

**Univerzita Karlova**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



**Anzhelika Bolotova**

Četnost různých aneuploidií v lidských pohlavních buňkách, zárodcích, novorozencích a potratech

Frequency of different aneuploidy in human sex cells, germs, neonates and abortions

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Roman Šolc, Ph.D.

Praha, 2021

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze,

Podpis

**Poděkování:**

Chtěla bych poděkovat svému školiteli RNDr. Romanu Šolcovi, Ph.D. za věnovaný čas, cenné rady a pomoc při zpracování této práce.

## Abstrakt

Aneuploidie vzniká kvůli špatné segregaci chromozomů během dělení buňky. Tímto způsobem mohou vznikat buňky s větším nebo menším počtem chromozomů, než je normální. Nejčastější jsou varianty s jedním nadpočetným nebo jedním chybějícím chromozomem, to znamená trizomie nebo monozomie. Méně často se můžeme setkat s tetrazomii nebo pentazomii (dva nebo tři nadpočetné chromozomy). Takové chromozomové abnormality, které vznikly v průběhu vývoje jedince, se projevují u živě narozených jako určité syndromy nebo vývojové vady, ve většině případů však dochází k potratům. Je zajímavé, že některé chromozomy jsou náchylnější ke vzniku aneuploidie, což může být spojeno s různou velikostí chromozomů, hustotou genů a nachylností k rekombinaci.

Klíčová slova: chromozom; aneuploidie; trizomie; nondisjunkce; meioza

## Abstract

Aneuploidy occurs due to poor chromosome segregation during cell division. In this manner, cells with more or fewer chromosomes than normal can be formed. The most common variants are with one supernumerary or one missing chromosome, i.e. trisomy or monosomy. Less often we may find tetrasomy or pentasomy (two or three supernumerary chromosomes). Such chromosomal abnormalities, which occur during an individual's development, manifest in live births as certain syndromes or defects, but in most cases abortions occur. Interestingly, some chromosomes are more prone to aneuploidy. This may be associated with different chromosome sizes, gene densities and susceptibility to recombination.

Key words: chromosome; aneuploidy; trisomy; nondisjunction; meiosis

## Seznam použitých zkratk

CA	Chromozomová abnormalita
CGH	Comparative Genome Hybridization (komparativní genomová hybridizace)
DNA	Deoxyribonucleic acid (deoxyribonukleová kyselina)
DSBs	Double-strand breaks (dvouvláknové zlomy)
FISH	Fluorescence <i>in situ</i> hybridization (fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace)
MI	Meiotické dělení I
MII	Meiotické dělení II
NOA	Neobstrukční azoospermie
OAT	Oligoasthenoteratozoospermie
REC8	Meiotický rekombinační protein

# Obsah

1. Úvod	1
2. Aneuploidie a její vznik	2
2.1. Aneuploidie	2
2.2. Mechanismus vzniku aneuploidie	2
3. Četnost aneuploidíí v lidských pohlavních buňkách	5
3.1. Četnost aneuploidíí v mužských pohlavních buňkách	5
3.2. Četnost aneuploidíí v ženských pohlavních buňkách	7
4. Četnost aneuploidíí v zárodcích	10
4.1. Vývoj zárodku	10
4.2. Četnost aneuploidíí ve stadiu rýhování	10
4.3. Četnost aneuploidíí ve stadiu blastocysty	11
5. Četnost aneuploidíí v potratech	13
6. Četnost aneuploidíí u novorozenců	14
7. Příčiny rozdílů v četnostech mezi jednotlivými stádii a chromozomy	16
7.1. Vliv rekombinace a počtu genů na četnost aneuploidie	16
7.2. Charakteristické chromozomy pro různá stádia	17
7.3. Vliv věku rodičů na vznik aneuploidie	18
7.4. Skladba zkoumaných souborů	20
8. Závěr	20
9. Seznam použité literatury	21

# 1. Úvod

V roce 1956 bylo potvrzeno, že jádro lidské buňky obsahuje 46 chromozomů (Tijo and Levan, 1956). V průběhu několika dalších let se objevila první potvrzení některých chromozomových aberací, konkrétně se jednalo o aneuploidie chromozomů 13, 18, 21, X a také o Filadelfský chromozom u pacientů s chronickou myeloidní leukemií (Ponnuraj and Alwi, 2009).

Aneuploidie je jednou z mnoha možných chromozomových abnormalit a představuje odchylku od normálního počtu chromozomů v jádře. Jednou z nejčastějších aneuploidií je například všem známá trizomie chromozomu 21, která způsobuje Downův syndrom. Samotné aneuploidie vznikají kvůli nondisjunkci během dělení buňky. Na tento proces mohou působit různé faktory, například vnější podmínky, zdravotní stav rodičů nebo věk matky. Aneuploidie mohou vznikat během meiotického dělení v pohlavních buňkách otce a matky, dále během mitotického dělení v embryonálním vývoji člověka a u dospělých jedinců při vzniku rakoviny. Četnost vzniku aneuploidií je odlišná pro různá „stádia“ vývoje jedince a liší se u jednotlivých chromozomů. Tak například již zmíněná trizomie chromozomu 21 se často vyskytuje ve všech „etapách“ vývoje, zatímco trizomie chromozomu 5 se vyskytuje velmi vzácně.

Cílem této práce je shromáždit údaje týkající se četnosti vzniku trizomií všech chromozomů v různých „etapách“ vývoje jedince a popsat možné příčiny, proč k těmto rozdílům dochází.

## 2. Aneuploidie a její vznik

### 2.1. Aneuploidie

Karyotyp zdravého člověka se skládá z dvaceti dvou párů autozomů a jednoho páru gonozomů, XX u žen a XY u mužů. Chromozomy se rozdělují podle délky ramen, velikosti a na genově bohatší a chudší. Chyby, ke kterým dochází během mitotického nebo meiotického dělení, mohou vést k chromozomovým abnormalitám (CA) (Piomboni et al., 2014). S postupným vývojem metod používaných pro vyšetření chromozomů (např. FISH, CGH) se zvyšuje počet studií zaměřených na výzkum CA, frekvence jejich výskytu a příčiny.

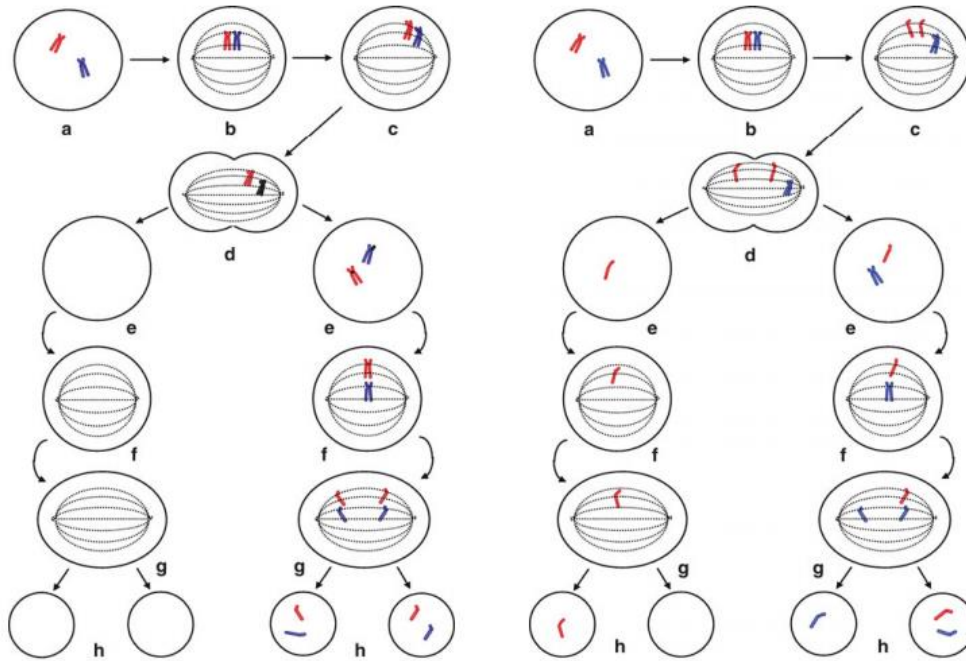
Aneuploidie je typem numerických CA, kdy je přidán, nebo odstraněn jeden nebo více chromozomů (Piomboni et al., 2014). Často se aneuploidie stává příčinou spontánních abortů a většina takových zániků nastává během několika prvních týdnů vývoje (Templado et al., 2011).

