Biologia de la reproducció
Vol. 16, p. 63-68 (2019)

EMBRIONS DESEQUILIBRATS EN CICLES DE PGT-SR: UNA QÜESTIÓ DE SEXE?

Aina Marsal, Lluc Coll, Mònica Parriego, Montserrat Boada, Buenaventura Coroleu, Anna Veiga*

* Servei de Medicina de la Reproducció, Departament d'Obstetrícia, Ginecologia i Reproducció, Hospital Universitari Quirón Dexeus. Barcelona.

ainoli@dexeus.com

Resum

Durant anys s'ha hipotetitzat que la gametogènesi femenina seria més permissiva a errors durant la meiosi mentre que la meiosi masculina tindria punts de control més estrictes. Aquestes diferències podrien influir en la proporció de gàmetes equilibrats que generen els portadors d'una translocació cromosòmica i els tipus de desequilibris observats. L'objectiu del nostre treball és analitzar la constitució cromosòmica d'embrions preimplantacionals humans procedents de parelles on un dels dos membres és portador d'una translocació equilibrada i comparar els resultats en funció del sexe del portador.

Els nostres resultats han posat de manifest que les parelles on l'home és el portador de la translocació generen un percentatge superior d'embrions equilibrats en comparació amb les parelles on la dona és la portadora. Aquestes dades recolzarien la hipòtesi d'un control més estricte de la meiosi masculina. Per contra, el sexe del portador no ha condicionat els modes de segregació, mantenint-se en proporcions similars entre embrions procedents de portadors homes i dones.

Paraules clau: translocació; segregació meiòtica; diagnòstic genètic preimplantacional.

Abstract

During years it has been hypothesized that female gametogenesis would be more permissive to errors during meiosis while male meiosis would have more stringent checkpoints. These differences could influence the rate of balanced gametes produced by reciprocal and robertsonian translocation carriers and the type of segregation observed. The aim of our work is to analyse the chromosomal constitution of preimplantation human embryos from couples with one translocation carrier and compare the results according to the gender of the carrier.

Our results show that couples in which the male is the carrier of the translocation generate a higher percentage of balanced embryos compared to couples whose carrier is the female. These data would support the hypothesis of a more stringent control of male meiosis. In contrast, the gender of the carrier has not conditioned the segregation modes, which are found in similar proportions between embryos from male and female carriers.

Key words: translocation; meiotic segregation; preimplantation genetic diagnosis.

INTRODUCCIÓ

Les translocacions equilibrades són les anomalies cromosòmiques més comunes en humans, amb una prevalença d'1 de cada 500 nascuts vius (Stern et al., 1990).

La presència d'una translocació en el cariotip somàtic d'un individu comporta la formació d'aparellaments cromosòmics particulars durant el procés meiòtic, els quals poden resultar en la generació de gàmetes amb guanys i/o pèrdues de fragments cromosòmics. És per això que sovint aquests individus presenten problemes de fertilitat que poden reflectir-se en dificultat per concebre, avortaments espontanis o concepcions que presenten alguna alteració cromosòmica (Scriven et al., 1998; Midro et al., 1992). La realització d'un test genètic preimplantacional (PGT-SR) en els embrions d'individus portadors de translocacions cromosòmiques permet, mitjançant la selecció d'embrions amb una dotació equilibrada, millorar el seu pronòstic reproductiu (Morin et al., 2017).

Està descrit que el percentatge de gàmetes anormals que generen aquests individus varia en funció del tipus de cromosoma implicat en la reorganització i de la mida dels fragments translocats (Midro et al., 1992; Lim et al., 2008; Zhang et al., 2019). Alguns estudis han conclòs que el sexe de l'individu portador de la translocació també podria hi tenir influència (Pujol et al., 2006; Ko et al., 2010 i 2013; Lledó et al., 2010;

Zhang et al., 2018), però encara no es coneix amb certesa si hi hauria una actuació genèrica dels punts de control reduint el percentatge de gàmetes desequilibrats o si hi hauria certs desequilibris que són eliminats de manera més efectiva en funció del sexe del portador. Els processos de gametogènesi masculina i femenina són molt diferents amb punts control més estrictes en la meiosi masculina (Hunt i Hassold, 2002). Així, els gàmetes desequilibrats serien eliminats de manera més eficient durant l'espermatogènesi a diferència de l'ovogènesi, la qual permetria l'ovulació de gàmetes equilibrats per la translocació.

