tym przebieg spermatogenezy jest bardziej zaburzony – większości odnotowanych przypadków towarzyszy

obniżenie liczby plemników (oligozoospermia), a nawet ich brak w ejakulacie (azoospermia) (Ferguson i wsp., 2008; Jalbert i wsp., 1980; Leng i wsp., 2009; Oliver-Bonet i wsp., 2005a, 2005b; Pigozzi i wsp., 2005); 2) rodzajem chromosomów – udział chromosomów akrocentrycznych, chromosomów płci, chromosomów z blokiem heterochromatynowym powoduje obniżenie płodności, a nawet występowanie niepłodności, szczególnie w przypadku TCW z zaangażowanym chromosomem X (Leng i wsp., 2009; Ferguson i wsp., 2008; Sciurano i wsp., 2006; Pigozzi i wsp., 2005; Zhang i wsp., 2019); 3) właściwościami kwadriwalentu utworzonego przez translokujące chromosomy – brak pełnej koniugacji i tym samym występowanie wolnych, niesparowanych końców chromosomów może sprzyjać przyłączaniu się dodatkowych chromosomów niezaangażowanych w translokację i tym samym negatywnie wpływać na płodność (Oliver-Bonet i wsp., 2005a, 2005b); 4) lokalizacją i liczbą chiazm powstających podczas koniugacji (*Oliver-Bonet i wsp.*, 2004) oraz 5) funkcjonowaniem mikrotubul wrzeciona kariokinetycznego w rozpoznawaniu centromerów chromosomów homologicznych (Benet i wsp., 2005). Wzór segregacji mejotycznej nie zmienia się z upływem czasu oraz jest podobny w przypadkach rodzinnych (Anton i wsp., 2004; Cora i wsp., 2002; Estop i wsp., 1992; Ferfouri i wsp., 2013; Johannisson i wsp., 1987; Morel i wsp., 2004a, 2004b; Olszewska i wsp., 2013; Rousseaux i wsp., 1995; Vozdova i wsp., 2008; Wiland i wsp., 2007).

Biorąc pod uwagę powyższe czynniki wpływające na proporcję poszczególnych typów segregantów, można teoretycznie przewidzieć, którego typu segreganty powinny dominować dla indywidualnej translokacji chromosomowej wzajemnej (*Faraut i wsp.*, 2000; *Jalbert i wsp.*, 1980; *Rickards*, 1983a, 1983b). Na rycinie 2 przedstawiono teoretyczne założenia konfiguracji i kierunków rozchodzenia się chromosomów w powstającym kwadriwalencie – uwzględniono długości oraz stosunki odcinków: centrycznych (CS, ang. *centric segment*), na który składają się ramię chromosomu niezaangażowane w translokację oraz IS (tj. odcinki chromosomu pomiędzy centromerem a punktem złamania chromosomu) i TS (rycina 2A) (*Faraut i wsp.*, 2000; *Jalbert i wsp.*, 1980).

Na schemacie B ryciny 2 przedstawiono kwadriwalent predysponujący do powstawania gamet po segregacji przyległej typu I. W tym typie segregacji najkrótszy CS jest równy lub dłuższy od najdłuższego TS, a zależność tę można opisać wzorem:  $\Sigma CS \ge \Sigma TS$ . W praktyce TS jest bardzo krótki – najczęściej telomerowy lub będący ramieniem p chromosomu akrocentrycznego. W przypadku gdy chromosom akrocentryczny bierze udział w translokacji, punkt złamania znajduje się na ramieniu p lub w regionie telomerowym ramienia q. Chromosomy podczas segregacji tworzą łańcuch IV typu I, tj. na jednym z TS nie tworzą się chiazmy.

Schemat C ryciny 2 dotyczy kwadriwalentów predysponujących do rozdziału przyległego typu II. W tym przypadku istotna jest obecność dwóch chromosomów

akrocentrycznych (i) lub jednego chromosomu akrocentrycznego i chromosomu 9 zawierającego blok heterochromatynowy 9qh (ii). W pierwszym przypadku suma długości dwóch CS jest mniejsza niż suma długości dwóch TS, co wyraża wzór:  $2 \times CS < 2 \times TS$ ,  $\Sigma CS < \Sigma TS$ . W drugim przypadku (ii) istotne jest to, że obydwa CS obejmują heterochromatynowe segmenty 9qh lub ramiona p akrocentryków, natomiast TS nigdy ich nie zawierają. Tym samym CS jest zawsze krótki, natomiast TS długi. Zależność tę obserwuje się dla TCW z zaangażowanym chromosomem 9 z punktem złamania nie niżej niż 9q13 (Jalbert i wsp., 1980). Ponadto prawdopodobieństwo wystąpienia segregantów typu przyległego II jest tym wyższe, im odcinek IS jest krótszy oraz gdy IS lub TS są tak krótkie, że nie ma możliwości pojawienia się chiazm, tym samym chromosomy tworzą łańcuch IV typu II (brak chiazm na jednym z CS) (Faraut i wsp., 2000; Rickards, 1983a, 1983b).

Na schemacie D ryciny 2 przedstawiono formę kwadriwalentów determinującą segregację typu 3:1, która prowadzi do trzeciorzędowej monosomii lub trisomii. Zakłada się, że w translokację zaangażowany jest jeden chromosom akrocentryczny (i) lub jeden chromosom 9 (ii). W obu tych przypadkach CS nie może być długością równy lub zbliżony do TS, który jednocześnie znajduje się w sąsiedztwie krótkiego CS. Gdy w translokację zaangażowany jest chromosom akrocentryczny, to krótki CS jest zawsze krótszy niż długi TS. Istotne są tutaj wzajemne długości obu CS oraz obu TS względem siebie. Aby miała miejsce segregacja typu 3:1, stosunek jednego odcinka CS do drugiego CS powinien wynosić ok. 0,30, natomiast stosunek jednego TS do drugiego TS – ok. 0,28. Ponadto stosunek długości krótszego CS do długości dłuższego TS powinien wynosić 0,57. Z kolei w sytuacji, w której krótki CS obejmuje ramię 9p, wartość wzrasta do 1,34. Powstający kwadriwalent jest bardzo asymetryczny, a chromosomy podczas segregacji przyjmują konfigurację III + I (segregacja triwalentu naprzeciwległa z losową segregacją uniwalentu) (*Faraut i wsp.*, 2000; Rickards, 1983a, 1983b).

Schemat E ryciny 2 przedstawia formę kwadriwalentu predysponującą do segregacji typu 3:1 wymiennej. Sytuacja taka ma miejsce, gdy jeden z chromosomów zaangażowanych w translokację jest chromosomem akrocentrycznym, a długości CS i TS są znacznie różne od siebie. Cechą charakterystyczną jest to, że długi TS zlokalizowany jest zawsze w sąsiedztwie krótkiego CS. Ponadto stosunek sumy CS do sumy TS nie ma stałej wartości i tym samym jest zmienny. Powstające chromosomy pochodne *der* są długie i ulegają segregacji razem z mniejszym chromosomem prawidłowym (*Faraut i wsp.*, 2000; *Rickards*, 1983a, 1983b).

Na schemacie F ryciny 2 przedstawiono kwadriwalenty, w których jednym z chromosomów zaangażowanych w translokację jest chromosom akrocentryczny. Dotyczy to sytuacji bardzo rzadko spotykanej, w której prawdopodobieństwo dominacji segregantów powstałych na skutek segregacji przyległej I jest takie samo jak dla segregacji 3:1. Sytuacja taka może mieć miejsce, kiedy suma długości CS jest większa od sumy długości TS, a fragmenty chromosomów ulegające translokacji nie są podobnej długości. Jeśli chromosomy rozejdą się zgodnie z sytuacją (i), wynikiem będą segreganty typu przyległego I. Jeśli zaś będzie to ścieżka (ii), wówczas powstaną segreganty typu 3:1 prowadzące do trisomii trzeciorzędowej (*Faraut i wsp.*, 2000; *Rickards*, 1983a, 1983b).

Ponadto istotnym elementem wpływającym na sposób rozchodzenia się chromosomów jest konfiguracja kwadriwalentu na etapie diakinezy. Możliwe są dwie konfiguracje – pierścienia lub łańcucha. Sugeruje się, że konfiguracja pierścienia sprzyja segregacji 2:2, natomiast konfiguracja łańcucha faworyzuje rozdział chromosomów typu 3:1 (Koduru, 1984; Templado i wsp., 1990). Jednakże nie stanowi to reguły i decydujący wydaje się wpływ liczby i lokalizacji chiazm, mogących zmienić preferowany typ segregacji (Goldman i Hulten, 1993; Oliver-Bonet i wsp., 2004). Co więcej, teoretycznie odsetek segregantów komplementarnych dla każdego typu segregacji powinien być zbliżony (np. dla teoretycznej TCW: 46,XY,t(A;B); częstość plemników o genotypie 23,-A,+der(B) powinna być zbliżona do częstości plemników 23,-B,+der(A), w segregacji 2:2 typu przyległego II), jednak często wyniki te odbiegają znacząco od siebie (Benet i wsp., 2005; Olszewska i wsp., 2013; Vozdova i wsp., 2008). Różnice w odsetku obserwowanych segregantów mogą być wynikiem zmian w częstości rekombinacji na skutek wpływu lokalizacji miejsc złamań chromosomów zaangażowanych w TCW, jak również zajścia rekombinacji niekompletnej podczas metafazy I podziału mejotycznego czy wczesnej selekcji niezrównoważonych genetycznie komórek gametogenicznych podczas spermatogenezy (Benet i wsp., 2005). Stąd też rzeczywiste (eksperymentalne) oszacowanie odsetka poszczególnych typów segregantów jest istotne dla prawidłowej diagnostyki ryzyka niepowodzeń rozrodu (Benet i wsp., 2005; Midro i Stasiewicz-Jarocka, 2001a, 2001b; Midro i wsp., 2006, 2014; Olszewska i wsp., 2013; Vozdova i wsp., 2008).

Przedstawione hipotezy opisują wpływ wielu elementów charakteryzujących chromosomy zaangażowane w translokację na przewidywanie ilościowej dominacji typu segregantów niezrównoważonych genetycznie. Należy jednak pamiętać, że nie wszystkie translokacje chromosomowe wzajemne muszą zachowywać się zgodnie z powyższymi założeniami (Faraut i wsp., 2000; Goldman i Hulten, 1993; Jalbert i wsp., 1980; Oliver-Bonet i wsp., 2004). Pierwsze hipotezy zostały wysunięte przeszło 30 lat temu mimo trudności technicznych w badaniu wzorów segregacji mejotycznej (badania prowadzono na bardzo małej liczbie komórek) i nadal stanowią cenną podstawę teoretyczną w tworzeniu modeli prognostycznych (Faraut i wsp., 2000; Jalbert i wsp., 1980; Oliver--Bonet i wsp., 2004). Obecnie do oceny wzoru segregacji mejotycznej stosuje się głównie technikę fluorescencyjnej

hybrydyzacji in situ FISH (ang. fluorescent in situ hybridisation) do jąder komórkowych plemnika, jak również barwienie roztworem Giemzy chromosomów metafazowych plemnika (po penetracji do oocytów chomiczych ok. 40 opisanych przypadków) (Oliver-Bonet i wsp., 2001). Zaletą techniki FISH jest możliwość analizy znacznie większej liczby plemników niż przy barwieniu roztworem Giemzy. Z drugiej strony, przy stosowaniu metody FISH pewien problem interpretacyjny stanowić mogą sygnały hybrydyzacyjne pochodzące od sond subtelomerowych mały rozmiar tych sond upodabnia sygnały hybrydyzacyjne do artefaktów (Anton i wsp., 2007). Dotychczas wzór segregacji mejotycznej badano u ok. 240 nosicieli 220 różnych TCW (Anton i wsp., 2007, 2008; Benet i wsp., 2005; Brugnon i wsp., 2006; Cassuto i wsp., 2011; Godo i wsp., 2013; Kékesi, 2007; Martin, 2008; Midro i wsp., 2006, 2014; Olszewska i wsp., 2013, 2014; Perrin i wsp., 2009, 2010, 2011; Wiland i wsp., 2007, 2008; Vozdova i wsp., 2012, 2013). Większość gamet wydaje się powstawać w wyniku segregacji naprzeciwległej – średnio 56% (19– 80%). Odsetek segregantów powstałych w wyniku segregacji przyległej typu I obserwuje się w 3,7–63,4% gamet, ze średnią częstością 32%, segregantów po segregacji przyległej typu II – 0–40%, ze średnią częstością 13%, oraz po 3:1 – 0–47%, ze średnią częstością 9,2%. Wyniki te wskazują, że u nosicieli TCW średnio blisko połowa plemników jest niezrównoważona genetycznie (Anton i wsp., 2007; Benet i wsp., 2005; Olszewska i wsp., 2013; *Vozdova i wsp.*, 2013).