### 2.2. Mechanismus vzniku aneuploidie

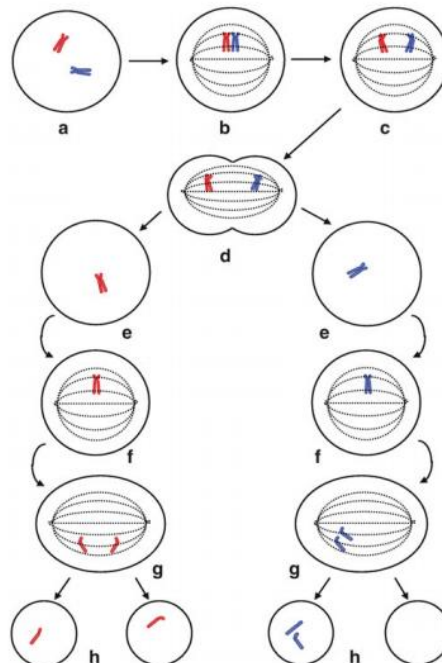
Většina aneuploidií vzniká mechanismem zvaným nondisjunkce. To je proces chybné segregace chromozomů během meiotického dělení I (MI) nebo meiotického dělení II (MII). Během MI může nondisjunkce proběhnout dvěma způsoby. První je, že se v anafázi I nerozejdou bivalenty a celý pár chromozomů směřuje k jednomu pólu. Výsledkem budou dvě gamety, kterým chybí chromozom, a dvě gamety s chromozomem navíc. Druhá možnost je, že se předčasně oddělí chromatida jednoho chromozomu, tím pádem dojde k vytvoření dvou haploidních gamet s úplnou sadou chromozomů, jedné gamety s chybějícím chromozomem a jedné gamety s dvěma kopiemi jednoho z chromozomů (Obr. 1). Nondisjunkce během MII spočívá v tom, že během anafáze II sesterské chromatidy směřují k témuž pólu. Výsledkem budou opět dvě haploidní gamety bez aneuploidie, jedna gameta s chromozomem navíc a jedna s chybějícím chromozomem (Obr. 2).

K aneuploidii může dojít jak během procesu vzniku pohlavních buněk otce a matky, tak i během embryogeneze kvůli mitotickým nondisjunkcím (Gersen and Keagle, 2013).





**Obr. 1:** Vznik aneuploidních buněk během prvního meiotického dělení (převzato z Gersen and Keagle, 2013).



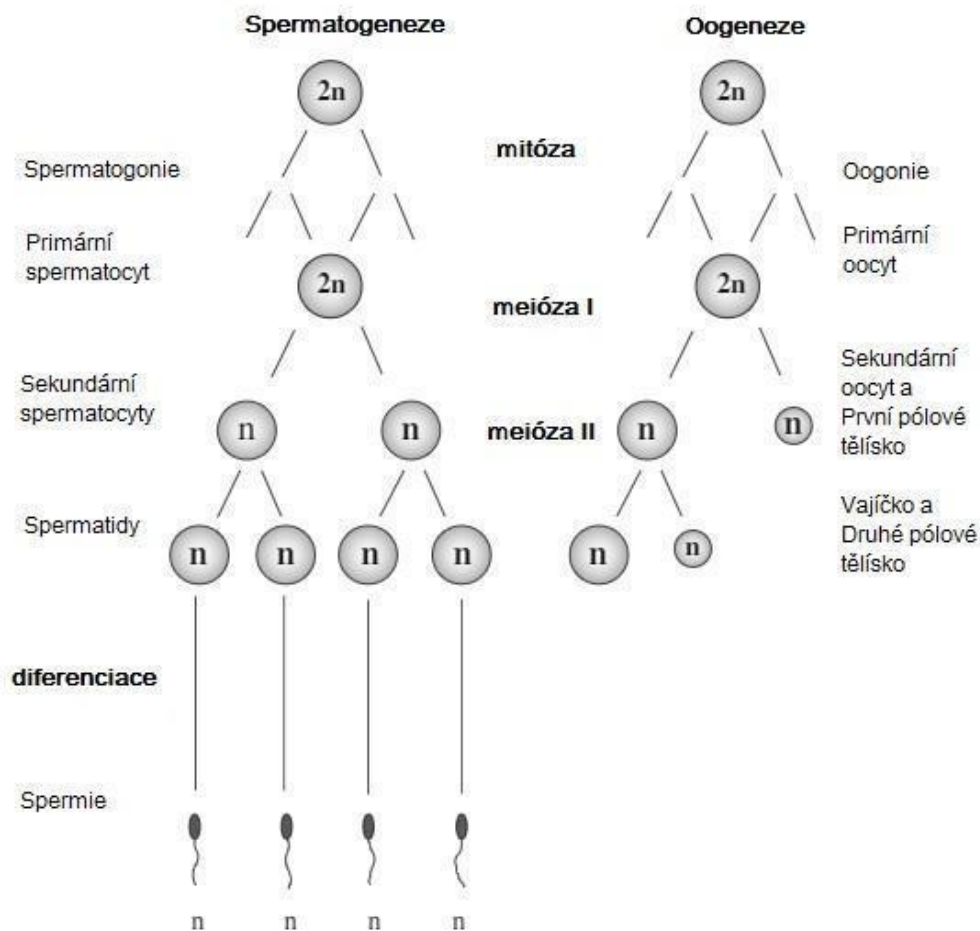
**Obr. 2:** Vznik aneuploidních buněk během druhého meiotického dělení (převzato z Gersen and Keagle, 2013).

V následujících kapitolách se pokusím podrobně uvést četnosti aneuploidií v jednotlivých stádiích vzniku nového jedince, a to v pohlavních buňkách, v zárodcích, ve spontánních potratech a u novorozenců. Poslední kapitola bude věnována příčinám různých četnosti mezi jednotlivými stádii a chromozomy. Ve své práci se primárně zaměřím na trizomii, tedy stav, kdy je v jádře přítomen jeden chromozom navíc.

### 3. Četnost aneuploidií v lidských pohlavních buňkách

#### 3.1. Četnost aneuploidií v mužských pohlavních buňkách

Embryonální vývoj člověka začíná splynutím pohlavních buněk otce a matky. Již během procesu vzniku pohlavních buněk dochází ke vzniku různých chromozomových abnormalit. U žen a mužů jsou podstatné rozdíly v procesu vzniku pohlavních buněk (Obr. 3). U žen oogeneze začíná již prenatálně, zatímco u mužů spermatogeneze začíná s pubertou. Na začátku procesu spermatogonia podléhají mitotickému dělení, pak následují dvě meiotická dělení, na jejichž konci vznikají spermatidy, které se pak diferencují a tvoří zralé spermie (Ioannou et al., 2019).



**Obr. 3:** Schema vzniku mužských a ženských pohlavních buněk (převzato a upraveno podle Gersen and Keagle, 2013).

U mužů jsou vidět velké rozdíly četnosti aneuploidií mezi zdravými fertilními a infertilními muži. Četnost aneuploidních spermií fertilních mužů se ukazuje kolem 3–5 %, kdežto u infertilních se frekvence zvyšuje trojnásobně. Zvýšený výskyt aneuploidií byl prokázán u všech typů infertilních spermií, a to například u oligozoospermie (nízká koncentrace), asthenozoospermie (snížená pohyblivost), teratozoospermie (abnormální morfologie) a azoospermie (nepřítomnost spermií v ejakulátu) (Harton and Tempest, 2012). Ukazuje se, že četnost aneuploidií roste úměrně se závažností infertility. Nejvyšší je však u oligoasthenoteratozoospermie (OAT) a u neobstrukční azoospermie (NOA) (Tempest and Martin, 2009).

