

Efecto inter cromosómico en portadores de alteraciones cromosómicas estructurales: Revisión bibliográfica

Interchromosomal effect in carriers of structural chromosomal abnormalities: A review

Castro, Iria; Rodrigo, Lorena; Rubio, Carmen

Iviomics S.L., Departamento diagnóstico genético preimplantacional. Paterna, Valencia. España.

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión sistemática de los estudios publicados hasta la fecha que analizan la incidencia de un efecto inter cromosómico en gametos y embriones derivados de individuos portadores de alteraciones cromosómicas estructurales. Evaluar si este fenómeno debe ser considerado en la estrategia de diagnóstico genético preimplantacional.

Diseño del estudio: Se ha realizado una búsqueda y análisis exhaustivo a través de la base de datos PubMed de los artículos publicados hasta el momento que analizan la participación del efecto inter cromosómico en la generación de aneuploidías.

Resultados: Diferentes estudios sugieren que un efecto inter cromosómico puede actuar como fuente adicional de aneuploidías en gametos de portadores de alteraciones cromosómicas estructurales, aunque los resultados no son homogéneos. A nivel embrionario las consecuencias de este fenómeno también son controvertidas, ya que el origen de las aneuploidías puede deberse a multitud de factores.

Conclusión: La manifestación del efecto inter cromosómico parece depender de las características citogenéticas específicas de la alteración cromosómica, de los sitios de rotura y del tamaño de los segmentos implicados, así como de su proximidad a ciertos bivalentes en la meiosis I. Son necesarios más estudios para determinar si ciertas alteraciones cromosómicas estructurales muestran un riesgo de efecto inter cromosómico que pueda justificar el complementar el diagnóstico genético preimplantacional dirigido a la alteración con un análisis de aneuploidías. La tecnología de arrays de hibridación genómica comparada se presenta como una herramienta diagnóstica más completa al permitir el análisis simultáneo de todos los cromosomas

(Rev Iberoam Fert Rep Hum, 2012; 29: 35-41 ©2011 Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana).

Palabras clave: *Alteración cromosómica estructural. Efecto inter cromosómico. Aneuploidía. Hibridación in situ fluorescente. Diagnóstico genético preimplantacional*

SUMMARY

Objective: To carry out a review of the published articles which refer to the incidence of an interchromosomal effect in gametes and embryos from carriers of structural chromosomal abnormalities in order to

Aceptado 13 Diciembre 2012

Dra. Carmen Rubio. Iviomics. Parc Científic Universitat de València. C\ Catedrático Agustín Escardino nº 9, Edificio 2.
46980 Paterna. Valencia, Spain. carmen.rubio@iviomics.com

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Secretaría general: Luis A. Quintero. Apdo. Correos 87. 46110 Godella (Valencia) España. Email: contacto@editorialmedica.com

evaluate whether this phenomenon should be considered in the preimplantation genetic diagnosis strategy. Study design: It has been conducted a search and an analysis of publications from PubMed which have analyzed the implication of an interchromosomal effect in the generation of aneuploidies.

Results: Different studies have suggested that an interchromosomal effect can participate as an additional source of aneuploidies in gametes from carriers of structural chromosomal abnormalities, although the results are not uniform. At the embryo level, the consequences of this phenomenon are also controversial, since the origin of the aneuploidies may be related to several factors.

Conclusion: The manifestation of an interchromosomal effect seems to depend of the specific cytogenetic characteristics of the chromosomal abnormality, the breakpoint position and the size of the involved segments, as well as its proximity of particular bivalents during meiosis I. More studies are necessary to determinate if some structural chromosomal abnormalities have an increased risk for interchromosomal effect. If so, the strategy for preimplantation genetic diagnosis for these abnormalities could include aneuploidy testing.

The array-CGH technology is presented as a more complete diagnostic strategy since this procedure performs an aneuploidy screening for all 24 chromosomes

(Rev Iberoam Fert Rep Hum, 2012; 29: 35-41 ©2012 Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana).