Należy pamiętać, że badanie wzoru segregacji mejotycznej nie pozwala określić liczby chiazm powstających w kwadriwalencie mejotycznym i tym samym nie jest możliwe rozróżnianie niektórych typów segregantów od siebie przy zastosowaniu metody FISH (np. naprzeciwległych po rekombinacji od przyległych typu I niezrekombinowanych). Częstość chiazm dla danego chromosomu jest wysoce zmienna zarówno w przypadkach różnych TCW, jak i między indywidualnymi nosicielami TCW (Spriggs i wsp., 1992; Sun i wsp., 2005). Przyczynę rozbieżności wyników można upatrywać w zjawisku rekombinacji w IS chromosomów zaangażowanych w TCW. Tym samym badanie wzorów segregacji mejotycznej pozwala na sprawdzenie rzeczywistego rozkładu częstości gamet o różnym genotypie. Informacja ta stanowi uzupełnienie szacunkowych wartości indywidualnego ryzyka poronień lub urodzenia dziecka z wadami. Badanie wzoru segregacji mejotycznej jest szczególnie informatywne w przypadku braku danych rodowodowych oraz faktu, iż nie każdy rodzaj niezrównoważenia genetycznego jest obecny u żywo narodzonych dzieci (Midro i Stasiewicz-Jarocka, 2001a, 2001b). Szacuje się, że średnia częstość wykrywanych niezrównoważonych genetycznie płodów z TCW jest ok. 5-krotnie niższa od średniej częstości występowania niezrównoważonych genetycznie plemników u męskich nosicieli TCW. Świadczy to o braku wystarczająco efektywnej selekcji usuwającej wszystkie niezrównoważone genetycznie plemniki podczas spermatogenezy

(Spriggs i Martin, 1994; Spriggs i wsp., 1992). Selekcja niezrównoważonych segregantów może w różnym stopniu dotyczyć każdego z translokowanych segmentów, a brak proporcji 1:1 dla danego typu segregacji jest wynikiem nieukończonej rekombinacji (Honda i wsp., 1999; Oliver--Bonet i wsp., 2004; Van Hummelen i wsp., 1997). Ponadto różnica w wielkości fragmentów TS skutkuje wymianą najczęściej tylko jednego z segmentów (tzw. single-segment exchange), prowadząc do częściowej trisomii lub monosomii u potomstwa (Gardner i Amor, 2018). Podobne obserwacje opisano kilkukrotnie w literaturze, zwracając uwagę, że zapłodnienie plemnikiem typu przyległego I z wymianą jednego z segmentów TS wykazuje największe prawdopodobieństwo przeżycia genetycznie niezrównoważonego potomstwa wśród wszystkich typów niezrównoważenia wynikającego z segregacji mejotycznej (Gardner i Amor, 2018; De Carvalho i wsp., 2008; Mortimer i wsp., 1980; Zhang i wsp., 2019).

Dane literaturowe wskazują również na korelację częstości występowania niezrównoważenia genetycznego obserwowanego w plemnikach i zarodkach (Escudero i wsp., 2003, 2008; Wiland i wsp., 2008; Yakut i wsp., 2006; Zhang i wsp., 2018). Dotychczas tylko pojedyncze prace opisują przypadki TCW z zestawionymi wzorami segregacji mejotycznej plemników z wynikami kariotypowania blastomerów w diagnostyce przedimplantacyjnej. Stwierdzono, że odsetek genetycznie niezrównoważonych zarodków był zbieżny lub wyższy niż odsetek genetycznie niezrównoważonych plemników (Escudero i wsp., 2003, 2008; Munne i wsp., 2005; Ogilvie i Scriven, 2002; Wiland i wsp., 2008; Yakut i wsp., 2006; Zhang i wsp., 2018). Stwierdzono, że niezrównoważenie plemników na poziomie powyżej 60% drastycznie obniża prawdopodobieństwo uzyskania zdrowego potomstwa (Escudero i wsp., 2003; Munne i wsp., 2005; Yakut i wsp., 2006). Zaobserwowano również proporcjonalne odwzorowanie częstości prawidłowych/zrównoważonych genetycznie plemników u nosicieli TCW w odsetku wynikłych ciąż (Gianaroli i wsp., 2002; Munne i wsp., 2005; Zhang i wsp., 2018). Nie stwierdzono natomiast różnic w częstości genetycznie prawidłowych/zrównoważonych zarodków pochodzących z zapłodnienia gametą męską lub żeńską pochodzącą od nosiciela TCW (*Lim i wsp.*, 2008; Lledo i wsp., 2010). Powyższe korelacje wydają się podkreślać istotność badania wzorów segregacji mejotycznej w plemnikach nosicieli TCW, co stanowi cenną pomoc w diagnostyce przedimplantacyjnej, pozwalając na oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia niezrównoważenia genetycznego w zarodkach oraz ryzyka niepowodzeń rozrodu.

#### Prognozowanie ryzyka niepowodzeń rozrodu

Porównanie odsetków poszczególnych typów powstających segregantów z danymi rodowodowymi potomstwa nosicieli TCW stanowi cenną pomoc w oszacowaniu indywidualnego ryzyka genetycznego. Dane te wzajemnie się uzupełniają i są elementami porady genetycznej. Wyniki kariotypowania potomstwa nosicieli TCW wskazują, że nie każdy rodzaj niezrównoważenia genetycznego jest obecny u żywo narodzonych dzieci (*Jalbert i wsp.*, 1980). Analiza prognostyczna ryzyka niepowodzenia rozrodu/ prawdopodobieństwa urodzenia zdrowego dziecka pozwala określić, jakie formy genetycznego niezrównoważenia są istotne przy przeżywalności potomstwa nosicieli TCW. W przypadku wykrycia nosicielstwa TCW u potencjalnych rodziców prognozowanie genetyczne oparte jest na starannej analizie empirycznych danych rodowodowych oraz szczegółowej interpretacji punktów złamań chromosomów zaangażowanych w translokację, co zostało szczegółowo opisane przez *Midro* i *Stasiewicz-Jarock*ą (2001a, 2001b).

#### Kompleksowe rearanżacje chromosomowe

Klasycznym terminem translokacji chromosomowych wzajemnych (TCW) określa się rearanżacje strukturalne genomu pomiędzy dwoma chromosomami, każdy z jednym miejscem złamania. W sytuacji gdy w aberracji obserwuje się minimum trzy miejsca złamania na dwóch lub więcej chromosomach, stosuje się termin: "kompleksowych rearanżacji chromosomowych" (KRC, ang. complex chromosomal rearrangement) (rycina 3). Znanych jest ponad 250 przypadków nosicieli genetycznie zrównoważonych KRC, opisywanych w literaturze od 1970 r. (podsumowano w: *Madan*, 2012; *Pellestor* i wsp., 2011a, 2011b). Największa liczba przypadków dotyczy rearanżacji z trzema (30%) lub czterema (29%) miejscami złamań chromosomów. Wiadomo, że wzrostowi liczby złamań chromosomów towarzyszy wzrost ryzyka wystąpienia nieprawidłowego fenotypu u nosiciela (30–50%) lub jego potomstwa (20–90%) (Madan, 2012). W większości przypadków KRC powstają de novo (ok. 75%), na skutek wystąpienia tzw. katastrofy chromosomowej (tzw. chromothripsis) wraz z rekombinacja homologiczną lub są dziedziczone po matce (70% przypadków dziedzicznych) (Eisfeldt i wsp., 2019; Fukami i wsp., 2017; Ly i Cleveland, 2017; Madan, 2012; Piazza i Heyer, 2019). Ze względu na strukturę wyróżnia się cztery typy KRC (I-IV; rycina 3), przy czym pierwsze trzy typy charakteryzują się zrównoważoną ilością materiału genetycznego, a ich występowanie można stwierdzić na poziomie obserwacji mikroskopowej chromosomów. W przypadku typu IV identyfikacja możliwa jest przede wszystkim na poziomie molekularnym z zastosowaniem porównawczej hybrydyzacji genomowej z użyciem mikromacierzy (aCGH, ang. array comparative genomic hybridization). Typ IV związany jest z powstawaniem delecji, duplikacji lub przerwaniem ciągłości genu, powodując zaburzenia jego ekspresji, co następnie wpływa negatywnie na funkcjonowanie organizmu (Kang i wsp., 2010; Pellestor i wsp., 2011b). Najczęściej obserwowanym wśród KRC (44%) jest typ I – rearanżacja trójstronna (ang. three-way rearrangement) dziedziczona głównie po matce, charakteryzująca się zaangażowaniem trzech chromosomów, każdy z jednym punktem złamania. Typ II – rearanżacja nadzwyczajna (ang. exceptional complex chromosomal rearrangement) powstaje przede wszystkim de novo, a jej wytyczną są minimum dwa punkty złamania na jednym z chromosomów. Ten typ KRC obejmuje m.in. współwystępowanie TCW z inwersją lub insercją. Dla KRC typu II zaobserwowano dotychczas maksymalnie 7 zaangażowanych chromosomów z liczbą 15 złamań (Houge i wsp., 2003). W przypadku typu III – tzw. translokacji podwójnej lub potrójnej (ang. double/triple two-way translocation) u jednego nosiciela obserwuje się de facto jednoczesne współwystępowanie 2 lub 3 translokacji chromosomowych wzajemnych



Ryc. 3. Typy kompleksowych rearanżacji chromosomowych (KRC)Fig. 3. Types of complex chromosomal rearrangements (CCR)

(TCW) lub Robertsonowskich (*Pellestor i wsp.*, 2011b). Typ IV stanowi tzw. translokacja insercyjna (ang. *insertional translocation*), charakteryzująca się zmienioną liczbą kopii fragmentu sekwencji DNA na skutek wystąpienia minimum 3 miejsc złamań chromosomów (*Kang i wsp.*, 2010).