Průměrná četnost dizomií chromozomů v gametách zdravých mužů je podle review Templado et al. (2011): 1 (0,08 %); 2 (0,09 %); 3 (0,20 %); 4 (0,08 %); 6 (0,04 %); 7 (0,06 %); 8 (0,03 %); 9 (0,16 %); 12 (0,14 %); 13 (0,12 %); 15 (0,10 %); 16 (0,07 %); 18 (0,06 %); 20 (0,12 %); 21 (0,17%); 22 (0,47 %); pohlavní chromozomy (0,27%). Vysoká frekvence aneuploidií chromozomu 22 však souvisí se skutečností, že o něm bylo provedeno málo výzkumů, které dávají výrazně odlišné výsledky od 1,21 % po 0,06 % (Martin and Rademaker, 1990; Soares et al., 2001). Frekvencím dizomií chromozomů 10, 11 a 17 se věnovala pouze studie Pang et al., (1999) a činí 0,20 %, 0,13 % a 0,20 %. Chromozom 14 byl zkoumán pouze v jedné studii s výslednou četností 0,22 % (Finkelstein et al., 1998). Autozomům 5 a 19 se zatím žádná studie nevěnovala. Všechny chromozomy pak ukazují vyšší četnost aneuploidií u infertilních mužů (Tempest, 2011).

### 3.2. Četnost aneuploidií v ženských pohlavních buňkách

Proces oogeneze začíná kolem třetího měsíce prenatalního vývoje a pokračuje do fáze diplotene v profázi prvního meiotického dělení, kde se zastaví až do postpubertální reprodukční doby. Po pubertě začíná během každého menstruačního cyklu několik folikulů maturovat. Ale na rozdíl od spermatogeneze po MI vznikají sekundární oocyt a první pólové tělísko. Sekundární oocyt, který byl ovulován, vstupuje do MII, které však dokončí, pouze když dojde k oplodnění (Gersen and Keagle, 2013).

Většina chyb meiotického původu pochází z oocyty. Různé výzkumy potvrzují vysokou prevalenci chromozomových abnormalit mateřského původu a ukazují, že četnost aneuploidií roste s věkem matky (Fragouli et al., 2011a). Vyšší procento výskytu aneuploidií oocytů může být

dáno tím, že pro plnohodnotnou cytogenetickou analýzu mohou být používány jen oocyty ve stádiu metafáze II, získané během asistované reprodukce. Zároveň se často používají oocyty, které už nejsou vhodné pro oplození *in vitro* a mají nějaké příznaky degradace. Ve výzkumech mohou být také používána první a druhá pólová tělíska (Баранов, 2007). Kvůli tomu, že výzkum oocytů po druhém meiotickém dělení je eticky problematický, pro tento účel se používá nepřímé vyšetření druhého pólového tělíska (Fragouli et al., 2011b).

Četnost aneuploidií se dle různých studií hodně liší (Gutiérrez-Mateo et al., 2004). Výskyt aneuploidií u oocytů v MI dosahuje 11–48 %. Variabilita může být vysvětlena tím, jaká metoda se používala ve výzkumu, počtem zkoumaných chromozomů a věkem pacientek, které darovaly oocyty. Tak například u žen s průměrným věkem 32 let je frekvence 22 % a zvyšuje se na 45 % u žen s průměrným věkem 40 let (Fragouli et al., 2011b). Údaje výzkumu z roku 2013 předpokládají, že u žen mladšího věku (< 36) k většině chyb dochází v MI, neboť chybovost MI se oproti MII zvyšuje s věkem a stává se hlavním zdrojem aneuploidií (Fragouli et al., 2013). Četnost aneuploidií během MII zjištěná pomocí druhého pólového tělíska u žen s předchozími neúspěšnými pokusy asistované reprodukce a průměrným věkem 39,8 let ukazuje 65,5 % (Fragouli et al., 2010).

Všechny chromozomy mohou být postižené aneuploidií během MI a MII, ale nejčastěji se aneuploidie vyskytuje u chromozomů 21, 16, 22, 15, 20 a 19 (Fragouli et al., 2013)(Tab. 1). Četnosti aneuploidií ostatních chromozomů jsou nižší (Tab. 2).

Chromozom	21	16	22	15	20	19
Celková četnost (%)	9,5	9	8,17	7,97	7,09	6,2
Četnost trizomií (%)	5,9	5	4,9	4,8	5,13	2,4

**Tab. 1:** Četnosti nejčastějších chromosomálních aneuploidií v oocytech (upraveno dle Fragouli et al., 2013).

Chromozom	13	18	9	X	11	14	2	5	12	10	17	7	1	4	8	6	3
Celková četnost (%)	4,05	3,94	3,93	3,93	3,5	3,5	3,28	3,06	2,96	2,87	2,87	2,84	2,73	2,62	1,97	1,96	1,86
Četnost trizomií (%)	1,75	2,84	2,62	2,73	1,75	1,64	1,42	1,42	1,86	2	0,87	1,64	1,2	1,75	0,77	0,76	1,31

**Tab. 2:** Četnost výskytu aneuploidií ostatních chromozomů v oocytech (upraveno dle Fragouli et al., 2013).

## 4. Četnost aneuploidií v zárodcích

### 4.1. Vývoj zárodku

Vývoj zárodku člověka je velice složitý proces. Po splynutí haploidních pohlavních buněk (spermie a oocyty) vzniká diploidní zygota. Ta následně podléhá mitotickému dělení (rýhování), během něhož dochází k rozdělení jejích buněk (blastomerů) bez celkové změny velikosti embrya. Po 32buněčném stadiu se embryo stává morulou a následně blastocystou. Stadium blastocysty začíná 5.–6. den prenatálního vývoje a v tom okamžiku embryo obvykle vstupuje do dělohy (Fragouli and Wells, 2011).

### 4.2. Četnost aneuploidií ve stadiu rýhování

Jak během procesu vzniku pohlavních buněk, tak i během rýhování a ve stadiu blastocysty vzniká velký počet CA, proto se tyto etapy také často stávají objektem cytogenetických výzkumů (Fragouli et al., 2011a). K většině CA dochází během prvních tří mitotických dělení, která se častěji projevují v mozaikové formě (Fragouli et al., 2010).

Dvě studie, které prozkoumaly skoro všechny buňky z 12 embryí (63 a 64 jednotlivě), uvedly, že 75 % zárodků je aneuploidních buď pro každou buňku, nebo ve stavu mozaiky (Voullaire et al., 2000; Wells, 2000). Další studie, které analyzovaly větší počet embryí (754), ukazují větší četnost aneuploidií ve stadiu rýhování, kdy jejich frekvence dosahuje až 83 %, z čeho je 49 % trizomií a 51 % monozomií. Taková velká četnost je pravděpodobně daná vysokým průměrným věkem matky 39,6. U žen mladšího věku z této skupiny (průměrný věk 35 let) se četnost aneuploidií zmenšuje na 73 % (Fragouli et al., 2013).

Aneuploidie se projevila u všech chromozomů. Nejčastěji se ale jednalo chromozomy 22, 16, 15, 19, 21, 13, 14, 1 a 2 (Tab. 3 a 4).