Aquest estudi té per objectiu aportar una noves dades als resultats divergents obtinguts en estudis previs. Mitjançant l'anàlisi retrospectiva dels resultats de diagnòstic genètic preimplantacional en portadors de translocacions cromosòmiques equilibrades (PGT-SR) es vol verificar si existeixen diferències en els percentatges d'anormalitat cromosòmica en funció del sexe del portador de la translocació. Per altra banda, s'ha volgut conèixer si hi havia diferències en funció del sexe en els productes de la meiosi observats.

MATERIALS I MÈTODES

Aquest és un estudi retrospectiu on s'han analitzat les dades de cicles de FIV amb PGT-SR realitzats des de 2015 fins a 2018. En tots els casos, un dels membres de la parella presentava un cariotip amb una translocació en equilibri, ja fos recíproca o Robertsoniana.

Els protocols d'estimulació ovàrica utilitzats, així com el procediment de punció i inseminació, han estat descrits prèviament (Martínez et al., 2016; Coll et al., 2018).

Els embrions van ser cultivats en incubadors *time-lapse* en baixa concentració d'oxigen (Geri®) i utilitzant medis de cultiu únics (Global Total® de LifeGlobal® o G-TL de Vitrolife®).

A tots els embrions que en dia 3 tenien ≥5 blastòmers i ≤30% de fragmentació se'ls va realitzar una obertura a la zona pel·lúcida mitjançant termòlisi làser. Tots els embrions que van assolir l'estadi de blastocist entre dia 5 i 7 de desenvolupament embrionari es van biopsiar. Es van obtenir entre 3-8 cèl·lules mitjançant una combinació de termòlisi làser i aspiració. Els blastocists biopsiats van ser vitrificats immediatament després emprant els medis i protocols habituals al nostre centre (Solé et al., 2013).

Les cèl·lules biopsiades es van dipositar, en condicions estèrils, en tubs de PCR de 0,2ml amb 1,5µl de tampó fosfat salí (PBS) 1X. Prèviament es van realitzar rentats en gotes de PBS 1X amb 0,1% de polivinil alcohol (PVA). Les mostres es van emmagatzemar a - 80ºC fins el seu processat.

L'amplificació global del genoma es va portar a terme mitjançant el sistema Sureplex® (Illumina®). Fins a setembre de 2017, l'anàlisi genètica dels DNAs amplificats es va portar a terme mitjançant la tècnica de array-CGH i els kits i protocols d'Illumina®. La tècnica de seqüenciació massiva d'última generació com a tècnica d'anàlisi cromosòmica es va implementar al laboratori l'octubre de 2017. Des de llavors, l'anàlisi genètica es va realitzar mitjançant els kits, software, hardware i protocols de Illumina® (VeriSeq™ PGS Kit-MiSeq, MiSeq® sequencer, and BlueFuse Multi®).

Els resultats citogenètics obtingut dels embrions analitzats van ser avaluats. Els embrions es van agrupar en embrions euploides (sense pèrdues ni guanys de material genètic), aneuploides (amb guany o pèrdua de material genètic d'un cromosoma no implicat en la reorganització), o desequilibrats (amb un desequilibri associat a la translocació). Es van considerar embrions equilibrats aquells provinents d'una segregació alternant, és a dir, el conjunt d'embrions euploides i aneuploides. Així mateix, es van analitzar els tipus de segregacions observades. Els resultats van ser analitzats en funció del sexe del portador de la translocació i també en funció del tipus de translocació.

L'anàlisi estadístic es va realitzar utilitzant un t-test de dues mostres i un anàlisi de chi-quadrat. La significança estadística es va definir a $p<0,05$.

RESULTATS

Es van incloure 293 blastocists procedents de 69 cicles de FIV-ICSI DGP on un dels dos membres era portador d'una translocació cromosòmica. Les característiques dels pacients es detallen a la Taula 1.

Taula 1. Característiques generals dels casos analitzats.

Edat materna mitjana	35,38
Pacients	42
Cicles analitzats	69
Translocacions rec	25
Translocacions rob	17
Origen patern	29
Origen matern	13
Embrions analitzats	293
Embrions diagnosticats	274

Van analitzar-se més embrions procedents de parelles portadores d'una translocació recíproca (Trec) (150/274, 54.7%) que d'una Robertsoniana (TRob) (124/274,

45.3%) i més embrions procedents de portadors d'una translocació d'origen patern (184/274, 67.2%) que matern (90/274, 32.8%). El percentatge global d'embrions euploides va ser del 23.6%, el 44.5% dels embrions van resultar desequilibrats i el 32.1% restant van resultar aneuploides per algun cromosoma no implicat en la translocació. A la Taula 2 es detallen el nombre d'embrions inclosos en les diferents categories segons el tipus de translocació i el seu origen parental.