Dotychczas opisano 130 przypadki mężczyzn – nosicieli KRC, z czego jedynie 13 było płodnych (*Ferfouri i wsp.*, 2013; *Goumy i wsp.*, 2006; *Grasshoff i wsp.*, 2003; Hornak i wsp., 2014; Mas i wsp., 2018; Olszewska i wsp., 2014). Wyższy niż w przypadku nosicieli TCW odsetek mężczyzn niepłodnych wśród nosicieli KRC jest wynikiem zahamowania lub wręcz zatrzymania spermatogenezy na skutek zaburzeń w parowaniu chromosomów homologicznych na etapie pachytenu (*Kim i wsp.*, 2011). Jest to ściśle związane z powstawaniem multiwalentu mejotycznego, któremu w przypadku KRC towarzyszy wyższe prawdopodobieństwo (niż w przypadku klasycznej TCW) wystąpienia niesparowanych odcinków chromosomów na skutek ich konfiguracji przestrzennej, często bardzo skomplikowanej. Tym samym do niesparowanych podczas koniugacji odcinków chromosomów mogą przyłączać się m.in. chromosomy płci, powodując zahamowanie spermatogenezy lub też obniżenie jej poziomu, odzwierciedlone w obniżonych parametrach nasienia. W przypadku KRC możliwych typów segregantów jest minimum 64 (w zależności od liczby zaangażowanych chromosomów liczba ta wzrasta – 64 typy dla 3 chromosomów z 3 punktami złamań: po jednym na chromosom), co w sposób jednoznaczny zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia niezrównoważenia genetycznego po segregacji mejotycznej chromosomów (Loup i wsp., 2010). Dane literaturowe opisują tylko 9 przypadków nosicieli KRC, u których badano wzór segregacji mejotycznej, przy czym dla 6 mężczyzn wykonano badanie techniką FISH (Ferfouri i wsp., 2012, 2013; Hornak i wsp., 2014; Kirkpatrick i Ma, 2012; Loup i wsp., 2010; Olszewska i wsp., 2014; Pellestor i wsp., 2011a), podczas gdy dla pozostałych 2 zastosowano system penetracji do chomiczej komórki jajowej (Burns i wsp., 1986; Cifuentes i wsp., 1998). Zaobserwowano 3 typy rearanżacji (I–III), a częstość plemników niezrównoważonych genetycznie wynosiła 73,0–86,5%. Stwierdzono również, że dominującym typem segregacji dla rearanżacji trójstronnej (typ I) był 4:2, podczas gdy dla translokacji podwójnej (typ III) najwyższy odsetek plemników był wynikiem segregacji naprzeciwległej. W przypadku rearanżacji nadzwyczajnej (typ II) nie zaobserwowano preferencji dla żadnego z typów segregantów. Być może niewielka liczba opisanych przypadków jest tego przyczyną. Z wyższym odsetkiem plemników niezrównoważonych genetycznie ściśle związane jest podwyższone (50-100%) u nosicieli KRC ryzyko wystąpienia niezrównoważonych genetycznie zarodków ulegających poronieniom. Tym samym odsetek KRC wykrywanych podczas badań prenatalnych jest stosunkowo niski (ok. 5–10%) (Brunet i wsp., 2018; Escudero i wsp., 2008; Giardino i wsp., 2006, 2009; *Halgren i wsp.*, 2018; *Lim i wsp.*, 2008; *Madan*, 2012; *Pylyp i wsp.*, 2016). Szacuje się, że dla genetycznie zrównoważonych KRC wykrywanych w badaniach prenatalnych ryzyko wystąpienia wad wrodzonych szacowane jest na ok. 3,5% na każde złamanie chromosomu (*Warburton*, 1991).

### Mechanizmy powstawania translokacji chromosomowych

Powstawanie translokacji chromosomowych związane jest z przestrzenną lokalizacją chromosomów zaangażowanych w translokację i wymagany jest ich fizyczny kontakt. Dotychczasowe dane literaturowe dopiero od niedawna sugerują istnienie związku lokalizacji poszczególnych chromosomów w przestrzeni jądra komórkowego z powstawaniem translokacji chromosomowych (Meaburn i wsp., 2007). Analiza ponad 11 000 aberracji chromosomowych wykazała, że przypuszczalnie im chromosom jest większy, tym prawdopodobieństwo wystąpienia translokacji jest większe (*Bickmore* i *Teague*, 2002; Williamson i wsp., 2014). Wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia translokacji chromosomowej zaobserwowano również pomiędzy chromosomami zlokalizowanymi bliżej siebie w przestrzeni jądra komórkowego (Bickmore i Teague, 2002; Branco i Pombo, 2006; Kuroda i wsp., 2004; Nikiforova i wsp., 2000; Parada i wsp., 2004; Williamson i wsp., 2014). Mechanizmy powstawania translokacji chromosomowych podsumowano w pracy przeglądowej własnej (Olszewska i Kurpisz, 2014), stąd punkt ten zostanie omówiony skrótowo.

Powstanie translokacji chromosomowej jest procesem wieloetapowym. Po pierwsze, na chromosomach zaangażowanych w rearanżację musi jednocześnie dojść do powstania pęknięć obu nici DNA (DSB, ang. double strand break). Po drugie, musi zawieść mechanizm naprawczy eliminujący DSB. Po trzecie, musi dojść do fizycznego kontaktu między końcami chromosomów z DSB, a następnie do ich połączenia (Carvalho i Lupski, 2016; *Ghosh i wsp.*, 2018). Sugerowane są dwa modele uwzględniające odległość zaangażowanych chromosomów: 1) "model pierwszeństwa pęknięcia" (ang. breakage-first model) - oderwane fragmenty chromosomów odległych od siebie ulegają przemieszczeniu się w przestrzeni jądra komórkowego, a następnie wzajemnemu przyłączeniu do tych chromosomów (Aten i wsp., 2004; Savage, 2000) oraz 2) "model pierwszego kontaktu" (ang. contact-first model) – do połączenia uszkodzonych końców chromosomów dochodzi wyłącznie w obrębie włókien chromatydowych zlokalizowanych blisko siebie w momencie powstania DSB (Savage, 2000).

## Rola ścieżek naprawczych DNA w powstawaniu translokacji chromosomowych

Dwie najczęstsze ścieżki naprawcze zaangażowane w powstawanie translokacji chromosomowych to:

rekombinacja homologiczna (HR, ang. homologous recombination) i jej wariant – wydłużanie pojedynczej nici (SSA, ang. single-strand annealing) oraz mechanizm łączenia końców niehomologicznych (NHEJ, ang. non-homologous end joining) wymagający niewielkiej lub braku homologii sekwencji DNA (Elliott i Jasin, 2002; Iliakis i wsp., 2015; Kloosterman i wsp., 2011; Sallmyr i Tomkinson, 2018; Tsai i Lieber, 2010). Mechanizm "pęknięcie-fuzja-most" (BFB, ang. breakage-fusion-bridge) najczęściej towarzyszy powstawaniu kryptycznych duplikacji odwróconych i złamań chromosomów w regionach subtelomerowych (Ballif i wsp., 2004; Gajęcka i wsp., 2008). Wśród mechanizmów rzadziej spotykanych wymienia się: 1) niealleliczną rekombinację homologiczną (NAHR, ang. *nonallelic* homologous recombination) w obrębie obszarów powtórzeń o niskiej liczbie kopii (LCR, ang. *low-copy repeat*) głównie w regionach subtelomerowych (*Carvalho* i *Lupski*, 2016; *Ou i wsp.*, 2011; *Stankiewicz* i *Lupski*, 2006). Mechanizm NAHR jest odpowiedzialny za rearanżacje w regionie Yq11 ściśle związane z delecjami regionów AZF (ang. azoospermia factor) powodującymi obniżenie płodności u mężczyzn (*Carvalho i wsp.*, 2011); 2) parowanie regionów subtelomerowych z rekombinacją proksymalną (SPPR, ang. subtelomeric pairing with proximal recombination) ma miejsce w obrębie powtarzalnych sekwencji zasoscjowanych z regionem subtelomerowym (TAR, ang. telomeric associated regions) o długości ok. 100–300 kpz, w tym obejmujących domeny subtelomerowe dystalne (<2 kpz), bloki powtarzalne (głównie regiony LCR, obecne na końcach wielu chromosomów niehomologicznych) oraz domeny subtelomerowe proksymalne zawierające LCR (10-40 kpz) na końcach tylko kilku chromosomów (Mefford i Trask, 2002); 3) kopiowanie sekwencji DNA poprzez replikację indukowaną pęknięciem (BIR, ang. breakage-induced replication): kopiowanie sekwencji subtelomerowych z jednego ramienia chromosomu prawidłowego lub z chromatydy siostrzanej na koniec drugiego ramienia chromosomu zawierającego delecję (Ballif i wsp., 2004; Carvalho i Lupski, 2016; Leffak, 2017; Sakofsky i Malkova, 2017).

Z powstawaniem translokacji chromosomowych mogą być związane również tzw. miejsca łamliwe chromosomów, tj. regiony chromosomowe podatne na złamanie, dziedziczne i konserwatywne ewolucyjnie, o podwyższonej liczbie przerw, zwężeń lub pęknięć po procesie replikacji DNA, występujące w regionach chromatyny nieprawidłowo upakowanej podczas mitozy (Arlt i wsp., 2006; Black i Giunta, 2018; Barros i wsp., 2017; Feng i Chakraborty, 2017; Lukusa i Fryns, 2008). Miejsca łamliwe chromosomów mogą stanowić potencjalne regiony rearanżacji i sprzyjać większej liczbie wymian między chromatydami siostrzanymi, powielaniu liczby kopii genów wewnątrz chromosomu oraz odgrywać rolę tzw. miejsc gorących (ang. hotspots) podczas inicjacji powstawania delecji lub translokacji (Lukusa i Fryns, 2008). Wyodrębnia się dwie kategorie miejsc łamliwych: 1) powszechne miejsca łamliwe (ang. common fragile sites) - region

60

łamliwy chromosomu zawierający hipoacetylowane histony, głównie w obrębie sekwencji DNA bogatych w pary AT oraz wykazujących tendencję do przyjmowania nietypowych struktur II-rzędowych lub tzw. spinki do włosów (*Debatisse* i *Rosselli*, 2018; *Feng* i *Chakraborty*, 2017; *Lukusa* i *Fryns*, 2008); 2) rzadkie miejsca łamliwe (ang. *rare fragile sites*) – regiony DNA bogate w sekwencje AT/TA lub w trójki nukleotydów CCG/CGG, sprzyjające formowaniu struktury DNA w konformacji innej niż B-DNA, o większej elastyczności i skrętności nici DNA oraz charakteryzujące się obniżoną podatnością przyłączania się nukleosomów do DNA (*Durkin* i *Glover*, 2007; *Lukusa* i *Fryns*, 2008).

# Efekt interchromosomowy/zaburzenia mejotyczne

Z danych literaturowych wynika, że u 40–64% nosicieli TCW występuje tzw. efekt interchromosomowy, czyli podwyższona częstość aneuploidalnych plemników na skutek zaburzeń w rozchodzeniu się chromosomów niezaangażowanych w translokację (Anton i wsp., 2011; Blanco i wsp., 2000; Douet-Guilbert i wsp., 2005; Estop i wsp., 2000; *Godo i wsp.*, 2013; *Li i wsp.*, 2015; *Machev i wsp.*, 2005; Moretti i wsp., 2009; Tulay i wsp., 2015; Vozdova i wsp., 2012). Aneuploidie stanowią przykład numeryczny aberracji (liczby) chromosomów, powstają w wyniku błędów mejotycznych, czyli nieprawidłowego rozchodzenia się chromosomów do komórek potomnych (Ioannou i Tempest, 2015; Ioannou i wsp., 2018; Martin, 2005; Uroz i Templado, 2012). Błędy w mejozie męskich komórek rozrodczych wynikają ze zredukowanej liczby chiazm lub ich braku lub też przedwczesnego rozchodzenia się chromatyd siostrzanych (*Ioannou* i *Tempest*, 2015; Ioannou i wsp., 2018; Uroz i Templado, 2012). Do większości nieprawidłowości dochodzi podczas I podziału mejotycznego, co zostało potwierdzone obserwacjami wykazującymi ponad 5-krotnie wyższy odsetek aneuploidalnych spermatocytów II rzędu względem spermatocytów I-rzędowych (Ioannou i Tempest, 2015; Ioannou i wsp., 2018; Sarrate i wsp., 2014, 2018; Uroz i Templado, 2012). Większa częstość aneuploidii dotyczy głównie chromosomów z grupy G, w których z racji małego rozmiaru liczba chiazm może być obniżona lub może nie być ich wcale, oraz chromosomów płci, w których rekombinacja ma miejsce na ograniczonym, krótkim PAR.

Za ok. 95% aneuploidii obserwowanych we wczesnych zarodkach odpowiadają zaburzenia przebiegu mejozy matczynej i obejmują one błędy w I podziale mejotycznym (3:1 w stosunku do II podziału mejotycznego) (*Buwe i wsp.*, 2005; *Kort i wsp.*, 2018). Dotyczy to głównie chromosomów autosomalnych, podczas gdy aneuploidie chromosomów płci są zdecydowanie pochodzenia ojcowskiego (6% 47,XXX; 50% 47,XXY; 100% 47,XYY) (*Hall i wsp.*, 2006; *Kort i wsp.*, 2018). Chromosomami, dla których poziom aneuploidii jest badany najczęściej, są: 13, 18, 21, X i Y. Jest to spowodowane faktem, że tylko zarodki z trisomią chromosomów 13, 18 i 21 oraz aneuploidia chromosomów płci są w stanie przeżyć przy zaistnieniu wad wrodzonych (Altug-Teber i wsp., 2007). Co więcej, wśród autosomów jedynie trisomia chromosomu 21 (zespół Downa) pozwala na osiągniecie wieku dojrzałego, przy czym jedynie 6–10% przypadków tej trisomii jest pochodzenia ojcowskiego. Ponadto analizie poziomu aneuploidii często poddaje się również chromosomy 15, 16 oraz 22, ze względu na zaobserwowane wyższe ryzyko poronień na skutek aneuploidii tych chromosomów (Elkarhat i wsp., 2019; Maxwell i wsp., 2016; Pylyp i wsp., 2018; Rubio i wsp., 2019). W przypadku chromosomów płci najczęściej spotykaną aberracją jest zespół Klinefeltera (47,XXY) przypadający na 0,1–0,2% nowo narodzonych dzieci (Mau-Holzmann, 2005; Vialard i wsp., 2012). Szacuje się, że wśród niepłodnych mężczyzn odsetek ten wzrasta od 5% (oligozoospermia) do 10% (azoospermia) (Ferlin i wsp., 2005).