Chromozom	22	16	15	19	21	13	14	1	2
Celková četnost (%)	7,8	6,44	6,12	5,89	5,39	4,4	4,26	4,25	4,24
Četnost trizomií (%)	4	3	3	3,7	2,63	2,4	2	2,15	1,94

**Tab. 3:** Četnosti nejčastějších chromosomálních aneuploidií ve stadiu rýhování (upraveno dle Fragouli et al., 2013).

Chromozom	18	9	20	X	12	17	10	7	8	11	3	5	6	4	Y
Celková četnost (%)	4,04	4	3,97	3,97	3,93	3,88	3,86	3,65	3,42	3,32	3,24	3,2	2,79	2,66	0,76
Četnost trizomií (%)	1,54	1,9	1,82	1,17	2,19	2,1	2	1,95	1,42	1,66	1,78	1,5	1,46	1	0,36

**Tab. 4:** Četnosti výskytu aneuploidií ostatních chromozomů ve stadiu rýhování (upraveno dle Fragouli et al., 2013).

### 4.3. Četnost aneuploidií ve stadiu blastocysty

Stadium blastocysty je také předmětem cytogenetické analýzy. Ve výsledku studie z roku 2019 byla zjištěna četnost aneuploidií 31 %. Prozkoumáno bylo 945 embryí a průměrný věk matky byl 32,7 let (Kubicek et al., 2019). Při zkoumání 1046 blastocyst od 188 pacientek s průměrným věkem matky 38,8 se četnost aneuploidií udává 58 %, přičemž 10 % (105) je postiženo komplexní aneuploidií, zatímco četnost zisku a ztráty chromozomu je skoro stejná s mírnou převahou trizomií (53 % a 47 %) (Fragouli et al., 2013).

Ve velkém výzkumu z roku 2011 bylo použito 1290 blastocyst a průměrný věk matky byl 38 let. Výsledná četnost aneuploidií tohoto výzkumu se udává 56 % (Fragouli and Wells, 2011). Některé další studie prozkoumaly menší počet embryí. Z 52 prozkoumaných embryí od žen s průměrným věkem 36 let bylo postiženo aneuploidií 40 % (z toho 13 (25 %) má úplnou aneuploidii



a 8 je v mozaikové formě bez euploidních buněk). Když zahrneme jakoukoli aneuploidii, četnost se zvýší na 52 % (Fragouli et al., 2011a). Četnost 45,2 % byla zjištěna ze 78 prozkoumaných blastocyst s průměrným věkem matky 38,4 let (Fragouli et al., 2010).

Stejně jako ve stadiu rýhování aneuploidie postihuje všechny chromozomy. Nejčastějšími jsou chromozomy 22, 16, 15, 21, X, 18 a 4 (Tab. 5 a 6).

Chromozom	22	16	15	21	X	13	18	4
Celková četnost (%)	11,57	9,76	7,74	7,28	6,2	4,5	4,47	4,3
Četnost trizomií (%)	7,27	4,76	4,6	2,78	1,35	1,5	1,6	1,6

**Tab. 5:** Četnosti nejčastějších chromosomálních aneuploidií ve stadiu blastocysty (upraveno dle Fragouli et al., 2013).

Chromozom	11	19	7	2	20	8	17	1	9	14	10	3	12	5	6	Y
Celková četnost (%)	3,77	3,77	3,4	3,39	3,32	3,3	3,23	2,86	2,79	2,58	2,51	2,32	2,15	2,06	1,89	0,63
Četnost trizomií (%)	1,35	2,51	1,8	0,89	1,44	1,8	2,06	1,88	1,35	1,08	1,44	0,72	1,17	0,72	1,17	0,54

**Tab. 6:** Četnosti výskytu aneuploidií ostatních chromozomů ve stadiu blastocysty (upraveno dle Fragouli et al., 2013).

Studie potvrzují, že četnost aneuploidií zárodku ve stadiu blastocysty je mnohem menší než ve stadiu rýhování (Fragouli et al., 2011a). Některá aneuploidní embrya jsou eliminována před tím, než projdou stadiem blastocysty (Fragouli et al., 2010). Výsledky jedné studie potvrzují, že embrya s mitoticky vzniklými aneuploidií přežijí stadium rýhování s menší pravděpodobností než ta, která mají meiotické aneuploidie. To se týká hlavně téměř všech trizomií (Fragouli and Wells, 2011).

## 5. Četnost aneuploidií v potratech

Těhotenství u člověka trvá přibližně 40 týdnů od prvního dne poslední menstruace a rozděluje se do tří trimestru. Termín potrat zahrnuje jakoukoli ztrátu těhotenství do 24 týdne. Existují dva typy samovolných potratu - sporadický a opakující se (Rai and Regan, 2006). Přibližně čtvrtina žen zažila aspoň 1 potrat během svého života a přibližně 6 % prodělává opakované (2 nebo více) potraty (Gug et al., 2019).

Chromozomové abnormality se objevuje v potratech s frekvencí v rozmezí 33,24 – 82,4 % podle různých studií (Ozawa et al., 2019; Yakut et al., 2015). Četnost CA 47,27 % a 50,1 % byla nalezena v dalších dvou studiích (Gug et al., 2019; Pylyp et al., 2018). Takové rozdíly mohou být dané různými charakteristikami zkoumaných skupin (např. věk matky nebo zárodku) a způsoby provedení výzkumů (Pylyp et al., 2018). Tak například ve výzkumu z roku 2015 s četností 33,24 % průměrný věk žen v případech s CA činí 31,11 let, kdežto ve studii z roku 2019, kde nalezená četnost je 82,4 %, je průměrný věk matky 37,9 let, což může vysvětlit takový velký rozdíl mezi četnostmi (Ozawa et al., 2019; Yakut et al., 2015).

Jako hlavní CA se ukazují aneuploidie, především převažuje výskyt trizomií (Qi et al., 2018). Trizomie se vyskytují ve více než polovině všech případu CA v potratech (Gug et al., 2019; Pylyp et al., 2018). Trizomie autozomů představuje 20 % všech spontánních abortů (Hardy and Hardy, 2015). V potratech se můžeme setkat s trizomií každého chromozomu. Nejčastější je však trizomie chromozomu 16, která představuje 18,3 % všech trizomií. Dále často se vyskytuje trizomie 21. a 22. chromozomu, jejichž četnosti jsou 14,8 % a 13,4 %. Nadbytečný chromozom 13, 15 a 18 je také častou příčinou potratů a objevuje s frekvencí 10,3 %, 9,7% a 8,3 % (Pylyp et al., 2018). Výskyt nejčastějších aneuploidií chromozomů taky potvrzuje výzkum Menasha et al. (2005). Chromozomy 1, 11 a 19 jsou postižené aneuploidií nejméně často a takové aneuploidie byly nalezeny jen v několika případech (Menasha et al., 2005; Ozawa et al., 2019; Pylyp et al., 2018).

## 6. Četnost aneuploidií u novorozenců

Výskyt aneuploidií u novorozenců je mnohem menší než ve fázích embryogeneze. Většina aneuploidií chromozomů není slučitelná se životem, a vede ke spontánním potratům. Tyto aneuploidie se mohou vyskytovat u novorozenců jenom v mozaikově formě (Ioannou et al., 2019). Frekvence aneuploidií chromozomů je spojená s počtem genů, které se na nich nachází (Kuhn et al., 1987). Tak jedinci s aneuploidií genově bohatých chromozomů přežijí s menší pravděpodobností (Gersen and Keagle, 2013). Celková četnost aneuploidních novorozenců je 0,8-1 % a trizomie autozomů 13, 18, 21 a pohlavních chromozomů tvoří většinu z těchto aneuploidií (Templado et al., 2011). Tyto chromozomy obsahují relativně málo genů, a také dochází k inaktivaci všech nadbytečných chromozomů X (Gersen and Keagle, 2013).

Nejčastěji se u novorozenců objevuje trizomie 21. chromozomu. Tato trizomie způsobuje Downův syndrom a vyskytuje se u 1/700 živě narozených (Gersen and Keagle, 2013). Dále mají vysokou incidenci trizomie chromozomů 13 a 18 (1/10,000-20,000, respektive 1/6,000-1/8,000), tyto trizomie se projevují jako Patauův a Edwardsův syndrom (Cereda and Carey, 2012; Jinawath et al., 2011). Incidence trizomie pohlavních chromozomů u živě narozených je pro 47,XXY 1/658, pro 47,XYY 1/1,020 a pro 47,XXX 1/1,190 (Berglund et al., 2020).