Va observar-se un percentatge superior d'embrions normals o equilibrats per la translocació en els casos de translocacions d'origen patern en comparació als d'origen matern. En subclassificar els resultats d'acord amb els tipus de translocació (Trec i TRob) les diferències observades no assolien significació estadística (Taula 3).

El percentatge d'embrions equilibrats per portadors de translocacions Robertsonianes (89/124, 71.8%) va ser superior al percentatge d'embrions equilibrats observats en el cas de les translocacions recíproques (63/150, 42%).

El mode de segregació de cada tipus de reorganització es va analitzar segons el sexe dels portadors de la translocació (Taula 4). La segregació alternant es va observar com a majoritària independentment de l'origen i

Taula 2. Nombre d'embrions diagnosticats en funció de l'origen i el tipus de translocació.

	Translocacions recíproques		Translocacions Robertsonianes		Total
	Origen patern	Origen matern	Origen patern	Origen matern	
Embrions euploides	17	7	31	9	64
Embrions desequilibrats	49	38	22	13	122
Embrions aneuploides	25	14	40	9	88
Total	91	59	93	31	274
Total	150		124		

Taula 3. Dotació cromosòmica dels embrions diagnosticats. Els embrions es classifiquen en equilibrats o desequilibrats segons la segregació dels cromosomes translocats. *p-valor estadísticament significatiu.

		Origen patern	Origen matern	p-valor
Translocacions recíproques	Equilibrats	42/91 (46.2%)	21/59 (35.6%)	0.237
	Desequilibrats	49/91 (53.8%)	38/59 (64.4%)	
Translocacions Robertsonianes	Equilibrats	71/93 (76.3%)	18/31 (58.1%)	0.066
	Desequilibrats	22/93 (23.7%)	13/31 (41.9%)	
Total	Equilibrats	113/184 (61.4%)	39/90 (43.3%)	**0.006***
	Desequilibrats	71/184 (38.6%)	51/90 (56.7%)	

Taula 4. Modes de segregació observats.

		Origen patern	Origen matern	p-valor
Translocacions recíproques	Alternant	42/91 (46.2%)	21/59 (35.6%)	0.237
	Adjacent I	27/91 (29.7%)	15/59 (25.4%)	0.710
	Adjacent II	15/91 (16.5%)	9/59 (15.3%)	1.000
	3:1	5/91 (5.5%)	10/59 (16.9%)	0.590
	Altres	2/91 (2.2%)	4/59 (6.8%)	0.212
Translocacions Robertsonianes	Alternant	71/93 (76.3%)	18/31 (58.1%)	0.066
	Adjacent	20/93 (21.5%)	11/31 (35.5%)	0.151
	3:0	1/93 (1.1%)	0/31 (0%)	1.000
	Altres	1/93 (1.1%)	2/31 (6.5%)	0.154

tipus de translocació analitzada. En el cas de les translocacions recíproques, després de la segregació alternant els modes de segregació més observats van ser, per ordre de més a menys freqüent, adjacent I, adjacent II, 3:1 i altres. En les translocacions Robertsonianes, a la segregació alternant la segueixen en freqüència la segregació adjacent, altres i 3:0. En comparar les incidències dels modes de segregació segons el sexe del progenitor portador no van observar-se diferències significatives.

DISCUSSIÓ

En aquest estudi s'ha analitzat el cariotip molecular de 293 embrions preimplantacionals procedents de pacients portadors d'una translocació cromosòmica. S'ha determinat el percentatge d'embrions equilibrats i la prevalença de cada producte de segregació meiòtica. Els resultats s'han comparat en funció del sexe del portador i del tipus de translocació.

El percentatge d'embrions euploides observat en el nostre estudi (23.6%) és similar al descrit en altres publicacions (Pujol et al., 2006; Lledó et al., 2010) i a les dades recollides pel PGD *consortium* de la ESHRE (De Rycke et al., 2017). Cal tenir en compte que les tècniques d'anàlisi cromosòmica emprades en el nostre treball són les més actuals (tècniques d'anàlisi cromosòmica completa) i permeten la selecció d'embrions no només equilibrats sinó també lliures d'aneuploïdies. Així doncs, ha estat possible evitar la transferència d'un percentatge important d'embrions (32.1%) que, tot i ser equilibrats per la translocació, mostraven aneuploïdia per algun altre cromosoma.