Szacuje się, że u płodnych mężczyzn o prawidłowych parametrach nasienia (normozoospermia) odsetek plemników aneuploidalnych wynosi średnio ok. 4,5% (3–5%) (Chatziparasidou i wsp., 2015; Ioannou i Tempest, 2015; Ioannou i wsp., 2018; Muriel i wsp., 2007; Templado i wsp., 2011), w tym: średni odsetek plemników z aneuploidią chromosomów autosomalnych (za wyjątkiem chromosomów 3 i 22) wynosi 0,09% (0,03-0,12%), chromosomów: 3, 14, 21 i 22 0,2-0,47%, chromosomu 18 0,03-0,25%, chromosomów X i Y 0,26% (0,01-0,43%), a plemników diploidalnych 0,19% (0,01–0,38%) (Ioannou i Tempest, 2015; Olszewska i wsp., 2013, 2015; Rubes i wsp., 2005; Templado i wsp., 2011). Różnice w wynikach podawanych w literaturze wynikają z dwóch faktów: występowania zmienności międzyosobniczej oraz tego, że każde laboratorium ma własne grupy kontrolne. Aby wyeliminować błędy wynikające z metodyki FISH (rodzaj sond, wybrane kryterium oceny preparatu), potrzebne są restrykcyjne kryteria laboratoryjne (Garcia-Mengual i wsp., 2019; Templado i wsp., 2005). W plemnikach niektórych zdrowych mężczyzn o prawidłowych parametrach nasienia zaobserwowano zjawisko tzw. wariantów aneuploidii dla wybranych chromosomów (Rubes i wsp., 2005; Tempest i wsp., 2009), co oznacza, że na przestrzeni kilku lat powtarzanych badań poziom aneuploidii badanych chromosomów był cały czas podwyższony. Taka niejednorodność obserwacji w różnych grupach mężczyzn podkreśla złożony charakter zjawiska aneuploidii. Ponadto poziom aneuploidii w plemniku nie zależy od wieku mężczyzny (Donate i wsp., 2016).

Szacuje się, że częstość plemników aneuploidalnych u mężczyzn niepłodnych wzrasta średnio 3-krotnie (2–10-krotnie), co przypuszczalnie jest wynikiem niestabilności w mechanizmach kontrolujących podziały komórkowe, związanych z prawidłowym funkcjonowaniem mikrotubul wrzeciona podziałowego oraz z błędami występującymi podczas rekombinacji (*Chatziparasidou i wsp.*, 2015; *Ioannou i wsp.*, 2018; *Templado i wsp.*, 2011). Podwyższony poziom aneuploidii obserwowany jest u mężczyzn z zaburzonymi parametrami nasienia, jak również w przypadku plemników pozyskiwanych z jąder u mężczyzn z azoospermią. Jednak kwestia związku parametrów nasienia z poziomem aneuploidii w plemnikach nadal pozostaje dyskusyjna (*Ferfouri i wsp.*, 2011; Mazzilli i wsp., 2017; Olszewska i wsp., 2013; Pellestor i wsp., 2001; Tang i wsp., 2010). Również badania plemników frakcjonowanych metodami wypływania swim up oraz wirowania w gradiencie perkolu nie były rozstrzygające – w większości przypadków nie wykazały różnic w czestości plemników aneuploidalnych pomiędzy poszczególnymi frakcjami (Rives i wsp., 2005). Wiadomo również, że poziom aneuploidii chromosomów niezaangażowanych w translokację chromosomową w plemnikach ma swoje odwzorowanie w poziomie aneuploidii w zarodkach (Martin, 2008). Zaobserwowano związek pomiędzy podwyższonym poziomem aneuploidii chromosomów 13, 21, 22, X i Y i/lub częstością plemników diploidalnych u ojców dzieci z zespołami: Downa, Klinefeltera czy Turnera (Martinez-Pasarell i wsp., 1999; Soares i wsp., 2001a, 2001b). Co więcej, badania na plemnikach o podwyższonym stopniu fragmentacji DNA wykazały ok. 4,6-krotnie wyższy poziom aneuploidii chromosomów 18, X i Y względem kontroli (Muriel i wsp., 2007).

Podczas prawidłowego przebiegu profazy I chromosomy X i Y ulegają heterochromatyzacji skutkującej brakiem aktywności transkrypcyjnej i przybierają postać tzw. sex body – struktury subchromatynowej widocznej jedynie podczas pachytenu (Oliver-Bonet i wsp., 2005b). Z licznych doniesień literaturowych wynika, że musi dojść do prawidłowej koniugacji między chromosomami X i Y podczas pachytenu i stanowi to warunek konieczny do tego, aby plemnik był zdolny do zapłodnienia, a towarzyszyć temu musi rekombinacja (Martin, 2005). Potwierdzają to obserwacje zachowania się uniwalentów (nieskoniugowanych chromosomów płci) w spermatocytach, u których brak rekombinacji zatrzymuje spermatocyty na etapie diakinezy, w przeciwieństwie do uniwalentów zrekombinowanych, których obecność stwierdzono w spermatocytach metafazy II podziału mejotycznego (Solari, 1999). Warunkiem prawidłowego przebiegu spermatogenezy jest brak aktywności transkrypcyjnej nieskoniugowanych regionów biwalentu XY. Odnotowano, że zaburzenia inaktywacji tych regionów skutkują apoptozą spermatocytów (Mahadevaiah i wsp., 2008; Royo i wsp., 2010). Liczne doniesienia zdają się również potwierdzać, że asocjacja biwalentu XY z chromosomami autosomalnymi prowadzi do zaburzenia spermatogenezy, a nawet do jej zatrzymania, co skutkuje obniżeniem płodności u mężczyzn, nawet do poziomu azoospermii. Najwyższy odsetek takich asocjacji dotyczy nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych, szczególnie z zaangażowanym chromosomem akrocentrycznym (Ferguson i wsp., 2008; Leng i wsp., 2009; Pigozzi i wsp., 2005; Sciurano i wsp., 2006, 2007, 2012; Vialard *i wsp.*, 2006).

W niniejszej pracy poglądowej przedstawiono obecny stan wiedzy dotyczący TCW. Należy podkreślić istotną rolę obecności TCW w zaburzeniach przebiegu podziałów mejotycznych, co w konsekwencji prowadzić może do niepowodzeń rozrodu oraz pojawienia się wad genetycznych u potomstwa. Warto raz jeszcze podkreślić, że bez badania genetycznego TCW pozostaną niewykryte, albowiem nie ma fenotypowych cech osobniczych wskazujących na osobę – nosiciela genetycznie zrównoważonej TCW, którymi można byłoby się posiłkować.

## Finansowanie

Narodowe Centrum Nauki, projekt grantowy: 2011/01/B/ NZ2/04819.

## Piśmiennictwo

Altug-Teber O., Bonin M., Walter M., Mau-Holzmann U.A., Dufke A., Stappert H. i wsp.: Specific transcriptional changes in human fetuses with autosomal trisomies. Cytogenet Genome Res. 2007, 119, 171–184. PMID: 18253026. DOI: 10.1159/000112058.

*Anton E., Vidal F., Blanco J.*: Interchromosomal effect analyses by sperm FISH: incidence and distribution among reorganization carriers. Syst Biol Reprod Med. 2011, 57, 268–278. PMID: 22092077. DOI: 10.3109/19396368.2011.633682.

Anton E., Vidal F., Blanco J.: Reciprocal translocations: tracing their meiotic behavior. Genet Med. 2008, 10, 730–738. PMID: 18813133. DOI: 10.1097/GIM.0b013e318187760f.

*Anton E., Vidal F., Blanco J.*: Role of sperm FISH studies in the genetic reproductive advice of structural reorganization carriers. Hum Reprod. 2007, 22, 2088–2092. PMID: 17573525. DOI: 10.1093/humrep/dem152.

*Anton E., Vidal F., Egozcue J., Blanco J.*: Preferential alternate segregation in the common t(11;22)(q23;q11) reciprocal translocation: sperm FISH analysis in two brothers. Reprod Biomed Online. 2004, 9, 637–644. PMID: 15670411. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)61774-9.

*Arlt M.F., Durkin S.G., Ragland R.L., Glover T.W.*: Common fragile sites as targets for chromosome rearrangements. DNA Repair. 2006, 5, 1126–1135. PMID: 16807141. DOI: 10.1016/j.dnarep.2006.05.010.

Aten J.A., Stap J., Krawczyk P.M., van Oven C.H., Hoebe R.A., Essers J. i wsp.: Dynamics of DNA double-strand breaks revealed by clustering of damaged chromosome domains. Science. 2004, 303, 92–95. PMID: 14704429. DOI: 10.1126/science.1088845.

*Ballif B.C., Wakui K., Gajecka M., Shaffer L.G.*: Translocation breakpoint mapping and sequence analysis in three monosomy 1p36 subjects with der(1) t(1;1)(p36;q44) suggest mechanisms for telomere capture in stabilizing de novo terminal rearrangements. Hum Genet. 2004, 114, 198–206. PMID: 14579147. DOI: 10.1007/s00439-003-1029-y.

Barratt C.L.R., Björndahl L., De Jonge C.J., Lamb D.J., Osorio Martini F., McLachlan R. i wsp.: The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. Hum Reprod Update. 2017, 23, 660–680. PMID: 28981651. DOI: 10.1093/humupd/dmx021.

Barros A.V., Wolski M.A., Nogaroto V., Almeida M.C., Moreira-Filho O., Vicari M.R.: Fragile sites, dysfunctional telomere and chromosome fusions: What is 5S rDNA role? Gene. 2017, 608, 20–27. PMID: 28111257. DOI: 10.1016/j. gene.2017.01.013.

*Benet J., Oliver-Bonet M., Cifuentes P., Templado C., Navarro J.*: Segregation of chromosomes in sperm of reciprocal translocation carriers: a review. Cytogenet Genome Res. 2005, 111, 281–290. PMID: 16192706. DOI: 10.1159/000086901.

*Bickmore W.A., Teague P.*: Influences of chromosome size, gene density and nuclear position on the frequency of constitutional translocations in the human population. Chromosome Res. 2002, 10, 707–715. PMID: 12575798. DOI: 10.1023/A:1021589031769.

*Black E.M., Giunta S.*: Repetitive Fragile Sites: Centromere Satellite DNA As a Source of Genome Instability in Human Diseases. Genes (Basel) 2018, 9(12) pii: E615. PMID: 30544645. DOI: 10.3390/genes9120615.

*Blanco J., Egozcue J., Vidal F.*: Interchromosomal effects for chromosome 21 in carriers of structural chromosome reorganizations determined by fluorescence in situ hybridization on sperm nuclei. Hum Genet. 2000, 106, 500–505. PMID: 10914679. DOI: 10.1007/s004390000295.

Bonduelle M., Van Assche E., Joris H., Keymolen K., Devroey P., Van Steirteghem A. i wsp.: Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. Hum Reprod. 2002, 17, 2600–2614. PMID: 12351536. DOI: 10.1093/ humrep/17.10.2600.

*Branco M.R., Pombo A.*: Intermingling of chromosome territories in interphase suggests role in translocations and transcription-dependent associations. PLoS Biol. 2006, 4, e138. PMID: 16623600. DOI: 10.1371/journal.pbio.0040138.