Výskyt trizomií jiných chromozomů než 13, 18, 21, X a Y je velmi vzácný. Trizomie chromozomu 1 se vyskytla jen v několika případech u živě narozených dětí (Howard et al., 1995; Neu et al., 1988). Trizomie 2 byla nalezena u alespoň 9 dětí (Mihci et al., 2009; Prontera et al., 2011; Sago et al., 1997). Minimálně 5 případů trizomie 3 a 4 případy trizomie 4 byly nalezeny u živě narozených (Bouman et al., 2016; Kekis et al., 2016; Yang et al., 2016). Bylo popsáno jenom 8 případů trizomie 5 a 2 případy trizomie 6 (Miller et al., 2001; Wegner et al., 2004; Reittinger et al., 2017). Trizomie 7 byla popsána u aspoň 19 živě narozených s výskytem i úplné trizomie (Petit et al., 2012; Yunis et al., 1980). Trizomie chromozomů 8 a 9 se objevují u novorozenců častěji a bylo nalezeno více než 120, respektive cca 40 případů (Bruns and Campbell, 2015; Hale and Keane, 2010). Bylo objeveno 10 případů trizomie 10 (Hahnemann et al., 2005). Zatím nebyl objeven žádný případ aneuploidie chromozomu 11 u novorozenců, protože tato abnormalita

způsobuje nevyvinuté srdce (Iourov et al., 2019). Trizomie 12 byla popsána v 9 případech (Hong et al., 2017). 40 případů trizomie 14 se objevilo u živě narozených (Salas-Labadía et al., 2014). Bylo zaznamenáno 12 událostí trizomie 15 s výskytem úplné trizomie (McPadden et al., 2015). Alespoň 100 případů trizomie 16 s výskytem i úplné trizomie bylo popsáno (Benn, 1998; Langlois et al., 2006; Sparks et al., 2017; Yancey et al., 1996). Trizomie 17 byla popsána postnatálně ve 13 případech (Baltensperger et al., 2016). Aspoň 2 případy trizomie 19 se objevují v literatuře (Gersen and Keagle, 2013). Neméně než 30 případů trizomie 20 bylo zaznamenáno (Montplaisir et al., 2019; Wallerstein et al., 2005; Willis et al., 2008). Více než 20 případů úplné trizomie a také více než 20 případů mozaikové trizomie chromozomu 22 se objevilo u živě narozených (Abdelgadir et al., 2013; Hall et al., 2009; Tinkle et al., 2003).

## 7. Příčiny rozdílů v četnostech mezi jednotlivými stádii a chromozomy

### 7.1. Vliv rekombinace a počtu genů na četnost aneuploidie

Důležitý proces probíhající během meiotického dělení je rekombinace, k níž dochází v důsledku vzniku několika stovek programovaných oddělení obou vláken DNA neboli double-strand breaks (DSBs), které se tvoří během profáze 1. Některé z těchto DSBs slouží k výměně genetické informace mezi homologickými chromozomy a jsou tím způsobem následně opraveny, ostatní DSBs se pak upravují jinými mechanismy (Youds and Boulton, 2011). Místo, kde dochází ke styku dvou chromatid homologických chromozomů, se nazývá chiasma. Pro následnou úspěšnou segregaci chromozomů je potřeba alespoň jedné výměny mezi homologickými chromozomy. Počet rekombinací koreluje s velikostí chromozomů. Například chromozom 1 je největší a má 5 míst rekombinací, zatímco chromozom 21 je nejmenší a má jenom 1 místo. Takové chromozomy, s jedním místem rekombinace, jsou častěji achiasmatické, a tudíž častěji postižené aneuploidii (Ioannou et al., 2019).

Lze to potvrdit nízkou četností trizomií chromozomů 1 až 5, které patří do skupiny velkých chromozomů. Nicméně aneuploidie těchto chromozomů se v některých stádiích vyskytují častěji. Četnosti aneuploidii chromozomů 1 a 2 jsou větší ve stadiu rýchování, je tedy možné že na ně má větší dopad mitotická nondisjunkce, přičemž tyto chromozomy nevykazují významně vyšší četnost trizomií. Podobně celková četnost aneuploidii chromozomu 4 je vyšší ve stadiu blastocysty, ale četnost trizomií není. Dále ve spermatocytech četnost trizomií 3 je o něco vyšší, než u ostatních velkých chromozomů, ale to může být dáno tím, že pro mužské pohlavní buňky byla uvedena průměrná četnost trizomií podle různých studií a chromozom 3 byl prozkoumán jen v jedné studii, kde měl poměrně vysoký výsledek.

Ve všech stádiích lze vidět, že aneuploidie častěji postihují chromozomy, které jsou středněvelké nebo krátké. Ale na četnost aneuploidii také může působit počet genů v chromozomech (Ioannou et al., 2019; Kuhn, Evelyn M et al., 1987).

Konkrétně obě vlastnosti hrají důležitou roli u novorozenců, například chromozomy 18 a 19 mají podobnou velikost, ale hodně se liší v hustotě genů (Ioannou et al., 2019). Proto u novorozenců a také v potratech je velmi nízká četnost trizomií chromozomu 19, avšak početnou je trizomie 18, současně s trizomií 21 a 13, protože tyto chromozomy jsou také chudé na geny.

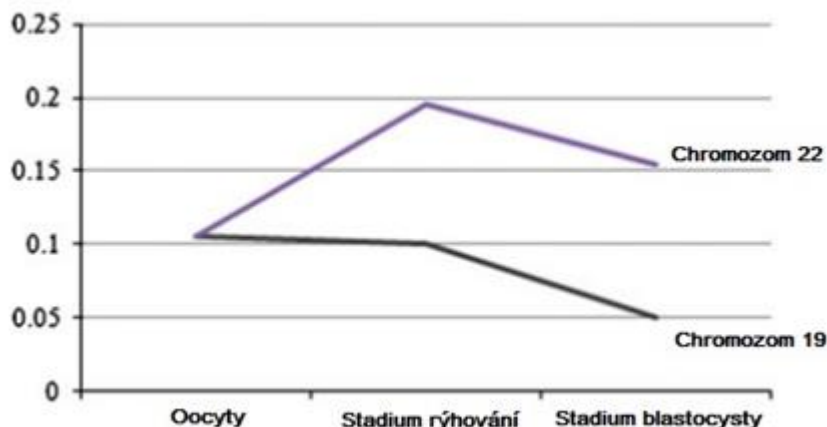
Chromozom 15 je středně velký a má poměrně málo genů, proto aneuploidie často postihuje i tento chromozom, a trizomie 15 lze často zachytit v prenatalních stádiích. Zajímavě je, že chromozom 20 je krátký a má nízký počet genů, ale trizomie tohoto chromozomu se často objevuje jen v oocytech a dále se její četnost snižuje. Je možné, že tento chromozom obsahuje geny, které jsou důležité pro vývoj zárodku.

## 7.2. Charakteristické chromozomy pro různá stádia

Určitá stádia jsou charakteristická tím, že některé chromozomy jsou postižené aneuploidii častěji než ostatní. Například trizomie chromozomu 16 se objevuje nejčastěji u potratů a trizomie chromozomu 21 u novorozenců. V tabulce 1 lze pozorovat, že aneuploidie chromozomů 16 a 21 jsou první podle četnosti aneuploidii v oocytech. Tyto trizomie jsou skoro vždycky maternálního původu, a věk matky na ně má větší vliv. Kvůli tomu že trizomie chromozomu 16 není slučitelná se životem, stává se často příčinou potratů, zatímco jedinec s trizomií chromozomu 21 je schopen života po narození (Mikwar et al., 2020).