Key words: *Structural chromosomal abnormality. Interchromosomal effect. Aneuploidy. Fluorescence in situ hybridization. Preimplantation genetic diagnosis.*

INTRODUCCIÓN

Las translocaciones Robertsonianas, las translocaciones recíprocas y las inversiones son alteraciones cromosómicas estructurales que presentadas de forma equilibrada no tienen generalmente repercusión sobre el fenotipo. Sin embargo, los individuos portadores de estas anomalías presentan una competencia reproductiva significativamente reducida, con un riesgo de aborto o descendencia con alteraciones mayor que la población general. Ello se debe a que la presencia de estas alteraciones cromosómicas puede alterar el progreso normal de la meiosis dando lugar a gametos desequilibrados de dos maneras diferentes (1):

- La primera está relacionada con el modo de segregación de la alteración cromosómica estructural en la meiosis I, que determinará la proporción de gametos generados normales, equilibrados o desequilibrados para los cromosomas implicados.
- La segunda está relacionada con la posible interferencia generada por una alteración cromosómica estructural sobre la correcta disyunción y segregación de otros cromosomas no implicados en la misma, lo que se denomina efecto intercromosómico (EIC) (2).

Centrándonos en el EIC, el fenómeno de interferencia se atribuye a la formación de apareamientos heterosinápticos entre los cromosomas alterados, que a menudo adoptan

configuraciones con regiones asinápticas durante la meiosis I, y otros cromosomas (3). De hecho, estudios meióticos del complejo sinaptonémico en espermatozoides primarios de portadores de translocaciones han demostrado la asociación de estas alteraciones cromosómicas estructurales con el bivalente XY y autosomas (grupo G) (4, 5, 6), que presentan regiones propensas a aparearse por heterosinapsis (7). Esta asociación puede suponer la inactivación de genes necesarios para la progresión meiótica (6) o alternativamente, interferir en la recombinación, lo que conduciría a anomalías en el alineamiento de los bivalentes que serían detectadas por puntos de control meióticos (5, 6).

El EIC puede evaluarse en los gametos de individuos portadores de alteraciones cromosómicas estructurales mediante el estudio de la frecuencia de aneuploidías de cromosomas distintos a aquellos implicados en la alteración (8).

Prácticamente la totalidad de los trabajos que abordan el estudio del EIC han sido realizados en espermatozoides. La aplicación de la tecnología de hibridación in situ fluorescente (FISH) supuso un gran avance al permitir evaluar la incidencia del EIC en un gran número de células, proporcionando un método estadísticamente válido para estudiar este fenómeno (9).

En mujeres portadoras de alteraciones cromosómicas es-

tructurales, solo una publicación aborda el estudio del EIC en ovocitos a partir del análisis de aneuploidías sobre el primer corpúsculo polar (1CP) (10).

EIC en espermatozoides

La primera revisión de los resultados obtenidos por los diferentes grupos que evaluaban la incidencia del EIC en espermatozoides mediante FISH fue publicada en el 2001 por Shi y Martin. Estos datos preliminares parecen indicar que el EIC es un fenómeno de ocurrencia moderada y su frecuencia es variable en función de los diferentes cromosomas analizados (11). Desde entonces y hasta la actualidad se han publicado numerosos trabajos que analizan la presencia de un EIC en un amplio espectro de translocaciones e inversiones.

Varios grupos han abordado el estudio de un EIC en diferentes translocaciones Robertsonianas (9, 12-24), observando la aparición de este fenómeno en algunos de los pacientes analizados. Los resultados obtenidos no son homogéneos, existiendo gran variabilidad en la incidencia de aneuploidías y en los cromosomas afectados, incluso entre portadores de una misma translocación (13, 15, 19). Parte de esta variabilidad podría explicarse por las características citogenéticas de cada alteración cromosómica particular, que podrían favorecer o no la aparición de un EIC (7), aunque hasta el momento no se ha detectado una distribución preferencial del EIC de acuerdo al tipo de alteración (21). La presencia de polimorfismos, comunes en cromosomas acrocéntricos, también podría explicar en algunos casos la variabilidad observada (15).

