

4.6. Pronòstic en individus infèrtils portadors de translocacions Robertsonianes

Chandley i col. (1976a) varen demostrar que el pronòstic per a una determinada translocació depèn del comportament meiótic del trivalent o tetravalent a metafase I: les configuracions en anell predisposen a la formació de gamets normals i les configuracions en cadena predisposen a la de gamets desequilibrats.

Les translocacions Robertsonianes sempre presenten configuracions en cadena a la metafase I i acostumen a portar associat un bloqueig meiótic parcial a espermatòcit primari (Chandley, 1979). Per tant, la informació a obtenir dels estudis meiótics convencionals és molt limitada.

Tenint en compte les dades de Moses i col. (1979), Elder i Pathak (1980) i les presentades en aquest treball (veure 4.5.), la determinació de la geometria que presenten els CS en un determinat trivalent a paquitè pot ésser una dada molt valuosa per al pronòstic de fertilitat d'individus portadors de fusions cèntriques.

L'orientació predominant dels elements acrocèntrics del trivalent en cis, respecte al producte de fusió, afavoreix la disjunció equilibrada de cromosomes i la formació normal de gamets. L'orientació en trans afavoreix la no disjunció i la formació de gamets desequilibrats.

Des del punt de vista clínic, tenint en compte aquestes dades, el consell genètic per als individus portadors de translocacions pot ésser ampliat considerablement mitjan-

çant els estudis de CS. Si els elements del trivalent a estudiar presenten una orientació predominant en cis en tots els nuclis paquitènics analitzats, el pronòstic es bó, i és factible un embaràs sota control d'amniocentesi; si l'orientació predominant és en trans el pronòstic és totalment desfavorable.

Per tant, l'estudi de complexos sinaptinèmics que reflecteix la geometria de l'aparellament cromosòmic, va directament relacionat amb el pronòstic de fertilitat dels portadors de translocacions i amb la possible incidència d'anomalies cromosòmiques a la descendència.

4.7. Protocol d'estudi citogenètic en el baró infèrtil

Des del punt de vista clínic, a l'hora de sol·licitar l'estudi citogenètic en el baró infèrtil, i seguint el protocol de la figura 40, és aconsellable començar per l'estudi cromosòmic mitòtic. L'obtenció del cariotip somàtic ens permetrà detectar els portadors d'anomalies cromosòmiques i eliminar aquells individus en els quals es dedueix que la seva infertilitat és deguda al cariotip somàtic anormal (ex. en la Síndrome de Klinefelter).

En tot pacient amb cariotip normal, com que no hi ha cap correlació entre la presència d'anomalies meiòtiques i altres paràmetres (Templado i col., 1976, 1978, 1980; Templado, 1981), recomanem realitzar l'estudi meiòtic, sempre que no es detectin altres causes d'infertilitat, per descartar possibles mutacions meiòtiques (veure 4.4.).

Així com en tot pacient portador d'anomalies cromosòmiques, a fi i efecte de determinar el possible pronòstic de les mateixes (veure 4.5.).

Cap dels mètodes descrits fins ara per a l'estudi meiòtic no podien ésser utilitzats per a l'anàlisi profunda del comportament cromosòmic durant la sinapsi. Aquestes dades poden ésser obtingudes tan sols mitjançant l'estudi dels diferents estadis de la profase meiòtica i concretament mitjançant l'estudi de CS i, com s'ha demostrat en aquest treball, és una informació que cal tenir molt en compte a l'hora de determinar el pronòstic per a les infertilitats masculines.

Per tant, considerem que l'estudi de complexos sinaptinèmics ha d'ésser inclòs com a sistemàtic en tot estudi meiótic.

Suggerim que tota biòpsia testicular, obtinguda per anàlisi citogenètica, sigui dividida en dues parts i que es porti a terme, paral·lelament, l'estudi cromosòmic convencional i l'estudi de CS, tal com s'indica a la figura 40.

En relació al consell genètic, aquest dependrà en cada pacient de les possibilitats de segregació normal de cromosomes i de la formació d'un nombre més o menys gran de gamets equilibrats. Malgrat tot, inclús en el millor dels casos, és sempre recomanat controlar qualsevol embaràs mitjançant amniocentesi.