Dále můžeme zaznamenat zvýšení četnosti aneuploidii v preimplantačním stadiu rýhování oproti pohlavním buňkám. Ve výzkumu Fragouli *et al.*, 2013 jsou uvedeny četnosti v případech, kdy embrya jsou postižená jednotlivou aneuploidii, a ukazuje se, že trizomií chromozomu 22, které jsou zároveň první podle četnosti v zárodcích, značně přibývá, přičemž ve stadiu blastocysty se frekvence znovu snižuje (Obr. 4). Možné vysvětlení zvýšené četnosti trizomií 22 a celkové četnosti aneuploidii u zárodků je, že k aneuploidii, které se vyskytují v oocytech, se připojí aneuploidie ze spermií a také začínají přibývat aneuploidie vzniklé v zárodcích mitotickou nondisjunkcí (Fragouli *et al.*, 2013). Jak bylo uvedeno dříve, většina embryí, s mitoticky vzniklými trizomií, bude eliminována a neprojde dále než do stádia blastocysty (Fragouli and Wells, 2011). Trizomie chromozomu 19 také vykazuje rapidní snížení frekvence ve stadiu blastocysty oproti

rýhování, ale na rozdíl od chromozomu 22 to zase souvisí s velkým počtem genů na chromozomu 19, které mohou být důležité pro vývoj blastocysty (Fragouli *et al.*, 2013).



**Obr. 4:** Změna frekvence aneuploidii chromozomů 19 a 22 v oocytech, stádiu rýhování a stádiu blastocysty (převzato a upraveno podle Fragouli *et al.*, 2013).

### 7.3. Vliv věku rodičů na vznik aneuploidie

Hodně aneuploidii vzniká v oocytech. I když výzkum oocytů je složitější než výzkum spermíí, studie na jiných savcích ukazují také vyšší četnost aneuploidii u samičích pohlavních buněk nežli u samčích (Jackson-Cook, 2011). Možnou příčinou je, že v ženských pohlavních buňkách celkově častěji dochází k aneuploidii nebo že mechanismy opravování jsou výkonnější při meióze samčích pohlavních buněk (Hunt and Hassold, 2002). Vyšší četnost aneuploidii je u žen také často spojená s věkem. Existuje hypotéza, proč u žen staršího věku častěji dochází k aneuploidii. Říká, že oocyty dozrávají ve stejném pořadí, v jakém vstoupily do meiózy v prenatálním vývoji, přičemž oogonia, která vstoupila později, tvoří chiasmata méně často (Henderson and Edwards, 1968). Tato hypotéza také souvisí s tím, že pokud jsou všechny oocyty vytvořeny ještě během fetálního vývoje, mají na ně větší vliv vnější podmínky, což možná činí schopnost rozeznávat chyby méně efektivní (Jones, 2008). Důležitou roli během meiozy má proteinový komplex kohesin, který drží sesterské chromatidy dohromady. Předpokládá se, že s rostoucím věkem se hladina kohesinu, zejména proteinu REC8 v oblasti centromery a ramen,

začíná snižovat, což vede dále ke špatné segregaci chromozomů a aneuploidiím v oocytech (Ishiguro, 2019)

Lze pozorovat, že chromozomy které jsou nejčastěji postižené aneuploidii v oocytech, a to chromozomy 21, 16, 22, 15, 20, 19, také se patří mezi nejčastější chromozomy postižené ve stadiu rýhování, blastocysty a u potratů, což by mohlo být potvrzením, že aneuploidie jsou především maternálního původu. Avšak aneuploidie pohlavních chromozomů jsou převážně paternálního původu, zejména trizomie 47,XYY a 47,XXY (ale jen přibližně 6 % 47,XXX) pochází od otce (Sloter *et al.*, 2004). Trizomie autozomů, které jsou početné ve spermatocytech (14, 10, 17, 3), nejsou časté v dalších stádiích, ale posuzovat tyto hodnoty je těžké, protože pro mužské pohlavní buňky nebyly provedeny výzkumy, které by analyzovaly každý chromozom, proto se výsledky různých studií hodně liší.

Věk mužů, podle většiny výzkumů, není spojen s četností aneuploidií. Nicméně existují studie, které ukazují vztah mezi zvětšením výskytu disomií ve spermiích a věkem mužů u některých chromozomů (1, 9, 18, 21, X a Y), ale podobné výsledky pro ostatní chromozomy nebyly pozorovány nebo příslušný výzkum dosud nebyl proveden (Fonseka and Griffin, 2011; Pacchierotti *et al.*, 2007).

## 7.4. Skladba zkoumaných souborů

Chtěla bych také zmínit, že způsoby provedení výzkumů a výběr pacientů, kteří se jich účastní, mají tak dopad na výslednou zjištěnou četnost aneuploidií. Proto se četnosti mezi jednotlivými studii často liší. Tak například, při analýze potratů kromě věku matky četnost ovlivňuje i gestační věk - čím vyšší je věk tím nižší je četnost aneuploidií, a také maternální kontaminace může zkreslit výsledek (Pylp *et al.*, 2018).



## 8. Závěr

Aneuploidie je běžná CA, která se vyskytuje v různých stádiích lidského vývoje. V každém stádiu lze vidět vysokou frekvenci aneuploidií některých chromozomů. To je způsobeno počtem rekombinačních míst na chromozomech - čím menší je chromozom, tím méně je takových míst, a proto je větší pravděpodobnost, že dojde k nondisjunkci. Kromě toho existují i další faktory, například počet genů obsažených v chromozomech. Zejména u novorozenců to hraje důležitou roli. Četnosti uvedené v této práci pak potvrzují, že aneuploidií jsou častěji postižené krátké nebo středně velké chromozomy.

Pro mužské pohlavní buňky nebyla provedena žádná studie, která by analyzovala všechny chromozomy. Proto je těžké mluvit o frekvenci trizomií určitých chromozomů v spermatocytech, nicméně z dostupných nyní dat vyplývá, že trizomie nejčastěji postihuje pohlavní chromozomy a autozomy 22, 14, 10, 17 a 3. V ženských pohlavních buňkách se jedná o trizomie 21, 20, 16, 22, 15. Dále se v zárodcích objevují trizomie podobných chromozomů jako v oocytech: 22, 19, 16, 15, 21 ve stadiu rýchování a 22, 16, 15, 21, 19 ve stadiu blastocysty. U potratů jsou časté trizomie chromozomů 16, 21, 22, 13, 15, 18, což je také podobné předchozím stádiím. Pro novorozence je charakteristický projev trizomií 21, 13, 18, X a Y.

Je také známo, že většina aneuploidií pochází z oocytů a projev aneuploidie u žen závisí na jejich věku, což může být způsobeno fyziologií žen, zatímco u mužů nebyl tento účinek zjištěn. Aneuploidie chromozomů 16 a 21 je skoro vždycky maternálního původu, trizomie 16 je nejčastější u potratů a trizomie 21 u novorozenců. Trizomie gonozomů (kromě 47,XXX) častěji pochází od otce.

## 9. Seznam použité literatury

- Abdelgadir, D., Nowaczyk, M.J.M., Li, C., 2013. Trisomy 22 Mosaicism and Normal Developmental Outcome: Report of Two Patients and Review of the Literature. *Am. J. Med. Genet. A.* 161, 1126–1131.
- Baltensperger, A., Haischer, G., Rohena, L., 2016. Rare case of live born with confirmed mosaic trisomy 17 and review of the literature. *Clin. Case Rep.* 4, 420–424.
- Benn, P., 1998. Trisomy 16 and trisomy 16 mosaicism: A review. *Am. J. Med. Genet.* 79, 121–133.
- Berglund, A., Stochholm, K., Gravholt, C.H., 2020. The epidemiology of sex chromosome abnormalities. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 184, 202–215.
- Bouman, A., van der Kevie-Kersemaekers, A.-M., Huijsdens-van Amsterdam, K., Dahhan, N., Knecht, L., Vansenne, F., Cobben, J.M., 2016. Trisomy 4 mosaicism: Delineation of the phenotype. *Am. J. Med. Genet. A.* 170, 1040–1045.
- Bruns, D.A., Campbell, E., 2015. Twenty-five additional cases of trisomy 9 mosaic: Birth information, medical conditions, and developmental status. *Am. J. Med. Genet. A.* 167, 997–1007.
- Cereda, A., & Carey, J. C. (2012). The trisomy 18 syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*, 7, 81.
- Finkelstein, S., Mukamel, E., Yavetz, H., Paz, G., Avivi, L., 1998. Increased rate of nondisjunction in sex cells derived from low-quality semen. *Hum. Genet.* 102, 129–137.
- Fonseka, K. G. L. and Griffin, D. K. (2011) 'Is There a Paternal Age Effect for Aneuploidy?', *Cytogenetic and Genome Research*, 133(2–4), pp. 280–291.
- Fragouli, E., Alfarawati, S., Daphnis, D.D., Goodall, N. -n., Mania, A., Griffiths, T., Gordon, A., Wells, D., 2011a. Cytogenetic analysis of human blastocysts with the use of FISH, CGH and aCGH: scientific data and technical evaluation. *Hum. Reprod.* 26, 480–490.
- Fragouli, E., Alfarawati, S., Spath, K., Jaroudi, S., Sarasa, J., Enciso, M., Wells, D., 2013. The origin and impact of embryonic aneuploidy. *Hum. Genet.* 132, 1001–1013.
- Fragouli, E., Katz-Jaffe, M., Alfarawati, S., Stevens, J., Colls, P., Goodall, N., Tormasi, S., Gutierrez-Mateo, C., Prates, R., Schoolcraft, W.B., Munne, S., Wells, D., 2010. Comprehensive chromosome screening of polar bodies and blastocysts from couples experiencing repeated implantation failure. *Fertil. Steril.* 94, 875–887.
- Fragouli, E., Wells, D., 2011. Aneuploidy in the Human Blastocyst. *Cytogenet. Genome Res.* 133,