Del mismo modo, los trabajos que han evaluado la incidencia de un EIC en diferentes translocaciones recíprocas (1, 9, 17, 24-33) han observado este fenómeno en algunos de los pacientes analizados. Como ocurre con las translocaciones Robertsonianas los resultados no son homogéneos, detectándose variaciones incluso entre portadores de una misma familia (27, 33). Tampoco se observa la existencia de una configuración que favorezca la generación de un EIC (29), aunque en teoría algunos cromosomas podrían ser más propensos a producir este fenómeno por sus características citogenéticas (7).

En cuanto a las inversiones, se ha estudiado el EIC en sólo 15 portadores, 7 de los cuales presentaban la misma alteración. Algunos estudios reportan casos con un incremento de aneuploidías con respecto a sus grupos control (34, 35), pero la mayoría no (9, 36-39). Además, aquellos casos con EIC positivo se podrían explicar por característi-

cas genéticas específicas de los cromosomas alterados (35). Sin embargo, estos resultados son insuficientes como para poder descartar la incidencia de un EIC. Se podría esperar detectar EIC en inversiones en donde las características del cromosoma invertido favorecieran la aparición de asinapsis y heterosinapsis (35, 40).

Considerando en conjunto los resultados aportados por los diferentes trabajos es necesario señalar que existen una serie de aspectos que dificultan su análisis e interpretación:

- El set de cromosomas utilizado para analizar la incidencia de un EIC no es el mismo en los diferentes estudios. En la mayoría de los casos se combina el análisis de los cromosomas sexuales con al menos un autósoma, lo que, por otro lado, no permite descartar que los cromosomas afectados sean otros distintos a los analizados (21).
- Las disomías XX e YY no deben ser consideradas en la evaluación del EIC, ya que son el resultado de fenómenos de no disyunción durante la meiosis II (24). Sin embargo, algunos trabajos no realizan esta distinción (8, 18, 30, 41).
- Parte de la variabilidad observada podría deberse a aspectos técnicos relacionados con la tecnología FISH, como los protocolos y sondas utilizados y el criterio de puntuación establecido (42).

Por lo tanto, aunque la información obtenida mediante la recolección de datos de esta diversidad de alteraciones cromosómicas es de gran interés, la selección de un número representativo de casos para cada alteración y la elaboración del estudio en un mismo laboratorio deberían permitir obtener conclusiones más sólidas acerca del EIC (15). Sería interesante además, analizar muestras seminales en diferentes periodos para determinar si el EIC se manifiesta como una característica constante (17), así como valorar si se asocia a un tipo de segregación particular.

Origen de las aneuploidías: Correlación entre EIC y parámetros seminales

En aquellos casos en los que se ha detectado un incremento en la incidencia de aneuploidías de cromosomas no implicados en la alteración cromosómica estructural es necesario plantearse si dicho incremento es realmente consecuencia de un EIC o podría asociarse a otros factores.

Varios estudios han demostrado la existencia de una correlación entre la manifestación del EIC y la fertilidad de los portadores de la alteración cromosómica, apoyando la

hipótesis de que el EIC estaría restringido a los casos con parámetros seminales alterados (12, 41).

Ante estos resultados, surge entre la comunidad científica el debate acerca del origen de estas aneuploidías, fundamentado en el hecho de que la baja calidad seminal es también una característica común en individuos infértiles con cariotipo normal y que éstos también presentan a menudo elevadas tasas de espermatozoides aneuploides (12, 43). Estas aneuploidías se han asociado a mutaciones en genes específicos relacionados con eventos sinápticos, de recombinación y de reparación del ADN, así como a factores medioambientales, eventos que también podrían estar actuando en portadores de alteraciones cromosómicas estructurales (42).