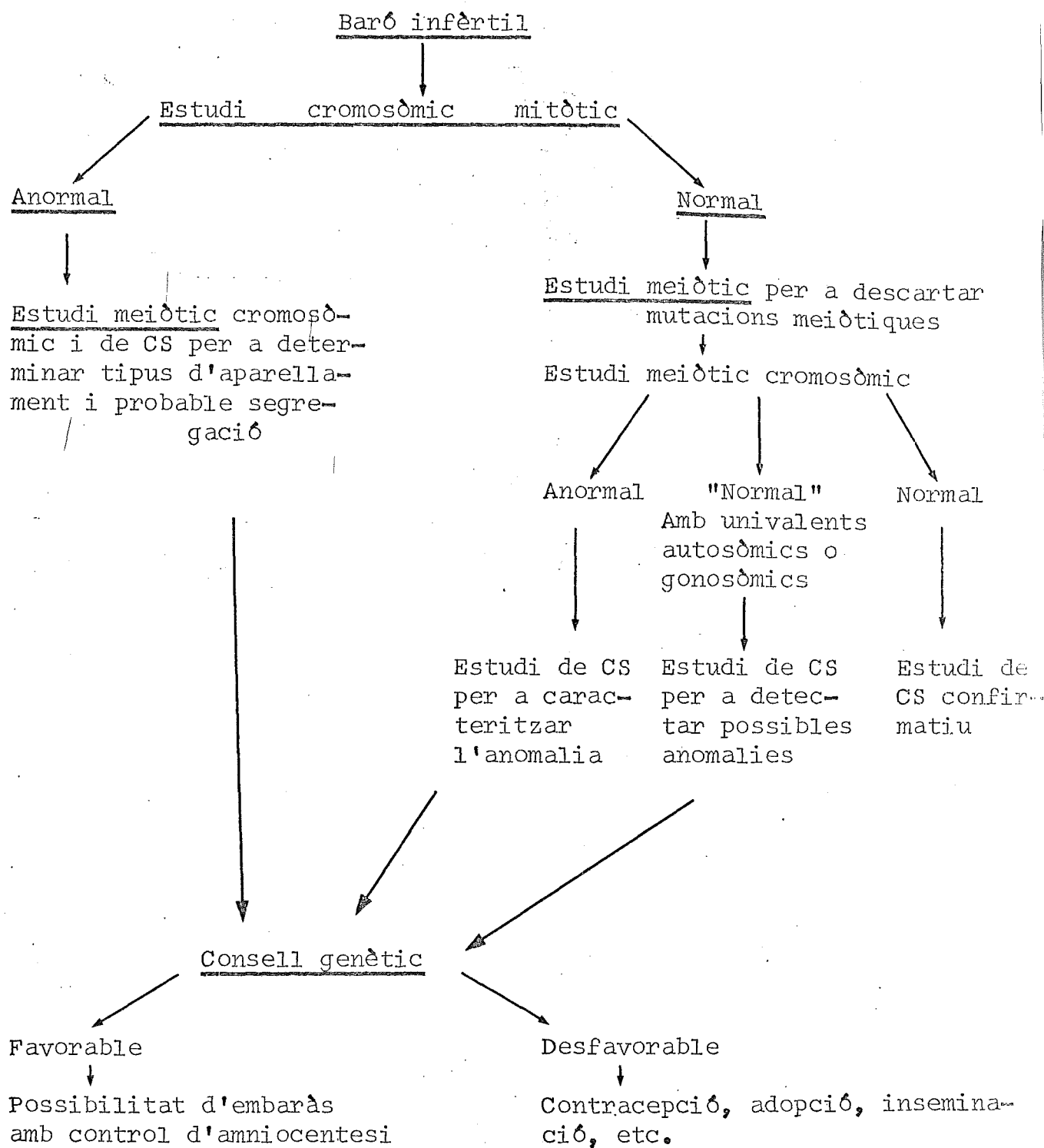


Figura 40.- Protocol d'estudi citogenètic en el baró infèrtil.

5. CONCLUSIONS

5. CONCLUSIONS

1. La fidelitat dels estudis de complexos sinaptinèmics amb microscopi òptic queda demostrada en coincidir les dades morfològiques presentades en aquest treball amb els estudis de meiosi clàssica i els de CS amb microscopi electrònic.