149–159.

- Fragouli, E., Wells, D., Delhanty, J.D.A., 2011b. Chromosome Abnormalities in the Human Oocyte. *Cytogenet. Genome Res.* 133, 107–118.
- Gersen, S.L., Keagle, M.B. (Eds.), 2013. *The Principles of Clinical Cytogenetics*. Springer New York, New York, NY.
- Gug, C., Ra&#x021B;iu, A., Navolan, D., Drăgan, I., Groza, I.-M., Păpurică, M., Vaida, M.-A., Mozo&#x0219;, I., Jurcă, M.C., 2019. Incidence and Spectrum of Chromosome Abnormalities in Miscarriage Samples: A Retrospective Study of 330 Cases. *Cytogenet. Genome Res.* 158, 171–183.
- Gutiérrez-Mateo, C., Benet, J., Wells, D., Colls, P., Bermúdez, M.G., Sánchez-García, J.F., Egozcue, J., Navarro, J., Munné, S., 2004. Aneuploidy study of human oocytes first polar body comparative genomic hybridization and metaphase II fluorescence in situ hybridization analysis. *Hum. Reprod.* 19, 2859–2868.
- Hahnemann, J.M.D., Nir, M., Friberg, M., Engel, U., Bugge, M., 2005. Trisomy 10 mosaicism and maternal uniparental disomy 10 in a liveborn infant with severe congenital malformations. *Am. J. Med. Genet. A.* 138A, 150–154.
- Hale, N.E., Keane, J.F., 2010. Piecing Together a Picture of Trisomy 8 Mosaicism Syndrome 3.
- Hall, T., Samuel, M., Brain, J., 2009. Mosaic trisomy 22 associated with total colonic aganglionosis and malrotation. *J. Pediatr. Surg.* 44, e9–e11.
- Hardy, K., Hardy, P.J., 2015. 1st trimester miscarriage: four decades of study. *Transl. Pediatr.* 4, 12.
- Harton, G.L., Tempest, H.G., 2012. Chromosomal disorders and male infertility. *Asian J. Androl.* 14, 32–39.
- Henderson, S.A., Edwards, R.G. Chiasma frequency and maternal age in mammals. *Nature.* 1968 Apr 6;218(5136):22-8.
- Hong, B., Zunich, J., Openshaw, A., Toydemir, R.M., 2017. Clinical features of trisomy 12 mosaicism-Report and review. *Am. J. Med. Genet. A.* 173, 1681–1686. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38194>
- Howard, P.J., Cramp, C.E., Fryer, A.E., 1995. Trisomy 1 mosaicism only detected on a direct chromosome preparation in a neonate. *Clin. Genet.* 48, 313–316.
- Hunt, P.A., Hassold, T.J. Sex matters in meiosis. *Science.* 2002 Jun 21;296(5576):2181-3.
- Ioannou, D., Fortun, J., Tempest, H.G., 2019. Meiotic nondisjunction and sperm aneuploidy in

- humans. *Reproduction* R15–R31.
- Iourov, I.Y., Vorsanova, S.G., Yurov, Y.B., Kutsev, S.I., 2019. Ontogenetic and Pathogenetic Views on Somatic Chromosomal Mosaicism. *Genes* 10, 379.
- Ishiguro, K. (2019) 'The cohesin complex in mammalian meiosis', *Genes to Cells*, 24(1), pp. 6–30.
- Jackson-Cook, C. (2011) 'Constitutional and Acquired Autosomal Aneuploidy', *Clinics in Laboratory Medicine*, 31(4), pp. 481–511.
- Jinawath, N., Zambrano, R., Wohler, E., Palmquist, M.K., Hoover-Fong, J., Hamosh, A., Batista, D.A.S., 2011. Mosaic trisomy 13: understanding origin using SNP array. *J. Med. Genet.* 48, 323–326.
- Jones, K.T. Meiosis in oocytes: predisposition to aneuploidy and its increased incidence with age. *Hum Reprod Update.* 2008 Mar-Apr;14(2):143-58. doi: 10.1093/humupd/dmm043. Epub 2007 Dec 14.
- Kekis, M., Hashimoto, S., Deeg, C., Calloway, I., McKinney, A., Shuss, C., Hickey, S., Astbury, C., 2016. A case of constitutional trisomy 3 mosaicism in a teenage patient with mild phenotype. *Eur. J. Med. Genet.* 59, 569–572.
- Kubicek, D., Hornak, M., Horak, J., Navratil, R., Tauwinklova, G., Rubes, J., Vesela, K., 2019. Incidence and origin of meiotic whole and segmental chromosomal aneuploidies detected by karyomapping. *Reprod. Biomed. Online* 38, 330–339.
- Kuhn, E.M., Sarto, G.E., Bates, B.-J.G., Therman, E., 1987. Gene-rich chromosome regions and autosomal trisomy: A case of chromosome 3 trisomy mosaicism. *Hum. Genet.* 77, 214–220.
- Langlois, S., Yong, P.J., Yong, S.L., Barrett, I., Kalousek, D.K., Miny, P., Exeler, R., Morris, K., Robinson, W.P., 2006. Postnatal follow-up of prenatally diagnosed trisomy 16 mosaicism. *Prenat. Diagn.* 26, 548–558.
- Martin, R.H., Rademaker, A., 1990. The frequency of aneuploidy among individual chromosomes in 6,821 human sperm chromosome complements.
- McPadden, J., Helm, B.M., Spangler, B.B., Ross, L.P., Boles, D.B., Schrier Vergano, S.A., 2015. Mosaic trisomy 15 in a liveborn infant. *Am. J. Med. Genet. A.* 167, 821–825.
- Menasha, J., Levy, B., Hirschhorn, K., Kardon, N.B., 2005. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: New insights from a 12-year study. *Genet. Med.* 7, 251–263.
- Mihci, E., Velagaleti, G.V.N., Ensenaer, R., Babovic-Vuksanovic, D., 2009. The phenotypic spectrum of trisomy 2: report of two new cases: *Clin. Dysmorphol.* 18, 201–204.