Brugnon F., Van Asche E., Verheyen G., Sion B., Boucher D., Pouly J.L. i wsp.: Study of two markers of apoptosis and meiotic segregation in ejaculated sperm of chromosomal translocation carrier patients. Hum Reprod. 2006, 21, 685–693. PMID: 16339168. DOI: 10.1093/humrep/dei401.

Brunet B.C.F.K., Shen J., Cai L., Xie J., Cui Y., Liu J. i wsp.: Preimplantation genetic testing for complex chromosomal rearrangement carriers by next-generation sequencing. Reprod Biomed Online. 2018, 37, 375–382. PMID: 30314889. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.07.001.

*Burns J.P., Koduru P.R., Alonso M.L., Chaganti R.S.*: Analysis of meiotic segregation in a man heterozygous for two reciprocal translocations using the hamster in vitro penetration system. Am J Hum Genet. 1986, 38, 954– 964. PMID: 3728467.

*Buwe A., Guttenbach M., Schmid M.*: Effect of paternal age on the frequency of cytogenetic abnormalities in human spermatozoa. Cytogenet Genome Res. 2005, 111, 213–228. PMID: 16192697. DOI: 10.1159/000086892.

*Carvalho C.M., Lupski J.R.*: Mechanisms underlying structural variant formation in genomic disorders. Nat Rev Genet. 2016, 17, 224–238. PMID: 26924765. DOI: 10.1038/nrg.2015.25.

*Carvalho C.M., Zhang F., Lupski J.R.*: Structural variation of the human genome: mechanisms, assays, and role in male infertility. Syst Biol Reprod Med. 2011, 57, 3–16. PMID: 21210740. DOI: 10.3109/19396368.2010.527427.

*Cassuto N.G., Le Foll N., Chantot-Bastaraud S., Balet R., Bouret D., Rouen A. i wsp.*: Sperm fluorescence in situ hybridization study in nine men carrying a Robertsonian or a reciprocal translocation – relationship between segregation modes and high-magnification sperm morphology examination. Fertil Steril. 2011, 96, 826–832. PMID: 21871621. DOI: 10.1016/j. fertnstert.2011.07.1143.

*Chatziparasidou A., Christoforidis N., Samolada G., Nijs M.*: Sperm aneuploidy in infertile male patients: a systematic review of the literature. Andrologia. 2015, 47, 847–860. PMID: 25352353. DOI: 10.1111/and.12362.

*Cifuentes P., Navarro J., Míguez L., Egozcue J., Benet J.*: Sperm segregation analysis of a complex chromosome rearrangement, 2;22;11, by whole chromosome painting. Cytogenet Cell Genet. 1998, 82, 204–209. PMID: 9858818. DOI: 10.1159/000015101.

*Cora T., Acar H., Kaynak M.*: Molecular cytogenetic detection of meiotic segregation patterns in sperm nuclei of carriers of 46,XY,t(15;17)(q21;q25). J Androl. 2002, 23, 793–798. PMID: 12399524. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2002. tb02335.x.

*De Braekeler M., Dao T.*: Cytogenetic studies in male infertility: a review. Hum Reprod. 1991, 6, 245–250. PMID: 2056021. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137315.

*De Carvalho A.F., da Silva Bellucco F.T., Kulikowski L.D., Toralles M.B., Melaragno M.I.*: Partial 5p monosomy or trisomy in 11 patients from a family with a t(5;15)(p13.3;p12) translocation. Hum Genet. 2008, 124, 387–392. PMID: 18777129. DOI: 10.1007/s00439-008-0557-x.

de Kretser D.M.: Male infertility. Lancet. 1997, 349, 787–790. PMID: 9074589. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)08341-9. *Debatisse M., Rosselli F.:* A journey with common fragile sites: From S phase to telophase. Genes Chromosomes Cancer. 2019, 58, 305–316. PMID: 30387289. DOI: 10.1002/gcc.22704.

Donate A., Estop A.M., Giraldo J., Templado C.: Paternal Age and Numerical Chromosome Abnormalities in Human Spermatozoa. Cytogenet Genome Res. 2016, 148, 241–248. PMID: 27322585. DOI: 10.1159/000446724.

*Douet-Guilbert N., Bris M.J., Amice V., Marchetti C., Delobel B., Amice J. i wsp.*: Interchromosomal effect in sperm of males with translocations: report of 6 cases and review of the literature. Int J Androl. 2005, 28, 372–379. PMID: 16300670. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00571.x.

*Durkin S.G., Glover T.W.*: Chromosome fragile sites. Annu Rev Genet. 2007, 41, 169–92. PMID: 17608616. DOI: 10.1146/annurev.genet.41.042007.165900.

Eisfeldt J., Pettersson M., Vezzi F., Wincent J., Käller M., Gruselius J. i wsp.: Comprehensive structural variation genome map of individuals carrying complex chromosomal rearrangements. PLoS Genet. 2019, 15, e1007858. PMID: 30735495. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007858.

*Elkarhat Z., Kindil Z., Zarouf L., Razoki L., Aboulfaraj J., Elbakay C. i wsp.:* Chromosomal abnormalities in couples with recurrent spontaneous miscarriage: a 21-year retrospective study, a report of a novel insertion, and a literature review. J Assist Reprod Genet. 2019, 36, 499–507. PMID: 30470960. DOI: 10.1007/s10815-018-1373-4.

*Elliott B., Jasin M.*: Double-strand breaks and translocations in cancer. Cell Mol Life Sci. 2002, 59, 373–385. PMID: 11915950. DOI: 10.1007/ s00018-002-8429-3.

*Escudero T., Abdelhadi I., Sandalinas M., Munné S.*: Predictive value of sperm fluorescence in situ hybridization analysis on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for translocations. Fertil Steril. 2003, 79, 1528–1534. PMID: 12801555. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00252-8.

*Escudero T., Estop A., Fischer J., Munne S.*: Preimplantation genetic diagnosis for complex chromosome rearrangements. Am J Med Genet A. 2008, 146A, 1662–1669. PMID: 18536046. DOI: 10.1002/ajmg.a.32286.

*Estop A.M., Cieply K., Munne S., Surti U., Wakim A., Feingold E.*: Is there an interchromosomal effect in reciprocal translocation carriers? Sperm FISH studies. Hum Genet. 2000, 106, 517–524. PMID: 10914681. DOI: 10.1007/s004390000275.

*Estop A.M., Levinson F., Cieply K., Vankirk V.*: The segregation of a translocation t(1;4) in two male carriers heterozygous for the translocation. Hum Genet. 1992, 89, 425–429. PMID: 1618491. DOI: 10.1007/bf00194315.

*Faraut T., Mermet M.A., Demongeot J., Cohen O.*: Cooperation of selection and meiotic mechanisms in the production of imbalances in reciprocal translocations. Cytogenet Cell Genet. 2000, 88, 15–21. PMID: 10773657. DOI: 10.1159/000015476.

*Feng W., Chakraborty A.*: Fragility Extraordinaire: Unsolved Mysteries of Chromosome Fragile Sites. Adv Exp Med Biol. 2017, 1042, 489–526. PMID: 29357071. DOI: 10.1007/978-981-10-6955-0\_21.

*Ferfouri F., Boitrelle F., Clément P., Molina Gomes D., Selva J., Vialard F.*: Can one translocation impact the meiotic segregation of another translocation? A sperm-FISH analysis of a 46,XY,t(1;16)(q21;p11.2),t(8;9) (q24.3;p24) patient and his 46,XY,t(8;9)(q24.3;p24) brother and cousin. Mol Hum Reprod. 2013, 19, 109–117. PMID: 23100463. DOI: 10.1093/molehr/gas048.

*Ferfouri F., Boitrelle F., Tapia S., Gomes D.M., Selva J., Vialard F.*: Sperm FISH analysis of a 46,XY,t(3;6)(p24;p21.2), inv(8)(p11;2q21.2) double chromosomal rearrangement. Reprod Biomed Online. 2012, 24: 219–223. PMID: 22196892. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.10.009.

*Ferfouri F., Selva J., Boitrelle F., Gomes D.M., Torre A., Albert M. i wsp.*: The chromosomal risk in sperm from heterozygous Robertsonian translocation carriers is related to the sperm count and the translocation type. Fertil Steril. 2011, 96, 1337–1343. PMID: 21963229. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.008.

*Ferguson K.A., Chow V., Ma S.*: Silencing of unpaired meiotic chromosomes and altered recombination patterns in an azoospermic carrier of a t(8;13) reciprocal translocation. Hum Reprod. 2008, 23, 988–995. PMID: 18270180. DOI: 10.1093/humrep/den013.

*Ferlin A., Arredi B., Foresta C.*: Genetic causes of male infertility. Reprod Toxicol. 2006, 22, 133–141. PMID: 16806807. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.04.016.

*Ferlin A., Garolla A., Foresta C.:* Chromosome abnormalities in sperm of individuals with constitutional sex chromosomal abnormalities. Cytogenet Genome Res. 2005, 111, 310–316. PMID: 16192710. DOI: 10.1159/000086905.

*Fukami M., Shima H., Suzuki E., Ogata T., Matsubara K., Kamimaki T.:* Catastrophic cellular events leading to complex chromosomal rearrangements in the germline. Clin Genet. 2017, 91, 653–660. PMID: 27888607. DOI: 10.1111/cge.12928.

*Gajęcka M., Gentles A.J., Tsai A., Chitayat D., Mackay K.L., Glotzbach C.D. i wsp.*: Unexpected complexity at breakpoint junctions in phenotypically normal individuals and mechanisms involved in generating balanced translocations t(1;22)(p36;q13). Genome Res. 2008, 18, 1733–1742. PMID: 18765821. DOI: 10.1101/gr.077453.108.

García-Mengual E., Triviño J..C, Sáez-Cuevas A., Bataller J., Ruíz-Jorro M., Vendrell X.: Male infertility: establishing sperm aneuploidy thresholds in the laboratory. J Assist Reprod Genet. 2019, 36, 371–381. PMID: 30604135. DOI: 10.1007/s10815-018-1385-0.

Garcia-Peiro A., Oliver-Bonet M., Navarro J., Abad C., Guitart M., Amengual M.J. i wsp.: Dynamics of sperm DNA fragmentation in patients carrying structurally rearranged chromosomes. Int J Androl. 2011, 34, e546-e553. PMID: 21535010. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01153.x.

*Gardner R.J., Amor D.J.*: Gardner and Sutherland's Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford University Press, Fifth Edition. 2018.

*Gekas J., Thepot F., Turleau C., Siffroi J.P., Dadoune J.P., Briault S. i wsp.*: Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. Hum Reprod. 2001, 16, 82–90. PMID: 11139542. DOI: 10.1093/humrep/16.1.82.

*Ghosh R., Das D., Franco S.*: The Role for the DSB Response Pathway in Regulating Chromosome Translocations. Adv Exp Med Biol. 2018, 1044, 65–87. PMID: 11139542. DOI: 10.1093/humrep/16.1.82.

*Gianaroli L., Magli M.C., Ferraretti A.P., Munné S., Balicchia B., Escudero T. i wsp.*: Possible interchromosomal effect in embryos generated by gametes from translocation carriers. Hum Reprod. 2002, 17, 3201–3207. PMID: 12456624. DOI: 10.1093/humrep/17.12.3201.

*Giardino D., Corti C., Ballarati L., Colombo D., Sala E., Villa N. i wsp.*: De novo balanced chromosome rearrangements in prenatal diagnosis. Prenat Diagn. 2009, 29, 257–265. PMID: 19248039. DOI: 10.1002/pd.2215.

*Giardino D., Corti C., Ballarati L., Finelli P., Valtorta C., Botta G. i wsp.*: Prenatal diagnosis of a de novo complex chromosome rearrangement (CCR) mediated by six breakpoints, and a review of 20 prenatally ascertained CCRs. Prenat Diagn. 2006, 26, 565–570. PMID: 16683274. DOI: 10.1002/pd.1460.

*Godo A., Blanco J., Vidal F., Anton E.*: Accumulation of numerical and structural chromosome imbalances in spermatozoa from reciprocal translocation carriers. Hum Reprod. 2013, 28, 840–849. PMID: 23250926. DOI: 10.1093/humrep/des431.