2. L'estudi de complexos sinaptinèmics en individus control ha permès:

- caracteritzar acuradament al microscopi òptic els diferents estadis profàsics
- establir la freqüència d'estadis profàsics en individus de fertilitat coneguda
- descriure el cicle sinàptic en espermatozòits humans i establir el patró de la sinapsi cromosòmica al microscopi òptic, i
- obtenir el cariotip standard de complexos sinaptinèmics,

dades que representen les bases per a la detecció a pro fase de qualsevol anomalia cromosòmica o sinàptica.

3. L'estadi profàsic més nombrós en individus control és el de paquitè (47.4% dels nuclis estudiats), seguit respectivament pels de zigotè (31.8%), leptotè (18.8%) i diplotè (2%).

La relació entre nombre de zigotès i paquitès és de 1/1.5.

4. S'ha descrit per primera vegada en l'espècie humana l'aspecte que presenten els complexos sinaptinèmics en l'estadi de diplotè, dada important ja que correspon a l'inici de la desinapsi normal de bivalents.
5. Queda demostrat que l'estudi de complexos sinaptinèmics amb microscopi òptic representa un mètode valuós en l'anàlisi de la meiosi en biòpsies testiculars d'individus infèrtils. Els principals avantatges que ofereix són:
- una metodologia senzilla i ràpida
 - permet aprofundir en l'estudi meiòtic a profase
 - ofereix la representació del comportament sinàptic al llarg de la profase I i la possibilitat de detecció de les seves anomalies
 - permet l'estudi de gran nombre de cèl.lules amb relativament poques preparacions.
 - significa una nova possibilitat d'estudi meiòtic per a individus infèrtils amb bloqueig total a espermatòcit primari.
6. Les principals diferències observades mitjançant l'estudi de complexos sinaptinèmics en individus infèrtils respecte els controls són:
- l'alteració de les freqüències dels estadis profàsics, degut a l'alt percentatge d'individus amb bloquejos.
 - anomalies en l'estructura dels complexos sinaptinèmics
 - presència de formacions que reflecteixen anomalies cromosòmiques, estructurals o numèriques, i

. absència completa de cèl.lules germinals

7. La freqüència d'anomalies en els complexos sinaptinèmics en la nostra sèrie d'individus infèrtils ha estat del 28.8%.
8. S'han descrit tres tipus d'anomalies del complex sinaptinèmic associades a la infertilitat masculina (desinapsi) que no havien estat observades anteriorment a aquest treball.
9. Les anomalies dels complexos sinaptinèmics observades poden tenir el seu origen en mutacions gèniques que afectin a l'encadenament o manteniment de les cues de les molècules de miosina en l'element central del CS.
10. Un 20.8% dels individus infèrtils estudiats presentava bloqueig meiòtic pre-paquitènic.
L'etiologia d'aquests bloquejos podria raure en mutacions gèniques que afectin la síntesi del Z-DNA (indispensable per a la sinapsi) i/o la síntesi dels elements del complex; cosa que provocaria l'anul·lació de la sinapsi observada en aquests individus.
11. Queda demostrat que l'estudi de CS en individus portadors de translocacions Robertsonianes permet establir el pronòstic de fertilitat dels portadors i la possible incidència d'anomalies en la descendència.

12. Del resultat de les comparacions entre l'estudi meiótic convencional i el de complexos sinapteinèmics, en deduïm que la informació obtinguda mitjançant l'estudi de CS en individus infèrtils és concordant i complementària de l'obtinguda mitjançant l'anàlisi meiótica cromosòmica convencional.
13. En casos amb bloqueig meiótic incomplet, l'estudi de CS ofereix més informació que l'obtinguda a la metafase I.
14. Algunes característiques meiótiques considerades fins ara com a normals (ex.: presència d'univalents de mida petita a metafase I) van relacionades amb anomalies d'aparellament a profase.
15. Un 24.3% d'individus infèrtils estudiats en aquest treball presentaven anomalies meiótiques detectables tan sols mitjançant l'estudi de CS.
16. S'ha descrit la presència de complexos sinapteinèmics alterats en els dotze casos de desinapsi estudiats. Per tant, els diferents tipus de desinapsi descrites semblen degudes a anomalies dels complexos sinapteinèmics, i donen per resultat que el procés sinàptic sigui incomplet totalment o parcial, cosa que es reflecteix en la baixa freqüència de quiasmes observada a la metafase I.