- Mikwar, M., MacFarlane, A. J. and Marchetti, F. (2020) 'Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age', *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 785, p. 108320.
- Miller, K.R., Muhlhaus, K., Herbst, R.A., Bohnhorst, B., Bohmer, S., Arslan-Kirchner, M., 2001. Patient with trisomy 6 mosaicism. *Am. J. Med. Genet.* 100, 103–105.
- Montplaisir, R., Lee, E., Moreno-De-Luca, D., Myers, W.C., 2019. Mosaic trisomy 20 and mitigation in capital crimes sentencing: A review and case report. *Behav. Sci. Law* 37, 512–521.
- Neu, R.L., Kousseff, B.G., Madan, S., Essig, Y.-P., Miller, K., Tedesco, T.A., 1988. Monosomy, trisomy, fragile sites, and rearrangements of chromosome no. 1 in a mentally retarded male with multiple congenital anomalies. *Clin. Genet.* 33, 73–77.
- Ozawa, N., Ogawa, K., Sasaki, A., Mitsui, M., Wada, S., Sago, H., 2019. Maternal age, history of miscarriage, and embryonic/fetal size are associated with cytogenetic results of spontaneous early miscarriages. *J. Assist. Reprod. Genet.* 36, 749–757.
- Pacchierotti, F. *et al.* (2007) 'Gender effects on the incidence of aneuploidy in mammalian germ cells', *Environmental Research*, 104(1), pp. 46–69.
- Pang, M.G., 1999. Detection of aneuploidy for chromosomes 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 21, X and Y by fluorescence in-situ hybridization in spermatozoa from nine patients with oligoasthenoteratozoospermia undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum. Reprod.* 14, 1266–1273.
- Petit, F., Holder-Espinasse, M., Duban-Bedu, B., Bouquillon, S., Boute-Benejean, O., Bazin, A., Rouland, V., Manouvrier-Hanu, S., Delobel, B., 2012. Trisomy 7 mosaicism prenatally misdiagnosed and maternal uniparental disomy in a child with pigmentary mosaicism and Russell-Silver syndrome. *Clin. Genet.* 81, 265–271.
- Piomboni, P., Stendardi, A., Gambera, L., 2014. Chromosomal Aberrations and Aneuploidies of Spermatozoa, in: Baldi, E., Muratori, M. (Eds.), *Genetic Damage in Human Spermatozoa*. Springer New York, New York, NY, pp. 27–52.
- Ponnuraj, T. and Alwi, B. (2009) 'Cytogenetics: Past, Present And Future', *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 16(2), p. 6.
- Prontera, P., Stangoni, G., Ardisia, C., Rogaia, D., Mencarelli, A., Donti, E., 2011. Trisomy 2 mosaicism with caudal dysgenesis, Hirschsprung disease, and micro-anophthalmia. *Am. J. Med. Genet. A.* 155, 928–930.
- Pylyp, L.Y., Spynenko, L.O., Verhoglyad, N.V., Mishenko, A.O., Mykytenko, D.O., Zukin, V.D., 2018. Chromosomal abnormalities in products of conception of first-trimester miscarriages detected by conventional cytogenetic analysis: a review of 1000 cases. *J. Assist. Reprod.*

- Genet. 35, 265–271.
- Qi, H., Xuan, Z.-L., Du, Y., Cai, L.-R., Zhang, H., Wen, X.-H., Kong, X.-D., Yang, K., Mi, Y., Fu, X.-X., Cao, S.-B., Wang, J., Chen, C.-J., Liang, J.-B., 2018. High resolution global chromosomal aberrations from spontaneous miscarriages revealed by low coverage whole genome sequencing. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 224, 21–28.
- Rai, R., Regan, L. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 2006;368(9535):601-611.
- Reitinger, A.M., Helm, B.M., Boles, D.J., Gadi, I.K., Schrier Vergano, S.A., 2017. A prenatal diagnosis of mosaic trisomy 5 reveals a postnatal complete uniparental disomy of chromosome 5 with multiple congenital anomalies. *Am. J. Med. Genet. A.* 173, 2528–2533.
- Sago, H., Chen, E., Conte, W.J., Cox, V.A., Goldberg, J.D., Lebo, R.V., Golabi, M., 1997. True trisomy 2 mosaicism in amniocytes and newborn liver associated with multiple system abnormalities. *Am. J. Med. Genet.* 72, 343–346.
- Salas-Labadía, C., Lieberman, E., Cruz-Alcívar, R., Navarrete-Meneses, P., Gómez, S., Cantú-Reyna, C., Buiting, K., Durán-McKinster, C., Pérez-Vera, P., 2014. Partial and complete trisomy 14 mosaicism: clinical follow-up, cytogenetic and molecular analysis. *Mol. Cytogenet.* 7.
- Soares, S., Vidal, F., Bosch, M., Martínez-Pasarell, O., Nogués, C., Egozcue, J., Templado, C., 2001. Acrocentric chromosome disomy is increased in spermatozoa from fathers of Turner syndrome patients. *Hum. Genet.* 108, 499–503.
- Sparks, T.N., Thao, K., Norton, M.E., 2017. Mosaic trisomy 16: what are the obstetric and long-term childhood outcomes? *Genet. Med.* 19, 1164–1170.
- Sloter, E. *et al.* (2004) 'Effects of male age on the frequencies of germinal and heritable chromosomal abnormalities in humans and rodents', *Fertility and Sterility*, 81(4), pp. 925–943.
- Tempest, H.G., 2011. Meiotic recombination errors, the origin of sperm aneuploidy and clinical recommendations. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 57, 93–101.
- Tempest, H.G., Martin, R.H., 2009. Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men: *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 21, 223–227.
- Templado, C., Vidal, F., Estop, A., 2011. Aneuploidy in Human Spermatozoa. *Cytogenet. Genome Res.* 133, 91–99.
- Tjio, J.H. and Levan, A. (1956), The chromosome number of man. *Hereditas*, 42: 1-6.
- Tinkle, B.T., Walker, M.E., Blough-Pfau, R.I., Saal, H.M., Hopkin, R.J., 2003. Unexpected survival

- in a case of prenatally diagnosed non-mosaic trisomy 22: Clinical report and review of the natural history. *Am. J. Med. Genet.* 118A, 90–95.
- Voullaire, L., Slater, H., Williamson, R., Wilton, L., 2000. Chromosome analysis of blastomeres from human embryos by using comparative genomic hybridization. *Hum. Genet.* 106, 210–217.
- Wallerstein, R., Twersky, S., Layman, P., Kernaghan, L., Aviv, H., Pedro, H.F., Pletcher, B., 2005. Long term follow-up of developmental delay in a child with prenatally-diagnosed trisomy 20 mosaicism. *Am. J. Med. Genet. A.* 137A, 94–97.
- Wegner, R.-D., Entezami, M., Knoll, U., Horn, D., Sohl, S., Becker, R., 2004. Prenatal diagnosis of fetal trisomy 6 mosaicism and phenotype of the affected newborn. *Am. J. Med. Genet.*
- Wells, D., 2000. Comprehensive chromosomal analysis of human preimplantation embryos using whole genome amplification and single cell comparative genomic hybridization. *Mol. Hum. Reprod.* 6, 1055–1062.
- Willis, M.J.H., Bird, L.M., Dell’Aquila, M., Jones, M.C., 2008. Expanding the phenotype of mosaic trisomy 20. *Am. J. Med. Genet. A.* 146A, 330–336.
- Yakut, S., Toru, H.S., Cetin, Z., Ozel, D., Simsek, M., Mendilcioglu, I., Luleci, G., 2015. Chromosome abnormalities identified in 457 spontaneous abortions and their histopathological findings. *Turk. J. Pathol.*
- Yancey, M.K., LeeHardin, E., Pacheco, C., Kuslich, C.D., Donlon, T.A., 1996. NON-MOSAIC TRISOMY 16 IN A THIRD-TRIMESTER FETUS 87, 5.
- Yang, Y., Yao, X., Guo, J., Zhao, L., Tu, M., Qiou, J., Zhao, R., Luo, Y., Zhu, Y., 2016. Trisomy 3 mosaicism in a 5-year-old boy with multiple anomalies: A very rare case. *Am. J. Med. Genet. A.* 170, 1590–1594.
- Youds, J. L. and Boulton, S. J. (2011) ‘The choice in meiosis – defining the factors that influence crossover or non-crossover formation’, *Journal of Cell Science*, p. 13.
- Yunis, E., Ramirez, E., Uribe, J.G., 1980. Full trisomy 7 and Potter syndrome. *Hum. Genet.* 54, 13–18.
- Баранов, В.С., 2007. Цитогенетика эмбрионального развития человека. Н-Л, Санкт-Петербург.