Els portadors de translocacions Robertsonianes van generar un percentatge d'embrions equilibrats superior (71.8%) als portadors de translocacions recíproques (42%). Aquests resultats ja han estat descrits prèviament (De Rycke et al., 2017) i s'explicarien per diferències en la complexitat de les figures que es formen en la meiosi: un tetravalent en els les translocacions recíproques versus un trivalent en les Robertsonianes. Això comporta més possibilitats de segregació quan es formen tetravalents i, per tant, menys probabilitat de seguir la segregació alternant. A més a més, la mida dels fragments cromosòmics guanyats i/o perduts dels embrions desequilibrats en les translocacions recíproques sol ser més petita que en les translocacions Robertsonianes, dificultant la seva detecció i eliminació per part dels punts de control (Gardner et al., 2011).

El nostre estudi ha confirmat que, en els casos de portadors de translocacions equilibrades, el pronòstic en quant a percentatge d'euploïdia embrionària és més favorable en els casos en què el portador de la translocació és l'home. Hunt i Hassold a l'any 2002 ja van descriure diferències importants entre els processos meiòtics masculins i femenins. Els punts de control de meiosi tenen com a finalitat detectar gàmetes amb complements cromosòmics anormals i bloquejar-ne la seva progressió. En la gametogènesi masculina els punts de control serien més astringents en comparació a la gametogènesi femenina. D'aquesta manera, la major laxitud dels punts de control de l'ovogènesi permetria la generació d'oòcits alterats que no serien detectats i eliminats, essent ovulats. Tot i que alguns espermatozoides desequilibrats també escapen dels punts de control durant l'espermatogènesi i resulten en la producció d'espermatozoides alterats, el percentatge de gàmetes masculins desequilibrats que es generen seria inferior. A conseqüència, els percentatges d'embrions equilibrats produïts serien diferents en funció del sexe del progenitor portador de la translocació, amb un percentatge superior de desequilibris si l'origen és matern (Ko et al., 2013).

En tractar-se separadament les dades en funció del tipus de translocació i comparar segons el sexe del progenitor portador no van detectar-se diferències significatives en el percentatge d'embrions equilibrats. Mentre que certs autors tampoc van observar una eliminació diferencial d'embrions desequilibrats al comparar per sexe del portador en el cas de les translocacions recíproques (Ogilvie i Scriven, 2002; Munné, 2005; Pujol et al., 2006; Lim et al., 2008; Ko et al., 2010; Lledó et al., 2010; Ye et al., 2012), estudis sobre translocacions Robertsonianes publiquen una taxa superior d'embrions equilibrats en homes portadors (Munné et al., 2000; Ko et al. 2013). En el nostre cas, és possible que en subclassificar les dades s'hagi produït una pèrdua de potència estadística que no hagi permès determinar diferències.

Els portadors de translocacions Robertsonianes poden produir, teòricament, 8 tipus de gàmetes diferents a partir de divisions meiòtiques alternant, adjacent i 3:0 (Ko et al., 2013), mentre que les translocacions recíproques poden donar 32 tipus de gàmetes a partir de divisions meiòtiques alternant, adjacent I, adjacent II, 3:1 i 4:0 (Ye et al., 2012). La segregació alternant es l'única que genera embrions euploides o equilibrats (Ko et al., 2013). En els embrions inclosos al nostre treball, la segregació més comuna (sense tenir en compte el sexe del portador ni el tipus de translocació), ha estat l'alternant, seguida de la segregació adjacent. Aquests resultats són consistents amb altres estudis previs realitzats tant en gàmetes com en embrions (Munné et al., 2000; Anton et al., 2008; Lledó et al., 2010; Bint et al., 2011 Zhang et al., 2018).