*Goldman A.S.H., Hulten M.A.*: Analysis of chiasma frequency and first meiotic segregation in a human male reciprocal translocation heterozygote, t(1;11)(p36.3;q13.1), using fluorescence in situ hybridization. Cytogenet Cell Genet. 1993, 63, 16–23. PMID: 8449032. DOI: 10.1159/000133493.

*Goumy C., Mihaescu M., Tchirkov A., Giollant M., Benier C., Francannet C. i wsp.*: De novo balanced complex chromosome rearrangement (CCR) involving chromosome 8, 11 and 16 in a boy with mild developmental delay and psychotic disorder. Genet Couns. 2006, 17, 371–379. PMID: 17100206.

*Grasshoff U., Singer S., Liehr T., Starke H., Fode B., Schöning M. i wsp.*: A complex chromosomal rearrangement with a translocation 4;10;14 in a fertile male carrier: ascertainment through an offspring with partial trisomy 14q13-->q24.1 and partial monosomy 4q27-->q28 [corrected]. Cytogenet Genome Res. 2003, 103, 17–23 PMID: 15004458. DOI: 10.1159/000076282.

Halgren C., Nielsen N.M., Nazaryan-Petersen L., Silahtaroglu A., Collins R.L., Lowther C. i wsp.: Risks and Recommendations in Prenatally Detected De Novo Balanced Chromosomal Rearrangements from Assessment of Long--Term Outcomes. Am J Hum Genet. 2018, 102, 1090–1103. PMID: 29805044. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.04.005.

Hall H., Hunt P., Hassold T.: Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. Curr Opin Genet Dev. 2006, 16, 323–329. PMID: 16647844. DOI: 10.1016/j. gde.2006.04.011.

Handel M.A.: The XY body: a specialized meiotic chromatin domain. Exp Cell Res. 2004, 296, 57–63. PMID: 15120994. DOI: 10.1016/j.yexcr.2004.03.008.

Harton G.L., Tempest H.G.: Chromosomal disorders and male infertility. Asian J Androl. 2012, 14, 32–39. PMID: 22120929. DOI: 10.1038/aja.2011.66.

Honda H., Miharu N., Ohashi Y., Honda N., Hara T., Ohama K.: Analysis of segregation and aneuploidy in two reciprocal translocation carriers, t(3;9) (q26.2;q32) and t(3;9)(p25;q32), by triple-color fluorescence in situ hybridization. Hum Genet. 1999, 105, 428–436. PMID: 10598808. DOI: 10.1007/ s004390051126.

Hornak M., Vozdova M., Musilova P., Prinosilova P., Oracova E., Linkova V. i wsp.: Comprehensive meiotic segregation analysis of a 4-breakpoint t(1;3;6) complex chromosome rearrangement using single sperm array comparative genomic hybridization and FISH. Reprod Biomed Online. 2014, 29, 499– 508. PMID: 25154015. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.06.014.

Houge G., Liehr T., Schoumans J., Ness G.O., Solland K., Starke H. i wsp.: Ten years follow up of a boy with a complex chromosomal rearrangement: going from a > 5 to 15-breakpoint CCR. Am J Med Genet A. 2003, 118A, 235–240. PMID: 12673653. DOI: 10.1002/ajmg.a.10106.

*Iliakis G., Murmann T., Soni A.*: Alternative end-joining repair pathways are the ultimate backup for abrogated classical non-homologous end-joining and homologous recombination repair: Implications for the formation of chromosome translocations. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2015, 793, 166–175. PMID: 26520387. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2015.07.001.

*Ioannou D., Fortun J., Tempest H.G.*: Meiotic nondisjunction and sperm aneuploidy in humans. Reproduction. 2018, pii: REP-18-0318. PMID: 30390610. DOI: 10.1530/REP-18-0318.

*Ioannou D., Tempest H.G.*: Meiotic Nondisjunction: Insights into the Origin and Significance of Aneuploidy in Human Spermatozoa. Adv Exp Med Biol. 2015, 868, 1–21. PMID: 26178843. DOI: 10.1007/978-3-319-18881-2\_1.

*Jalbert P., Sele B., Jalbert H.*: Reciprocal translocations: a way to predict the mode of imbalanced segregation by pachytene-diagram drawing. Hum Genet. 1980, 55, 209–222. PMID: 7450764. DOI: 10.1007/bf00291769.

Johannisson R., Lohrs U., Wolff H.H., Schwinger E.: Two different XY-quadrivalent associations and impairment of fertility in men. Cytogenet. Cell Genet. 1987, 45, 222–230. PMID: 3319437. DOI: 10.1159/000132458.

Kang S.H., Shaw C., Ou Z., Eng P.A., Cooper M.L., Pursley A.N. i wsp.: Insertional translocation detected using FISH confirmation of array-comparative genomic hybridization (aCGH) results. Am J Med Genet A. 2010, 152A: 1111–1126. PMID: 20340098. DOI: 10.1002/ajmg.a.33278.

*Kékesi A., Erdei E., Török M., Drávucz S., Tóth A.*: Segregation of chromosomes in spermatozoa of four Hungarian translocation carriers. Fertil Steril. 2007, 88, 212.e5-11. PMID: 17274993. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.097.

*Kim J.W., Chang E.M., Song S.H., Park S.H., Yoon T.K., Shim S.H.*: Complex chromosomal rearrangement in infertile males: complexity of rearrangement affects spermatogenesis. Fertil Steril. 2011, 95, 349–352. PMID: 20864097. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.014.

*Kirkpatrick G., Ma S.*: Meiotic segregation and interchromosomal effects in a rare (1:2:10) complex chromosomal rearrangement. J Assist Reprod Genet. 2012, 29, 77–81. PMID: 22105185. DOI: 10.1007/s10815-011-9655-0.

Kloosterman W.P., Guryev V., van Roosmalen M., Duran K.J., de Bruijn .E, Bakker S.C., i wsp.: Chromothripsis as a mechanism driving complex de novo structural rearrangements in the germline. Hum Mol Genet. 2011, 20, 1916–1924. PMID: 21349919. DOI: 10.1093/hmg/ddr073.

*Koduru P.R.*: Metaphase I orientation of chain-forming interchange quadrivalents: a theoretical consideration. Genetics. 1984, 108, 707–718. PMID: 17246241.

*Kort J.D., McCoy R.C., Demko Z., Lathi R.B.*: Are blastocyst aneuploidy rates different between fertile and infertile populations? J Assist Reprod Genet. 2018, 35, 403–408. PMID: 29063503. DOI: 10.1007/s10815-017-1060-x.

*Kuroda M., Tanabe H., Yoshida K., Oikawa K., Saito A., Kiyuna T. i wsp.*: Alteration of chromosome positioning during adipocyte differentiation. J Cell Sci. 2004, 117, 5897–5903. PMID: 15537832. DOI: 10.1242/jcs.01508.

*Leffak M.*: Break-induced replication links microsatellite expansion to complex genome rearrangements. Bioessays. 2017, 39. PMID: 28621832. DOI: 10.1002/bies.201700025.

*Leng M., Li G., Zhong L., Hou H., Yu D., Shi* Q.: Abnormal synapsis and recombination in an azoospermic male carrier of a reciprocal translocation t(1;21). Fertil Steril. 2009, 91, 1293.e17-22. PMID: 19200961. DOI: 10.1016/j. fertnstert.2008.12.049.

*Li L.L., Dong Y., Wang R.X., An N., Yun X., Liu R.Z.*: Sperm aneuploidy and implications for genetic counseling in a pedigree of three t(1;3) balanced trans-

location carriers. Genet Mol Res. 2015, 14, 5003–5009. PMID: 25966275. DOI: 10.4238/2015.May.12.3.

*Lim C.K., Cho J.W, Kim J.Y., Kang I.S., Shim S.H., Jun J.H.*: A healthy live birth after successful preimplantation diagnosis for carriers of complex chromosome rearrangements. Fertil Steril. 2008, 90, 1680–1684. PMID: 18076880. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.08.016.

*Lledó B., Ortiz J.A., Morales R., Ten J., de la Fuente P.E., García-Ochoa C i wsp.*: The paternal effect of chromosome translocation carriers observed from meiotic segregation in embryos. Hum Reprod. 2010, 25, 1843–1848. PMID: 20511301. DOI: 10.1093/humrep/deq111.

Loup V., Bernicot I., Janssens P., Hedon B., Hamamah S., Pellestor F. i wsp.: Combined FISH and PRINS sperm analysis of complex chromosome rearrangement t(1;19;13): an approach facilitating PGD. Mol Hum Reprod. 2010, 16, 111–116. PMID: 20019162. DOI: 10.1093/molehr/gap105.

*Lukusa T., Fryns J.P.*: Human chromosome fragility. Biochim Biophys Acta. 2008, 1779, 3–16. PMID: 18078840. DOI: 10.1016/j.bbagrm.2007.10.005.

*Ly P., Cleveland D.W.*: Rebuilding Chromosomes After Catastrophe: Emerging Mechanisms of Chromothripsis. Trends Cell Biol. 2017, 27, 917–930. PMID: 28899600. DOI: 10.1016/j.tcb.2017.08.005.

Machev N., Gosset P., Warter S., Treger M., Schillinger M., Viville S.: Fluorescence in situ hybridization sperm analysis of six translocation carriers provides evidence of an interchromosomal effect. Fertil Steril. 2005, 84, 365–373. PMID: 16084877. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.026.

*Madan K.*: Balanced complex chromosome rearrangements: reproductive aspects. A review. Am J Med Genet A. 2012, 158A, 947–963. PMID: 22383246. DOI: 10.1002/ajmg.a.35220.

Mahadevaiah S.K., Bourc'his D., de Rooij D.G., Bestor T.H., Turner J.M., Burgoyne P.S.: Extensive meiotic asynapsis in mice antagonises meiotic silencing of unsynapsed chromatin and consequently disrupts meiotic sex chromosome inactivation. J Cell Biol. 2008, 182, 263–276. PMID: 18663141. DOI: 10.1083/jcb.200710195.

*Martin R.H.*: Cytogenetic determinants of male fertility. Hum Reprod Update. 2008, 14, 379–390. PMID: 18535003. DOI: 10.1093/humupd/dmn017.

*Martin R.H.*: Mechanisms of nondisjunction in human spermatogenesis. Cytogenet Genome Res. 2005, 111, 245–249. PMID: 16192700. DOI: 10.1159/000086895.

*Martínez-Pasarell O., Templado C., Vicens-Calvet E., Egozcue J., Nogués C.*: Paternal sex chromosome aneuploidy as a possible origin of Turner syndrome in monozygotic twins: case report. Hum Reprod. 1999, 14, 2735– 2738. PMID: 10548612. DOI: 10.1093/humrep/14.11.2735.

*Mas J., Sabouni R., Bocca S.*: A novel male 2;4;14 complex chromosomal translocation with normal semen parameters but 100% embryonic aneuploidy. J Assist Reprod Genet. 2018, 35, 907–912. PMID: 29380280. DOI: 10.1007/s10815-018-1126-4.

*Matzuk M.M., Lamb D.J.*: The biology of infertility: research advances and clinical challenges. Nat Med. 2008, 14, 1197–1213. PMID: 18989307. DOI: 10.1038/nm.f.1895.

*Mau-Holzmann U.A.*: Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. Cytogenet Genome Res. 2005, 111, 317–336. PMID: 16192711. DOI: 10.1159/000086906.

Maxwell S.M., Colls P., Hodes-Wertz B., McCulloh D.H., McCaffrey C., Wells D. i wsp.: Why do euploid embryos miscarry? A case-control study comparing the rate of aneuploidy within presumed euploid embryos that resulted in miscarriage or live birth using next-generation sequencing. Fertil Steril. 2016, 106, 1414–1419.e5. PMID: 27692437. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.017.

*Mazzilli* R., *Cimadomo D., Vaiarelli A., Capalbo A., Dovere L., Alviggi E. i wsp.*: Effect of the male factor on the clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection combined with preimplantation aneuploidy testing: observational longitudinal cohort study of 1,219 consecutive cycles. Fertil Steril. 2017, 108, 961–972.e3. PMID: 28985908. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.033.