Resultados posteriores contribuyen a corroborar la relación entre la incidencia de aneuploidías y el EIC en portadores de estas alteraciones. Sarrate y cols. (43) reportan que un 14% de los hombres infértiles con cariotipo normal presentan una frecuencia elevada de anomalías numéricas en sus espermatozoides. Esta incidencia es similar a los resultados de EIC para portadores de inversiones (20%), pero notablemente menor a la detectada en portadores de translocaciones recíprocas (44%) y Robertsonianas (33%). Estas diferencias sugieren que el EIC participaría como una fuente adicional de generación de aneuploidías en espermatozoides de portadores de translocaciones Robertsonianas y recíprocas.

La detección de EIC en portadores normozoospermicos confirmaría que la manifestación de este fenómeno es independiente de las características seminales. Aunque existen pocas referencias en la literatura por ser un grupo de pacientes minoritario, los portadores normozoospermicos constituyen el grupo más informativo para analizar el EIC ya que no presentan un ambiente espermatogénico alterado (24). Varios trabajos muestran la incidencia de un EIC en algunos de estos pacientes mientras que en otros no encuentran evidencias (1, 12, 24, 25, 29), por lo que se requieren más estudios para confirmar estos resultados.

Incidencia del EIC a nivel embrionario

A nivel embrionario las consecuencias del EIC también son controvertidas. Algunos autores han encontrado una contribución aparente de este fenómeno en el número de embriones aneuploides generados. En este sentido, Gianaroli y cols. (44) observaron que un 23.4 % y un 5% de los embriones de parejas portadoras de translocaciones Robertsonianas y recíprocas respectivamente, eran aneuploides única-

mente para cromosomas no implicados en la translocación. Por su parte, Pujol y cols. (45) re-analizaron las blastómeras fijadas de embriones procedentes de parejas portadoras de translocaciones recíprocas que no habían logrado embarazo, observando que un 8% de embriones normales o equilibrados para la translocación eran aneuploides para otros cromosomas. Sin embargo, Munné y cols. (46) no encontraron evidencias de EIC tras analizar 578 embriones de portadores de translocaciones Robertsonianas, observando un porcentaje global de aneuploidías para los cromosomas no implicados en la alteración similar al detectado en su grupo control.

Hay que señalar que el incremento en la tasa de aneuploidías para cromosomas no implicados en la translocación podría depender de otros factores, como la edad materna o las características seminales de la pareja. Además, no es posible saber si estas aneuploidías son resultado de una segregación anormal durante la división meiótica o si ésta tuvo lugar en las primeras divisiones mitóticas (45). Otro aspecto a tener en cuenta es la elevada incidencia de mosaicismos embrionario observada en translocaciones (47), que podría justificar la presencia de alteraciones para otros cromosomas no implicados en las mismas. En definitiva, el estudio de la incidencia de aneuploidías en embriones no permite discernir si éstas se deben a un EIC, a otros factores, o a la suma de los mismos.

EIC Y Diagnóstico genético preimplantacional

Los embriones de parejas en las que alguno de los miembros es portador de una alteración cromosómica estructural son incluidos dentro del programa de diagnóstico genético preimplantacional (DGP), realizado habitualmente mediante FISH, con el objetivo de seleccionar los embriones normales/ equilibrados para los cromosomas implicados en la alteración, lo que ha permitido incrementar las tasas de embarazo y recién nacido sano en estas parejas (48-52).

El análisis simultáneo de los cromosomas implicados en alteraciones cromosómicas estructurales y de cromosomas no implicados en las mismas, ha revelado la presencia de un elevado porcentaje de embriones con alteraciones únicamente para cromosomas no implicados en la alteración. Por ello, se ha sugerido la posibilidad de complementar el DGP para translocaciones con un análisis de aneuploidías (10, 44).