17. Podem afirmar que el complex sinaptinèmic és una estructura indispensable perquè tingui lloc una meiosi normal en l'espècie humana, i qualsevol alteració detectada en la seva estructura representa el reflex d'un comportament meiòtic alterat.

18. Després d'aquestes conclusions, considerem que l'anàlisi de complexos sinaptinèmics ha d'ésser inclosa sistemàticament en tot estudi citogenètic meiòtic del baró infèrtil.

6. BIBLIOGRAFIA

6. BIBLIOGRAFIA

Baker, B.S., Carpenter, A.T.C., Esposito, M.S., Esposito, R.E., Sandler, L. (1976). "The genetic control of meiosis". *Ann. Rev. Genet.* 10, 53-114.

Bustos-Obregon, E., Courot, M., Flechon, J.E., Hochereau-de-Reviers, M.T., Holstein, A.F. (1975). "Morphological Appraisal of Gametogenesis. Spermatogenetic Process in Mammals with Particular Reference to Man". *Andrologia*, 7(2), 141-163.

Carpenter, A.T.C. (1979). "Recombination nodules and synaptonemal complex in recombination-defective females of Drosophila melanogaster". *Chromosoma*, 75, 259-292.

Clermont, Y. (1958). "Contractile elements in the limiting membrane of the seminiferous tubules of the rat". *Exp. Cell Res.*, 15, 438-440.

Clermont, Y. (1963). "The cycle of the seminiferous epithelium in man". *Am. J. Anat.*, 112, 35-51.

Clermont, Y. (1966). "Spermatogenesis in Man. A study of the spermatogonial Population". *Fert. and Ster.*, 17 (6), 705-721.

Clermont, Y. (1972). "Kinetics of Spermatogenesis in Mammals: Seminiferous Epithelium Cycle and Spermatogonial Renewal". *Phy. Rev.*, 52 (1), 198-236.

Clermont, Y. (1977). "Spermatogenesis". En: Frontiers in Reproduction and Fertility Control. A Review of the Reproductive Sciences and Contraceptive Development. Ed. The Mit Press, pp. 293-301.

Cohen, J. (1974). "Las esterilidades masculinas en la práctica ginecológica". Ed. Toray-Masson, S.A. Barcelona.

Coleman, J.R., Moses, J.M. (1964). "DNA and the fine structure of synaptic chromosomes in the domestic rooster (Gallus domesticus)". J. Cell Biol., 23, 63-78.

Comings, D.E., Okada, T. (1970). "Whole mount electron microscopy of meiotic chromosomes and the synaptonemal complex". Chromosoma, 30, 269-286.

Comings, D.E., Okada, T. (1971). "Triple chromosome pairing in triploid chickens". Nature, 231, 119-121.

Comings, D.E., Okada, T.A. (1972). "Architecture of meiotic cells and mechanism of chromosome pairing". Adv. Cell Mol. Biol., 2, 310-384.

Counce, S.J., Meyer, G.F. (1973). "Differentiation of the synaptonemal complex and the kinetochore in *Locusta* spermatocytes studied by whole mount electron microscopy". Chromosoma, 44, 231-253.

Chaganti, R.S.K. (1965). "Cytogenetic Studies of Maize-Tripsacum hybrids and their derivatives". Cambridge, Bussey Institution of Harvard University.

Chaganti, R.S.K., German, J. (1974). "Human male infertility, probably genetically determined, due to a defective meiotic pairing and chiasma formation". *Am. J. Human Genet.*, 26, 19A.

Chaganti, R.S.K., German, J. (1979). "Human male infertility, probably genetically determined, due to defective meiosis and spermatogenetic arrest". *Am. J. Hum. Genet.*, 31, 634-641.

Chaganti, R.S.K., Jhanwar, S.C., Ehrenbard, L.T., Kourides, I.A., Williams, J.J. (1980). "Genetically determined asynapsis, spermatogenic degeneration and infertility in man". *Am. J. Hum. Genet.*, 32, 833-848.

Chandley, A.C. (1979). "The chromosomal basis of human infertility". *Brit. Med. Bull.*, 35, 181-186.

Chandley, A.C. (1981). "The origin of chromosomal aberrations in man and their potential for survival and reproduction in the adult human population". *Ann. Génét.*, 24, 5-11.