*Meaburn K.J., Misteli T., Soutoglou E.*: Spatial genome organization in the formation of chromosomal translocations. Semin Cancer Biol. 2007, 17, 80–90. PMID: 17137790. DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.10.008.

*Mefford H.C., Trask B.J.*: The complex structure and dynamic evolution of human subtelomeres. Nat Rev Genet. 2002, 3, 91–102. PMID: 11836503. DOI: 10.1038/nrg727.

Midro A.T., Panasiuk B., Stasiewicz-Jarocka B., Olszewska M., Wiland E., Myśliwiec M i wsp.: Recurrence risks for different pregnancy outcomes and meiotic segregation analysis of spermatozoa in carriers of t(1;11)(p36.22;q12.2). J Hum Genet. 2014, 59, 667–674. PMID: 25319850. DOI: 10.1038/jhg.2014.92.

*Midro A.T., Stasiewicz-Jarocka B.*: Określanie prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównowazonym kariotypem w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych. Część I. diagnostyka cytogenetyczna translokacji. Diagn Lab. 2001a, 37, 59–68.

Midro A.T., Stasiewicz-Jarocka B.: Określanie prawdopodobieństwa urodzenia dziecka z niezrównowazonym kariotypem w rodzinach nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych. Część II. Analiza rodowodowa. Grupy indywidualnego ryzyka genetycznego nosicieli translokacji chromosomowych wzajemnych. Diagn Lab. 2001b, 37, 69–76.

*Midro A.T., Wiland E., Panasiuk B., Leśniewicz R., Kurpisz M.*: Risk evaluation of carriers with chromosome reciprocal translocation t(7;13)(q34;q13) and concomitant meiotic segregation analyzed by FISH on ejaculated spermatozoa. Am J Med Genet A. 2006, 140, 245–256. PMID: 16411217. DOI: 10.1002/ajmg.a.31083.

Morel F., Douet-Guilbert N., Le Bris M.J., Herry A., Marchetti C., Lefebvre V., D i wsp.: Lack of intraindividual variation of unbalanced spermatozoa frequencies from a 46,XY,t(9;22)(q21;q11.2) carrier: case report. Hum Reprod. 2004b, 19, 2227–2230. PMID: 15298974. DOI: 10.1093/humrep/deh439.

Morel F., Douet-Guilbert N., Roux C., Tripogney C., Le Bris M.J., De Braekeleer M. i wsp.: Meiotic segregation of a t(7;8)(q11.21;cen) translocation in two carrier brothers. Fertil Steril. 2004a, 81, 682–685. PMID: 15037421. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.034.

Moretti E., Pascarelli N.A., Giannerini V., Geminiani M., Anichini C., Collodel G.: 18, X, Y aneuploidies and transmission electron microscopy studies in spermatozoa from five carriers of different reciprocal translocations. Asian J Androl. 2009, 11, 325–332. PMID: 19349951. DOI: 10.1038/aja.2008.31.

*Mortimer J.G., Chewings W.E., Gardner R.J.*: A further report on a kindred with cases of 4p trisomy and monosomy. Hum Hered. 1980, 30, 58–61. PMID: 7353891. DOI: 10.1159/000153091.

Munné S., Chen S., Fischer J., Colls P., Zheng X., Stevens J. i wsp.: Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages. Fertil Steril. 2005, 84, 331–335. PMID: 7353891. DOI: 10.1159/000153091.

Muriel L., Goyanes V., Segrelles E., Gosálvez .J, Alvarez J.G., Fernández J.L.: Increased aneuploidy rate in sperm with fragmented DNA as determined by the sperm chromatin dispersion (SCD) test and FISH analysis. J Androl. 2007, 28: 38–49. PMID: 16899813. DOI: 10.2164/jandrol.106.000067.

Nikiforova M.N., Stringer J.R., Blough R., Medvedovic M., Fagin J.A., Nikiforov Y.E.: Proximity of chromosomal loci that participate in radiation-induced rearrangements in human cells. Science. 2000, 290, 138–141. PMID: 11021799. DOI: 10.1126/science.290.5489.138.

*Ogilvie C.M., Scriven P.N.*: Meiotic outcomes in reciprocal translocation carriers ascertained in 3-day human embryos. Eur J Hum Genet. 2002, 10, 801–806. PMID: 12461686. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200895.

*Oliver-Bonet M., Benet J., Sun F., Navarro J., Abad C., Liehr T. i wsp.*: Meiotic studies in two human reciprocal translocations and their association with spermatogenetic failure. Hum Reprod. 2005a, 20, 683–688. PMID: 15689348. DOI: 10.1093/humrep/deh654.

*Oliver-Bonet M., Ko E., Martin R.H.*: Male infertility in reciprocal translocation carriers: the sex body affair. Cytogenet Genome Res. 2005b, 111, 343–346. PMID: 16192713. DOI: 10.1159/000086908.

*Oliver-Bonet M., Navarro J., Codina-Pascual M., Abad C., Guitart M., Egozcue J. i wsp.*: From spermatocytes to sperm: meiotic behaviour of human male reciprocal translocations. Hum Reprod. 2004, 19, 2515–2522. PMID: 15333594. DOI: 10.1093/humrep/deh492.

Oliver-Bonet M., Navarro J., Codina-Pascual M., Carrera M., Egozcue J., Benet J.: Meiotic segregation analysis in a t(4;8) carrier: comparison of FISH methods on sperm chromosome metaphases and interphase sperm nuclei. Eur J Hum Genet. 2001, 9(6), 395-403. PMID: 11436119. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200654

Olszewska M., Barciszewska M.Z., Fraczek M., Huleyuk N., Chernykh VB, Zastavna D. i wsp.: Global methylation status of sperm DNA in carriers of chromosome structural aberrations. Asian J Androl. 2017, 19, 117–124. PMID: 26908061. DOI: 10.4103/1008-682X.168684. *Olszewska M., Fraczek M., Huleyuk N., Czernikiewicz A., Wiland E., Boksa M. i wsp.*: Chromatin structure analysis of spermatozoa from reciprocal chromosome translocation (RCT) carriers with known meiotic segregation patterns. Reprod Biol. 2013, 13, 209–220. PMID: 24011192. DOI: 10.1016/j.repbio.2013.06.002.

*Olszewska M., Huleyuk N., Fraczek M., Zastavna D., Wiland E., Kurpisz M.:* Sperm FISH and chromatin integrity in spermatozoa from a t(6;10;11) carrier. Reproduction. 2014, 147, 659–670. PMID: 24713394. DOI: 10.1530/ REP-13-0533.

*Olszewska M., Kurpisz M.*: Mechanizmy powstawania translokacji chromosomowych wzajemnych. W: Na pograniczu Chemii i Biologii. Tom XXXII, Wydawnictwo Naukowe UAM. 13-24, 2014.

Olszewska M., Wanowska E., Kishore A., Huleyuk N., Georgiadis A.P., Yatsenko A.N. i wsp.: Genetic dosage and position effect of small supernumerary marker chromosome (sSMC) in human sperm nuclei in infertile patient. Sci Rep. 2015, 5, 17408. PMID: 26616419. DOI: 10.1038/srep17408.

Olszewska M., Wiland E., Huleyuk N., Fraczek M., Midro A.T., Zastavna D., Kurpisz M.: Chromosome (re)positioning in spermatozoa of fathers and sons – carriers of reciprocal chromosome translocation (RCT). BMC Med Genomics. 2019, 12, 30. PMID: 30709354. DOI: 10.1186/s12920-018-0470-7.

*Ou Z., Stankiewicz P., Xia Z., Breman A.M., Dawson B., Wiszniewska J. i wsp.*: Observation and prediction of recurrent human translocations mediated by NAHR between nonhomologous chromosomes. Genome Res. 2011, 21, 33–46. PMID: 21205869. DOI: 10.1101/gr.111609.110.

*Pandiyan N., Jequier A.M.*: Mitotic chromosomal anomalies among 1210 infertile men. Hum Reprod. 1996, 11, 2604–2608. PMID: 9021359. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019178.

Parada L.A., Sotiriou S., Misteli T.: Spatial genome organization. Exp Cell Res. 2004 296, 64–70. PMID: 15120995. DOI: 10.1016/j.yexcr.2004.03.013.

Pellestor F., Anahory T., Lefort G., Puechberty J., Liehr T., Hédon B. i wsp.: Complex chromosomal rearrangements: origin and meiotic behavior. Hum Reprod Update. 2011b, 17: 476–494. PMID: 21486858. DOI: 10.1093/ humupd/dmr010.

*Pellestor F., Imbert I., Andréo B., Lefort G.*: Study of the occurrence of interchromosomal effect in spermatozoa of chromosomal rearrangement carriers by fluorescence in-situ hybridization and primed in-situ labelling techniques. Hum Reprod. 2001, 16, 1155–1164. PMID: 11387286. DOI: 10.1093/humrep/16.6.1155.

Pellestor F., Puechberty J., Weise A., Lefort G., Anahory T. Liehr T. i wsp.: Meiotic segregation of complex reciprocal translocations: direct analysis of the spermatozoa of a t(5;13;14) carrier. Fertil Steril. 2011a, 95, 2433.e17-22. PMID: 21367411. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.159.

Perrin A., Basinko A., Douet-Guilbert N., Gueganic N., Le Bris M.J., Amice V. i wsp.: Aneuploidy and DNA fragmentation in sperm of carriers of a constitutional chromosomal abnormality. Cytogenet Genome Res. 2011, 133, 100–106. PMID: 21311180. DOI: 10.1159/000323980.

Perrin A., Caer E., Oliver-Bonet M., Navarro J., Benet J., Amice V. i wsp.: DNA fragmentation and meiotic segregation in sperm of carriers of a chromosomal structural abnormality. Fertil Steril. 2009, 92, 583–589. PMID: 18706548. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.052.

Perrin A., Morel F., Douet-Guilbert N., Le Bris M.J., Amice J., Amice V. i wsp.: A study of meiotic segregation of chromosomes in spermatozoa of translocation carriers using fluorescent in situ hybridization. Andrologia. 2010, 42, 27–34. PMID: 20078513. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2009.00951.x.

*Piazza A., Heyer W.D.*: Homologous Recombination and the Formation of Complex Genomic Rearrangements. Trends Cell Biol. 2019, 29, 135–149. PMID: 30497856. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.10.006.

*Pigozzi M.I., Sciurano R.B., Solari A.J.*: Changes in crossover distribution along a quadrivalent in a man carrier of a reciprocal translocation t(11;14). Biocell. 2005, 29, 195–203. PMID: 16187499.

Pylyp L.Y., Mykytenko D.O., Spinenko L.O., Lavrova K.V., Verhoglyad N.V., Zukin V.D.: A case of prenatal detection of a de novo unbalanced complex chromosomal rearrangement involving four chromosomes. Tsitol Genet. 2016, 50, 74–78. PMID: 30480420.

*Pylyp L.Y., Spynenko L.O., Verhoglyad N.V., Mishenko A.O., Mykytenko D.O., Zukin V.D.:* Chromosomal abnormalities in products of conception of first-trimester miscarriages detected by conventional cytogenetic analysis:

a review of 1000 cases. J Assist Reprod Genet. 2018, 35, 265-271. PMID: 29086320. DOI: 10.1007/s10815-017-1069-1.

*Rickards G.K.*: Alternate-1 and alternate-2 orientations in interchange (reciprocal translocation) quadrivalents. Genetics. 1983b, 104, 211–213. PMID: 17246129.

*Rickards G.K.*: Orientation behavior of chromosome multiples of interchange (reciprocal translocation) heterozygotes. Annu Rev Genet. 1983a, 17, 443–498. PMID: 6364963. DOI: 10.1146/annurev.ge.17.120183.002303.

*Rives N.M.*: Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with normal somatic karyotypes: asthenozoospermia. Cytogenet Genome Res. 2005, 111, 358–362. PMID: 16192716. DOI: 10.1159/000086911.

*Rousseaux S., Chevret E., Monteil M., Cozzi J., Pelletier R., Devillard F. i wsp.*: Meiotic segregation in males heterozygote for reciprocal translocation: analysis of sperm nuclei by two and three colour fluorescence in situ hybridization. Cytogenet Cell Genet. 1995, 71, 240–246. PMID: 7587385. DOI: 10.1159/000134118.