Entre las técnicas alternativas al FISH, que permite analizar un número limitado de cromosomas, cabe destacar la tecnología de “microarrays” de Hibridación Genómica Comparada (array-CGH), que ofrece la posibilidad de realizar un análisis automatizado del set cromosómico completo.

La reciente aplicación de los arrays-CGH en embriones procedentes de parejas portadoras de alteraciones cromosómicas estructurales ha permitido determinar, además de los desequilibrios asociados con la alteración cromosómica, aneuploidías para otros cromosomas. Estos estudios han confirmado la presencia de aneuploidías en embriones diagnosticados como normales o equilibrados para los cromosomas implicados en la alteración (53, 54), aunque como se ha comentado previamente, no es posible discernir si estas aneuploidías son consecuencia de un EIC o de otros factores.

CONCLUSIÓN

Los individuos portadores de alteraciones cromosómicas estructurales equilibradas presentan un riesgo de generación de gametos aneuploides para los cromosomas implicados en la alteración. Además, en algunos casos puede actuar un EIC como una fuente adicional de riesgo genético, generando aneuploidías para otros cromosomas. La aparición de este fenómeno podría ser dependiente de características propias de la alteración estructural como son los cromosomas afectados, los sitios de rotura, el tamaño de los segmentos implicados, así como la proximidad física a determinados bivalentes durante la meiosis I.

La posible actuación de un EIC hace que surja el debate acerca de la conveniencia de incluir un análisis de aneuploidías completo en el protocolo de diagnóstico genético preimplantacional para alteraciones cromosómicas estructurales. Sin embargo, los datos de incidencia de un EIC en espermatozoides y ovocitos son inconcluyentes, y las aneuploidías observadas en embriones podrían deberse a multitud de factores. Por lo tanto, los resultados aportados hasta ahora no pueden ser generalizados, siendo necesario el estudio de cada caso de manera individual.