Els nostres resultats no han detectat diferències en la freqüència de les diferents segregacions en funció del progenitor portador de la translocació. Podria semblar que hi ha més productes de segregació molt aberrants

(segregacions 3:1 i altres) en embrions procedents de dones portadores; no obstant, les dades no mostren que aquestes diferències siguin estadísticament significatives. Les publicacions existents fins ara no han aportat resultats concloents. Mentre que certs autors descriuen freqüències superiors de la segregació adjacent I en embrions procedents d'homes portadors i 3:1 en embrions procedents de dones portadores (Ogilvie i Scriven, 2002; Lim et al., 2008; Ko et al., 2010; Ye et al., 2012), altres autors no observen aquests resultats (Pujol et al., 2006). Les nostres dades estarien en consonància amb aquests darrers i, per tant, no podem afirmar que hi hagi una eliminació de determinats productes de segregació diferent en l'espermatogènesi respecte l'ovogènesi. No obstant, cal tenir en compte que en aquest estudi s'han inclòs 31 translocacions particulars i no podem assegurar que si haguessin estat unes altres el comportament hauria pogut ser diferent. A més a més, la comparació de resultats entre estudis (incloent el nostre) ha estat complexa degut a diferències en els dissenys dels treballs, metodologies emprades i tests estadístics utilitzats.

En conclusió, els portadors de translocacions cromosòmiques produeixen un percentatge important de gàmetes desequilibrats, fent-los candidats a beneficiar-se de la tècnica de PGT-SR. S'ha confirmant una actuació més efectiva dels punts de control en la meiosi masculina resultant en un millor pronòstic en quant a percentatge d'euploïdia dels embrions generats quan el portador de la translocació és l'home respecte quan ho és la dona. No obstant, el sexe del portador de la translocació no sembla determinar l'eliminació preferencial de certs desequilibris.

BIBLIOGRAFIA

Anton, E.; Vidal, F; Blanco, J. (2008). «Reciprocal translocations: tracing their meiotic behavior». *Gene. Med.*, vol. 10, núm. 10, p. 730-738.

Anton, E.; Blanco, J.; Vidal, F. (2010). «Meiotic behavior of three D;G Robertsonian translocations: segregation and interchromosomal effect». *J Hum Genet.*, vol. 55, núm., 8., p. 541-545.

Benet, J.; Oliver-Bonet; M., Cifuentes, P.; Templado, C.; Navarro, J. (2005). «Segregation of chromosomes in sperm of reciprocal translocation carriers: a review». *Cytogenet Genome Res.*, vol. 111, núm. 3-4, p. 281-290.

Bint, S.M.; Ogilvie, C.M.; Flinter, F.A.; Khalaf, Y.; Scriven, P.N. (2011). «Meiotic segregation of Robertsonian translocations ascertained in cleavage-stage embryos - implications for preimplantation genetic diagnosis». *Hum. Reprod.*, vol. 26, núm. 6, p. 1575-1584.

Coll L, Parriego M, Boada M, Devesa M, Arroyo G, Rodríguez I, Coroleu B, Vidal F, Veiga A. (2018). «Transition from blastomere to trophectoderm biopsy: comparing two preimplantation genetic testing for aneuploidies strategies». *Zygote.*, vol. 26, núm. 3, p. 191-198.

De Rycke, M.; Goossens, V.; Kokkali, G.; Meijer-Hoogeveen, M.; Coonen, E.; Montou, C. (2017). «ESHRE PGD Consortium data collection XIV–XV: cycles from January 2011 to December 2012 with pregnancy follow-up to October 2013». *Hum Reprod.*, vol. 32, núm. 10, p. 1974-1994.

Gardner, R.J.M.; Sutherland, G.R., Shaffer. L.G. (2011). «Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling». *Oxford University Press*, 4 ed.

Hunt, P.A.; Hassold, T.J. (2002). «Sex Matters in Meiosis». *Science.*, vol. 296, núm. 5576, p. 2181-2183.

Ko, D.S.; Cho, J.W.; Park, S.Y.; Kim, J.Y.; Koong. M.K.; Song. I.O.; Kang. I.S.; Lim. C.K. (2010). «Clinical Outcomes of Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) and Analysis of Meiotic Segregation Modes in Reciprocal Translocation Carriers». *Am J Med Genet A.* vol. 152A, núm. 6, p. 1428-1433.

Ko, D.S.; Cho, J.W.; Lee. H.S.; Kim, J.Y.; Kang. I.S.; Yang, K.M.; Lim, C.K. (2013). «Preimplantation genetic diagnosis outcomes and meiotic segregation analysis of robertsonian translocation carriers». *Fertil Steril.*, vol. 99, núm. 5, p. 1369-1376.

Lim, C.K.; Cho, J.W.; Song, I.O.; Kang, I.S., Yoon, Y.D.; Jun, J.H. (2008). «Estimation of chromosomal imbalances in preimplantation embryos from preimplantation genetic diagnosis cycles of reciprocal translocations with or without acrocentric chromosomes». *Fertil Steril.*, vol. 90, núm. 6, p. 2144-2151.