Chandley, A.C., Christie, S., Fletcher, J., Frackiewicz, A., Jacobs, P.A. (1972). "Translocation heterozygosity and associated subfertility in man". *Cytogenetics*, 11, 516-533.

Chandley, A.C., Edmond, P., Christie, S., Gowans, L., Fletcher, J., Frackiewicz, A., Newton, M. (1975). "Cytogenetics and infertility in man. I. Karyotype and seminal analysis". *Ann. Hum. Genet.*, 39, 231-254.

Chandley, A.C., Seuanez, H., Fletcher, J.M. (1976a). "Meiotic behaviour of five human reciprocal translocations". *Cytogenet. Cell Genet.* 17, 98-111.

Chandley, A.C., MacLean, N., Edmon, P., Fletcher, J., Watson, G.S. (1976b). "Cytogenetics and Fertility in man. II Testicular histology and meiosis". *Ann. Hum. Genet. Lond.*, 40, 165-176.

Darlington, C.D. (1932). "Recent advances in cytology". Eds. J. London and A. Churchill. Philadelphia. P. Blakiston's Son and Co., pp. 1-559.

de Boer, P., Branje, H.E.B. (1979). "Association of the extra chromosome of tertiary trisomic male mice with the sex chromosomes during first meiotic prophase, and its significance for impairment of spermatogenesis". *Chromosoma*, 73, 369-379.

de Martino, C., Capanna, E., Nicotra, M.R., Natali, P.G. (1980). "Immunochemical localization of contractile proteins in mammalian meiotic chromosomes". *Cell. Tiss. Res.*, 213, 159-178.

Dutrillaux, B., Guéguén, J. (1971). "Anomalies méiotiques et gamétiques multiples dans un cas de stérilité masculine". *Ann. Génét.*, 14, 49-52.

Dym, M., Fawcett, W. (1970). "The blood-testis barrier in the rat and the physiological compartmentation of the seminiferous epithelium". *Biol. Reproduction*, 3, 308-326.

Eberle, P. (1966). "Die chromosomenstruktur des Menschen in Mitosis un Meiosis". Gustav Fischer Verlag Ed. Stuttgart, pp. 1-261.

Esponda, P., Stockert, J.C. (1971). "Localization of RNA in the synaptonemal complex". J. Ultrast. Res., 35, 411-417.

Esponda, P. (1981). "El complejo sinaptinémico y la estructura del cromosoma meiótico". Brotéria-Genética, Lisboa, II, 85-123.

Evans, E.P., Breckon, G., Ford, C.E. (1964). "An air drying method for meiotic preparations from mammalian testes". Cytogenetics, 3, 289-294.

Ferguson-Smith, M.A. (1964). "The sites of nucleolus formation in human pachytene chromosomes". Cytogenetics, 3, 124-134.

Ferguson-Smith, M.A. (1976). "Meiosis in the Human male". En: Chromosomes Today, vol. 5, Pearson P.L., Lewis, K.R. ed., John Wiley and Son, New York, pp. 33-41.

Fletcher, J.M. (1979). "Light microscope analysis of meiotic prophase chromosomes by silver staining". Chromosoma, 72, 241-248.

Ford, C.E., Hamerton, J.L. (1956). "The chromosomes of man". Nature, 178, 1020-1023.

Ford, C.E., Evans, E.P. (1964). "A reciprocal translocation in the mouse between the X chromosome and a short autosome". *Cytogenetics*, 3, 295-305.

Ford, C.E., Evans, E.P. (1969). "Meiotic preparations from mammalian testes". En: *Comparative Mammalian Cytogenetics*. Benirschke, K. ed. Springer-Verlag, New York Inc., pp.461-466.

Forejt, J., Gregorova, S., Goetz, P. (1981). "XY pair associates with the synaptonemal complex of autosomal male ste rile translocation in pachytene spermatocytes of the mouse". *Chromosoma*, 82, 41-53.

Geep, O. (1968). "Aparato Genital Masculino". En: *Histologia*. Ed. El Ateneo. Buenos Aires, pp. 718-759.

Gillies, C.B. (1973). "Ultrastructural analysis of maize pachytene karyotypes by three dimensional reconstructions of the synaptonemal complexes". *Chromosoma*, 43, 145-176.