Probablemente, la incorporación de la tecnología de arrays-CGH en el diagnóstico genético preimplantacional supondrá el fin de esta controversia al permitir el análisis de la totalidad del complemento cromosómico de los embriones.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Oliver Bonet M, Navarro J, Codina Pascual M, Abad C, Guitart M, Egozcue J, et al.** From spermatocytes to sperm: meiotic behaviour of human male reciprocal translocations. *Hum Reprod* 2004 Nov;19(11):2515-2522
2. **Lejeune J.** The meiotic consequences of chromosome modifications. *Ann Genet* 1965;8(1):9-10
3. **Guichaoua MR, Speed RM, Luciani JM, Delafontaine D, Chandley AC.** Infertility in human males with autosomal translocations. II. Meiotic studies in three reciprocal rearrangements, one showing tertiary monosomy in a 45-chromosome individual and his father. *Cytogenet Cell Genet* 1992;60(2):96-101
4. **Navarro J, Vidal F, Benet J, Templado C, Marina S and Egozcue J.** XY-trivalent association and synaptic anomalies in a male carrier of a Robertsonian(13;14) translocation. *Hum Reprod* 1991; 6 (3):376-381.
5. **Oliver Bonet M, Benet J, Sun F, Navarro J, Abad C, Liehr T, et al.** Meiotic studies in two human reciprocal translocations and their association with spermatogenic failure. *Hum Reprod* 2005 Mar;20(3):683-688
6. **Leng M, Li G, Zhong L, Hou H, Yu D, Shi Q.** Abnormal synapses and recombination in an azoospermic male carrier of a reciprocal translocation t(1;21). *Fertil Steril* 2009 Apr;91(4):1293.e17-1293.e22
7. **Codina-Pascual M, Navarro J, Oliver Bonet M, Kraus J, Speicher MR, Arango O, et al.** Behaviour of human heterochromatic regions during the synapsis of homologous chromosomes. *Hum Reprod* 2006 Jun;21(6):1490-1497
8. **Estop AM, Ciepły K, Munne S, Surti U, Wakim A, Feingold E.** Is there an interchromosomal effect in reciprocal translocation carriers? Sperm FISH studies. *Hum Genet* 2000 May;106(5):517-524.
9. **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 May;106(5):500-505
10. **Pujol A, Durban M, Benet J, Boise I, Calafell JM, Egozcue J, et al.** Multiple aneuploidies in the oocytes of balanced translocation carriers: a preimplantation genetic diagnosis study using first polar body. *Reproduction* 2003 Dec;126(6):701-711
11. **Shi Q, Martín RH.** Aneuploidy in human spermatozoa: FISH analysis in men with constitutional chromosomal abnormalities, and in infertile men. *Reproduction* 2001 May;121(5):655-666.
12. **Vegetti W, Van Assche E, Frias A, Verheyen G, Bianchi MM, Bonduelle M, et al.** Correlation between semen parameters and sperm aneuploidy rates investigated by fluorescence in-situ hybridization in infertile men. *Hum Reprod* 2000 Feb;15(2):351-365.
13. **Morel F, Roux C, Bresson JL.** FISH analysis of the chromosomal status of spermatozoa from three men with 45,XY,der(13;14)(q10;q10) karyotype. *Mol Hum Reprod* 2001 May;7(5):483-488.
14. **Baccetti B, Capitani S, Collodel G, Estenez M, Gambera L, Piomboni P.** Infertile spermatozoa in a human carrier of robertsonian translocation 14;22. *Fertil Steril* 2002 Nov;78(5):1127-1130.
15. **Anton E, Blanco J, Egozcue J, Vidal F.** Sperm FISH studies in seven male carriers of Robertsonian translocation t(13;14)(q10;q10). *Hum Reprod* 2004 Jun;19(6):1345-1351.
16. **Baccetti B, Collodel G, Marzella R, Moretti E, Piomboni P, Scapigliati G, et al.** Ultrastructural studies of spermatozoa from infertile males with Robertsonian translocations and 18, X, Y aneuploidies. *Hum Reprod* 2005 Aug;20(8):2295-2300.
17. **Douet-Guilbert N, Bris MJ, Amice V, Marchetti C, Delobel B, Amice J, et al.** Interchromosomal effect in sperm of males with trans-