Lledó, B.; Ortiz, J.A.; Morales, R.; Ten, J.; de la Fuente, P.E.; García-Ochoa, C.; Bernabeu, R. (2010). «The paternal effect of chromosome translocation carriers observed from meiotic segregation in embryos». *Hum Reprod.*, vol. 25, núm. 7, p. 1843-1848.

Martínez F, Barbed C, Parriego M, Solé M, Rodríguez I, Coroleu B. (2016). « Usefulness of oocyte accumulation in low ovarian response for PGS». *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 32, núm. 7, p. 577-580.

Midro, A.T.; Stengel-Rutkowski, S.; Stene, J. (1992). «Experiences with risk estimates for carriers of chromosomal reciprocal translocations». *Clin Genet.*, vol. 41, núm. 3, p. 113-122.

Morin, S.J.; Eccles, J.; Iturriaga, A.; Zimmerman, R.S. (2017). «Translocations, inversions and other chromosome rearrangements». *Fertil Steril.*, vol. 107, núm. 1, p. 19-26.

Munné, S.; Escudero, T.; Sandalinas, M.; Sable, D.; Cohen, J. (2000). «Gamete segregation in fema-

le carriers of Robertsonian translocations». *Cytogenet Cell Genet.*, vol. 90, núm. 3-4, p. 303-308.

MUNNÉ, S. (2005). «Analysis of chromosome segregation during preimplantation genetic diagnosis in both male and female translocation heterozygotes». *Cytogenet Genome Res.*, vol. 111, núm. 3-4, p. 305-309.

OGILVIE, C.M.; SCRIVEN, P.N. (2002). «Meiotic outcomes in reciprocal translocation carriers ascertained in 3-day human embryos». *Eur J Hum Genet.*, vol. 10, núm. 12, p. 801-806.

PUJOL, A.; BENET, J.; STAESSEN, C.; VAN ASSCHE, E.; CAMPILLO, M.; EGOZCUE, J.; NAVARRO, J. (2006). «The importance of aneuploidy screening in reciprocal translocation carriers». *Reproduction.*, vol. 131, núm. 6, p. 1025-1035.

SCRIVEN, P.N.; HANDYSIDE, A.H.; OGILVIE, C.M. (1998). «Chromosome translocations: segregation modes and strategies for preimplantation genetic diagnosis». *Prenat Diagn.*, vol. 18, núm. 13, p. 1437-1449.

SCRIVEN, P.N.; FLINTER, F.A.; BRAUDE, P.R.; OGILVIE, C.M. (2001). «Robertsonian translocations – reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis». *Hum Reprod.*, vol. 16, núm. 11, p. 2267-2273.

SOLÉ M, SANTALÓ J, BOADA M, CLUA E, RODRÍGUEZ I, MARTÍNEZ F, COROLEU B, BARRI PN, VEIGA A. (2013). « How does vitrification affect oocyte viability in oocyte donation cycles? A prospective study to compare outcomes achieved with fresh versus vitrified sibling oocytes». *Hum. Reprod.*, vol. 23, núm. 8, p. 2087-2092.

STERN, C.; PERTILE, M.; NORRIS, H.; HALE, L.; BAKER, H.W.G. (1999). «Chromosome translocations in couples with in-vitro fertilization implantation failure». *Hum. Reprod.*, vol. 14, núm. 8, p. 2097-2101.

YE, Y.; QIAN, Y.; XU, C.; JIN, F. (2012). «Meiotic segregation analysis of embryos from reciprocal translocation carriers in PGD cycles». *Reprod Biomed Online.*, vol. 24, núm. 1, p. 83-90.

ZHANG, S.; LEI, C.; WU, J.; SUN, H.; ZHOU, J.; ZHU, S.; WU, J.; FU, J.; SUN, Y.; LU, D.; SUN, X.; ZHANG, Y. (2018). «Analysis of segregation patterns of quadrivalent structures and the effect on genome stability during meiosis in reciprocal translocation carriers». *Hum Reprod.*, vol. 33, núm. 4, p. 757-767.

ZHANG, L.; WEI, D.; ZHU, Y.; JIANG, W.; XIA, M.; LI, J.; YAN, J.; CHEN, Z.J. (2019). «Interaction of acrocèntric chromosome involved in translocation and sex of the carrier influences the proportion of alternate segregation in autosomal reciprocal translocations». *Hum Reprod.*, vol. 34, núm. 2, p. 380-387.