*Royo H., Polikiewicz G., Mahadevaiah S.K., Prosser H., Mitchell M., Bradley A. i wsp.*: Evidence that meiotic sex chromosome inactivation is essential for male fertility. Curr Biol. 2010, 20, 2117–2123. PMID: 21093264. DOI: 10.1016/j.cub.2010.11.010.

*Rubes J., Vozdova M., Oracova E., Perreault S.D.*: Individual variation in the frequency of sperm aneuploidy in humans. Cytogenet Genome Res, 2005, 111, 229–236. PMID: 16192698. DOI: 10.1159/000086893.

Rubio C., Rodrigo L., Garcia-Pascual C., Peinado V., Campos-Galindo I., Garcia-Herrero S. i wsp.: Clinical application of embryo aneuploidy testing by NGS. Biol Reprod. 2019. PMID: 30721942. DOI: 10.1093/biolre/ioz019. w druku.

*Sakofsky C.J., Malkova A.*: Break induced replication in eukaryotes: mechanisms, functions, and consequences. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2017, 52, 395–413. PMID: 28427283. DOI: 10.1080/10409238.2017.1314444.

*Sallmyr A., Tomkinson A.E.*: Repair of DNA double-strand breaks by mammalian alternative end-joining pathways. J Biol Chem. 2018, 293, 10536– 10546. PMID: 29530982. DOI: 10.1074/jbc.TM117.000375.

*Sarrate Z., Blanco J., Valero O., Vidal F.*: A comprehensive analysis of chromosomal anomalies in metaphase II spermatocytes from infertile patients. Asian J Androl. 2018, 20, 105–106. PMID: 28230004. DOI: 10.4103/1008-682X.194819.

*Sarrate Z., Vidal F., Blanco J.*: Meiotic abnormalities in metaphase I human spermatocytes from infertile males: frequencies, chromosomes involved, and the relationships with polymorphic karyotype and seminal parameters. Asian J Androl. 2014, 16, 838–844. PMID: 25080930. DOI: 10.4103/1008-682X.135126.

Savage J.R.: Cancer. Proximity matters. Science. 2000, 290, 62–63. PMID: 11183150. DOI: 10.1126/science.290.5489.62.

*Sciurano R., Rahn M., Rey-Valzacchi G., Solari A.J.*: The asynaptic chromatin in spermatocytes of translocation carriers contains the histone variant gamma-H2AX and associates with the XY body. Hum Reprod. 2007, 22, 142–150. PMID: 16920723. DOI: 10.1093/humrep/del330.

*Sciurano R.B., Rahn M.I., Pigozzi M.I., Olmedo S.B., Solari A.J.*: An azoospermic man with a double-strand DNA break-processing deficiency in the spermatocyte nuclei: case report. Hum Reprod. 2006, 21, 1194–1203. PMID: 16495306. DOI: 10.1093/humrep/dei479.

*Sciurano R.B., Rahn M.I., Rey-Valzacchi G., Coco R., Solari A.J.*: The role of asynapsis in human spermatocyte failure. Int J Androl. 2012, 35, 541–549. PMID: 21977946. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01221.x.

*Soares S.R., Templado C., Blanco J., Egozcue J., Vidal F.*: Numerical chromosome abnormalities in the spermatozoa of the fathers of children with trisomy 21 of paternal origin: generalised tendency to meiotic nondisjunction. Hum Genet. 2001b, 108, 134–139. PMID: 11281452. DOI: 10.1007/s004390000449.

*Soares S.R., Vidal F., Bosch M., Martínez-Pasarell O., Nogués C., Egozcue J. i wsp.:* Acrocentric chromosome disomy is increased in spermatozoa from fathers of Turner syndrome patients. Hum Genet. 2001a, 108, 499–503. PMID: 11499675. DOI: 10.1007/s004390100521.

*Solari A.J.*: Synaptonemal complex analysis in human male infertility. Eur J Histochem. 1999, 43, 265-276. PMID: 10682264.

*Spriggs E.L., Martin R.H.*: Analysis of segregation in a human male reciprocal translocation carrier, t(1;11)(p36.3;q13.1), by two-colour fluorescence in situ hybridization. Mol Reprod Dev. 1994, 38, 247–250. PMID: 7917274. DOI: 10.1002/mrd.1080380303.

*Spriggs E.L., Martin R.H., Hulten M.*: Sperm chromosome complements from two human reciprocal translocation heterozygotes. Hum Genet. 1992, 88, 447–452. PMID: 1740322. DOI: 10.1007/bf00215680.

*Stankiewicz P., Lupski J.R.*: The genomic basis of disease, mechanisms and assays for genomic disorders. Genome Dyn. 2006, 1, 1–16. PMID: 18724050. DOI: 10.1159/000092496.

Sun F., Trpkov K., Rademaker A., Ko E., Martin R.H.: Variation in meiotic recombination frequencies among human males. Hum Genet. 2005, 116, 172–178. PMID: 15578224. DOI: 10.1007/s00439-004-1215-6.

*Tang S.S. Gao H., Zhao Y., Ma S.*: Aneuploidy and DNA fragmentation in morphologically abnormal sperm. Int J Androl. 2010, 33: e163-79. PMID: 19732195. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2009.00982.x.

*Tempest H.G., Ko E., Rademaker A., Chan P., Robaire B., Martin R.H.*: Intraindividual and inter-individual variations in sperm aneuploidy frequencies in normal men. Fertil Steril. 2009, 91, 185–192. PMID: 18440524. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.002.

*Templado C., Bosch M., Benet J.*: Frequency and distribution of chromosome abnormalities in human spermatozoa. Cytogenet Genome Res. 2005, 111, 199–205. PMID: 16192695. DOI: 10.1159/000086890.

*Templado C., Navarro J., Requena R., Benet .J, Ballesta F., Egozcue J.*: Meiotic and sperm chromosome studies in a reciprocal translocation t(1;2)(q32;q36). Hum Genet. 1990, 84, 159–162. PMID: 2298451. DOI: 10.1007/bf00208932.

*Templado C., Vidal F., Estop A.*: Aneuploidy in human spermatozoa. Cytogenet Genome Res. 2011, 133, 91–99. PMID: 21282942. DOI: 10.1159/000323795.

*Tsai A.G., Lieber M.R.*: Mechanisms of chromosomal rearrangement in the human genome. BMC Genomics. 2010, 11 Suppl 1: S1 PMID: 20158866. DOI: 10.1186/1471-2164-11-S1-S1.

*Tulay P., Gultomruk M., Findikli N., Yagmur E., Baheci M.*: Is the interchromosomal effect present in embryos derived from Robertsonian and reciprocal translocation carriers particularly focusing on chromosome 10 rearrangements? Zygote 2015, 23, 908–915. PMID: 25424001. DOI: 10.1017/ S0967199414000628.

*Uroz L., Templado C.*: Meiotic non-disjunction mechanisms in human fertile males. Hum Reprod. 2012, 27, 1518–1524. PMID: 22381620. DOI: 10.1093/humrep/des051.

Vander Borght M., Wyns C.: Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018, 62, 2–10. PMID: 29555319. DOI: 10.1016/j. clinbiochem.2018.03.012.

Van Hummelen P., Manchester D., Lowe X., Wyrobek A.J.: Meiotic segregation, recombination, and gamete aneuploidy assessed in a t(1;10)(p22.1;q22.3) reciprocal translocation carrier by three- and four-probe multicolor FISH in sperm. Am J Hum Genet. 1997, 61, 651–659. PMID: 9326331. DOI: 10.1086/515516.

Vialard F., Bailly M., Bouazzi H., Albert M. Pont J.C., Mendes V. i wsp.: The high frequency of sperm aneuploidy in klinefelter patients and in nonobstructive azoospermia is due to meiotic errors in euploid spermatocytes. J Androl. 2012, 33, 1352–1359.

Vialard F., Nouchy M., Malan V., Taillemite J.L., Selva J., Portnoï M.F.: Wholearm translocations between chromosome 1 and acrocentric G chromosomes are associated with a poor prognosis for spermatogenesis: two new cases and review of the literature. Fertil Steril. 2006, 86, 1001.e1-5. PMID: 17027365. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.061.

Vozdova M., Kasikova K., Oracova E., Prinosilova P., Rybar R., Horinova V. i wsp.: The effect of the swim-up and hyaluronian-binding methods on the frequency of abnormal spermatozoa detected by FISH and SCSA in carriers of balanced chromosomal translocations. Hum Reprod. 2012, 27, 930–937. PMID: 22238111. DOI: 10.1093/humrep/der445.

*Vozdova M., Oracova E., Horinova V., Rubes J.*: Sperm fluorescence in situhybridization study of meiotic segregation and an interchromosomal effect in carriers of t(11;18). Hum Reprod. 2008, 23, 581–588. PMID: 18182397. DOI: 10.1093/humrep/dem345.

*Vozdova M., Oracova E., Kasikova K., Prinosilova P., Rybar R., Horinova V. i wsp.*: Balanced chromosomal translocations in men: relationships among semen parameters, chromatin integrity, sperm meiotic segregation and aneuploidy. J Assist Reprod Genet. 2013, 30, 391–405. PMID: 23318982. DOI: 10.1007/s10815-012-9921-9.

*Warburton D.*: De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. Am J Hum Genet. 1991, 49, 995–1013. PMID: 1928105.

WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 2010, 5th ed., World Health Organization.

Wiland E., Hobel C.J., Hill D., Kurpisz M.: Successful pregnancy after preimplantation genetic diagnosis for carrier of t(2;7)(p11.2;q22) with high rates of unbalanced sperm and embryos: a case report. Prenat Diagn. 2008, 28, 36–41. PMID: 18186141. DOI: 10.1002/pd.1899.

Wiland E., Midro A.T., Panasiuk B., Kurpisz M.: The analysis of meiotic segregation patterns and aneuploidy in the spermatozoa of father and son with translocation t(4;5)(p15.1;p12) and the prediction of the individual probability rate for unbalanced progeny at birth. J Androl. 2007, 28, 262–272. PMID: 17021336. DOI: 10.2164/jandrol.106.000919.

Williamson I., Berlivet S., Eskeland R., Boyle S., Illingworth R.S., Paquette D. i wsp.: Spatial genome organization: contrasting views from chromosome conformation capture and fluorescence in situ hybridization. Genes Dev. 2014, 28, 2778–2791. PMID: 25512564. DOI: 10.1101/gad.251694.114. Xie Y., Xu Y., Wang J., Miao B., Zeng Y., Ding C. i wsp.: Preliminary analysis of numerical chromosome abnormalities in reciprocal and Robertsonian translocation preimplantation genetic diagnosis cases with 24-chromosomal analysis with an aCGH/SNP microarray. J Assist Reprod Genet. 2018, 35, 177–186. PMID: 28921398. DOI: 10.1007/s10815-017-1045-9.

*Yakut T., Ercelen N., Acar H., Kimya Y., Egeli U.:* Meiotic segregation analysis of reciprocal translocations both in sperms and blastomeres. Am J Med Genet A. 2006, 140, 1074–1082. PMID: 16596678. DOI: 10.1002/ajmg.a.31215.

Zhang S., Lei C., Wu J., Sun H., Zhou J., Zhu S. i wsp.: Analysis of segregation patterns of quadrivalent structures and the effect on genome stability during meiosis in reciprocal translocation carriers. Hum Reprod. 2018, 33, 757–767. PMID: 29579270. DOI: 10.1093/humrep/dey036.

Zhang L., Wei D., Zhu Y., Jiang W., Xia M., Li J. i wsp.: Interaction of acrocentric chromosome involved in translocation and sex of the carrier influences the proportion of alternate segregation in autosomal reciprocal translocations. Hum Reprod. 2019, 34, 380–387. PMID: 30576528. DOI: 10.1093/ humrep/dey367.

Zorrilla M., Yatsenko A.N.: The Genetics of Infertility: Current Status of the Field. Curr Genet Med Rep. 2013, 1 PMID: 24416713. DOI: 10.1007/s40142-013-0027-1.