- locations: report of 6 cases and review of the literature. *Int J Androl* 2005 Dec;28(6):372-379.
18. **Ogur G, Van Assche E, Vegetti W, Verheyen G, Tournaye H, Bonduelle M, et al.** Chromosomal segregation in spermatozoa of 14 Robertsonian translocation carriers. *Mol Hum Reprod* 2006 Mar;12(3):209-215.
 19. **Chen Y, Huang J, Liu P, Qiao J.** Analysis of meiotic segregation patterns and interchromosomal effects in sperm from six males with Robertsonian translocations. *J Assist Reprod Genet* 2007 Sep;24(9):406-411.
 20. **Juchniuk de Vozzi MS, Santos SA, Pereira CS, Cuzzi JF, Laureano LA, Franco JG, Jr, et al.** Meiotic segregation and interchromosomal effect in the sperm of a double translocation carrier: a case report. *Mol Cytogenet* 2009 Dec 1;2:24.
 21. **Anton E, Blanco J, Vidal F.** Meiotic behavior of three D;G Robertsonian translocations: segregation and interchromosomal effect. *J Hum Genet* 2010 Aug;55(8):541-545.
 22. **Mahjoub M, Mehdi M, Brahem S, Elghezal H, Ibala S, Saad A.** Chromosomal segregation in spermatozoa of five Robertsonian translocation carriers t(13;14). *J Assist Reprod Genet* 2011 Jul;28(7):607-613.
 23. **Hatakeyama C, Gao H, Harmer K, Ma S.** Meiotic segregation patterns and ICSI pregnancy outcome of a rare (13;21) Robertsonian translocation carrier: a case report. *Hum Reprod* 2006 Apr;21(4):976-979.
 24. **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 Aug;84(2):365-373.
 25. **Oliver-Bonet M, Navarro J, Carrera M, Egozcue J, Benet J.** Aneuploid and unbalanced sperm in two translocation carriers: evaluation of the genetic risk. *Mol Hum Reprod* 2002 Oct;8(10):958-963.
 26. **Baccetti B, Bruni E, Collodel G, Gambera L, Moretti E, Marzella R, et al.** 10, 15 Reciprocal Translocation in an Infertile Man: Ultrastructural and Fluorescence In-Situ Hybridization Sperm Study: Case Report. *Hum Reprod* 2003 Nov;18(11):2302-2308.
 27. **Morel F, Douet-Guilbert N, Roux C, Tripogney C, Le Bris MJ, De Braekeleer M, et al.** Meiotic segregation of a t(7;8)(q11.21;cen) translocation in two carrier brothers. *Fertil Steril* 2004 Mar;81(3):682-685.
 28. **Vozdova M, Oracova E, Horinova V, Rubes J.** Sperm fluorescence in situ hybridization study of meiotic segregation and an interchromosomal effect in carriers of t(11;18). *Hum Reprod* 2008 Mar;23(3):581-588.
 29. **Anton E, Vidal F, Blanco J.** Reciprocal translocations: tracing their meiotic behavior. *Genet Med* 2008 Oct;10(10):730-738
 30. **Vozdova M, Oracova E, Musilova P, Kasikova K, Prinosilova P, Gaillyova R, et al.** Sperm and embryo analysis of similar t(7;10) translocations transmitted in two families. *Fertil Steril* 2011 Jul;96(1):e66-70.
 31. **Rives N, Jarnot M, Mousset-Simeon N, Joly G, Mace B.** Fluorescence in situ hybridisation (FISH) analysis of chromosome segregation and interchromosomal effect in spermatozoa of a reciprocal translocation t(9,10)(q11;p11.1) carrier. *J Hum Genet* 2003;48(10):535-540.
 32. **Vozdova M, Horinova V, Wernerova V, Skalikova R, Rybar R, Prinosilova P, et al.** der(4)t(Y;4): Three-generation transmission and sperm meiotic segregation analysis. *Am J Med Genet A* 2011 May;155A(5):1157-1161.
 33. **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 Dec;9(6):637-644.
 34. **Amiel A, Sardos-Albertini F, Fejgin MD, Sharony R, Diukman R, Bartoov B.** Interchromosomal effect leading to an increase in aneuploidy in sperm nuclei in a man heterozygous for pericentric inversion (inv 9) and C-heterochromatin. *J Hum Genet* 2001;46(5):245-250.
 35. **Anton E, Vidal F, Egozcue J, Blanco J.** Genetic reproductive risk in inversion carriers. *Fertil Steril* 2006 Mar;85(3):661-666.
 36. **Anton E, Blanco J, Egozcue J, Vidal F.** Risk assessment and segregation analysis in a pericentric inversion inv6p23q25 carrier using FISH on decondensed sperm nuclei. *Cytogenet Genome Res* 2002;97(3-4):149-154.
 37. **Mikhaail-Philips MM, Ko E, Chernos J, Greene C, Rademaker A, Martin RH.** Analysis of chromosome segregation in sperm from a chromosome 2 inversion heterozygote and assessment of an interchromosomal effect. *Am J Med Genet A* 2004 Jun 1;127A(2):139-143.
 38. **Mikhaail-Philips MM, McGillivray BC, Hamilton SJ, Ko E, Chernos J, Rademaker A, et al.** Unusual segregation products in sperm from a pericentric inversion 17 heterozygote. *Hum Genet* 2005 Aug;117(4):357-365.
 39. **Ferfour F, Clement P, Gomes DM, Minz M, Amar E, Selva J, et al.** Is classic pericentric inversion of chromosome 2 inv(2)(p11q13) associated with an increased risk of unbalanced chromosomes? *Fertil Steril* 2009 Oct;92(4):1497.e1-1497.e4.
 40. **Anton E, Blanco J, Egozcue J, Vidal F.** Sperm studies in heterozygote inversion carriers: a review. *Cytogenet Genome Res* 2005;111(3-4):297-304.
 41. **Pellestor F, Imbert I, Andreo 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 Jun;16(6):1155-1164.
 42. **Anton E, Vidal F, Blanco J.** Role of sperm FISH studies in the genetic reproductive advice of structural reorganization carriers. *Hum Reprod* 2007 Aug;22(8):2088-2092.
 43. **Sarrate Z, Vidal F, Blanco J.** Role of sperm fluorescent in situ hybridization studies in infertile patients: indications, study approach, and clinical relevance. *Fertil Steril* 2010 Apr;93(6):1892-1902.
 44. **Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Munne S, Balicchia B, Escudero T, et al.** Possible interchromosomal effect in embryos generated by gametes from translocation carriers. *Hum Reprod* 2002 Dec;17(12):3201-3207.

-
45. **Pujol A, Benet J, Staessen C, Van Assche E, Campillo M, Egozcue J, et al.** The importance of aneuploidy screening in reciprocal translocation carriers. *Reproduction* 2006 Jun;131(6):1025-1035.
46. **Munne S, Escudero T, Fischer J, Chen S, Hill J, Stelling JR, et al.** Negligible interchromosomal effect in embryos of Robertsonian translocation carriers. *Reprod Biomed Online* 2005 Mar;10(3):363-369.
47. **Emiliani S, Gonzalez-Merino E, Van den Bergh M, Abramowicz M, Englert Y.** Higher degree of chromosome mosaicism in preimplantation embryos from carriers of robertsonian translocation t(13;14) in comparison with embryos from karyotypically normal IVF patients. *J Assist Reprod Genet* 2003 Feb;20(2):95-100.
48. **Munne S, Sandalinas M, Escudero T, Fung J, Gianaroli L, Cohen J.** Outcome of preimplantation genetic diagnosis of translocations. *Fertil Steril* 2000 Jun;73(6):1209-1218.
49. **Escudero T, Lee M, Stevens J, Sandalinas M, Munne S.** Preimplantation genetic diagnosis of pericentric inversions. *Prenat Diagn* 2001 Sep;21(9):760-766.
50. **Sampson JE, Ouhibi N, Lawce H, Patton PE, Battaglia DE, Burry KA, et al.** The role for preimplantation genetic diagnosis in balanced translocation carriers. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Jun;190(6):1707-11; discussion 1711-3.
51. **Verlinsky Y, Tur-Kaspa I, Cieslak J, Bernal A, Morris R, Taranisi M, et al.** Preimplantation testing for chromosomal disorders improves reproductive outcome of poorprognosis patients. *Reprod Biomed Online* 2005 Aug;11(2):219-225.
52. **Fischer J, Colls P, Escudero T, Munne S.** Preimplantation genetic diagnosis (PGD) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses. *Fertil Steril* 2010 Jun;94(1):283-289.
53. **Alfarawati S, Fragouli E, Colls P, Wells D.** First births after preimplantation genetic diagnosis of structural chromosome abnormalities using comparative genomic hybridization and microarray analysis. *Hum Reprod* 2011 Jun;26(6):1560-1574.
54. **Fiorentino F, Spizzichino L, Bono S, Biricik A, Kokkali G, Rienzi L, et al.** PGD for reciprocal and Robertsonian translocations using array comparative genomic hybridization. *Hum Reprod* 2011 Jul;26(7):1925-1935.