Gillies, C.B. (1974). "The nature and extent of synaptonemal complex formation in haploid barley". *Chromosoma*, 48, 441-453.

Gillies, C.B. (1975). "Synaptonemal complex and chromosome structure". *Ann. Rev. Genet.*, 9, 91-109.

Gillies, C.B. (1979). "The relationship between synaptonemal complex, recombination nodules and crossing-over in Neurospora crassa bivalents and translocation quadrivalents". *Genetics*, 91, 1-17.

- Golzieher, J.W., Roberts, I.S. (1952). "Identification of oestrogens in human testis". *J. Clin. Endocrinol.*, 12, 143.
- Grell, R.F., Bank, H., Gassner, G. (1972). "Meiotic exchange without the synaptonemal complex". *Nature London New Biol.*, 240, 155-157.
- Heller, C.G., Clermont, Y. (1964). "Kinetics of the germinal epithelium in man". *Recent Progr. Horm. Res.*, 20, 545-575.
- Hendry, W.F., Polani, P.E., Pugh, R.C.B., Sommerville, I. F., Wallace, D.M. (1976). "200 Infertile males: correlation of chromosome, histological, endocrine and clinical Studies". *British. J. Urol.*, 47, 899-908.
- Holm, P.B., Rasmussen, S.W. (1977). "Human meiosis. I. The human pachytene karyotype analyzed by three dimensional reconstruction of the synaptonemal complex". *Carlsberg Res. Com.*, 42, 283-323.
- Hotta, Y., Chandley, A.C., Stern, H. (1977). "Organization for crossing-over in Lily and mouse". *Nature*, 269, 240-242.
- Hultén, M. (1974). "Chiasma distribution at diakinesis in the normal human male". *Hereditas*, 76, 55-78.
- Hultén, M., Lindsten, J., Ming-Pen-Ming, L., Fraccaro, M. (1966). "The XY bivalent in human male meiosis". *Ann. Hum. Genet.*, 30, 119-123.

Hultén, M., Eliasson, R., Tillinger, K.G. (1970). "Low chiasma count and other meiotic irregularities in two in fertile 46,XY men with spermatogenic arrest". *Hereditas*, 65, 285-290.

Hultén, M., Lindsten, J. (1973). "Cytogenetics aspects of human male meiosis". En: Harris, H. and K. Hirschhorn: Advances in Human Genetics, Vol. 4, Plenum Press, N.Y., pp. 327-387.

Hungerford, D.A., La Badie, G.U., Baladan, G.B. (1971a). "Chromosome structure and function in man II. Provisional maps of the two smallest autosomes (chromosomes 21 and 22) at pachytene in the male". *Cytogenetics*, 10, 33-37.

Hungerford, D.A., La Badie, G.U., Baladan, G.B., Messatzzia, L.R., Haller, G., Miller, A.E. (1971b). "Chromosome structure and function in man. IV. Provisional maps of the three long acrocentric autosomes (chromosomes 13, 14 and 15) at pachytene in the male". *Ann. Génét.*, 14, 257-260.

Hungerford, D.A., Ashton, F.T., Baladan, C.G., La Badie, G.U., Messatzzia, L.R., Haller, G., Miller, A.E. (1972). "The C-group pachytene bivalent with a locus characteristic for parachromosomally situated particulate bodies (parameters): A provisional map in human males". *Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 69, 2165-2168.

Jhanwar, S.C., Chaganti, R.S.K. (1980). "Silver-stained synaptonemal complexes of human pachytene bivalents studied by light microscopy". *Hum. Genet.*, 54, 405-408.

Jones, G.H. (1978). "Giemsa C-banding of rye meiotic chromosomes and the nature of "terminal" chiasmata". *Chromosoma*, 66, 44-57.

Kjessler, B. (1966). "Karyotype, meiosis and spermatogenesis in a sample of men attending an infertility clinic". En: *Monographs in Human Genetics*, vol. 2, S. Karger, L. Beckman, M. Hange, eds. Basel, New York.

Koueke, P. (1975). "Incidence des anomalies génétiques dans la stérilité masculine. Étude méiotique de 100 cas". *Diplôme d'Études et des Recherches en Biologie Humaine*, Marseille, pp. 1-36.

Koulischer, L., Schoysman, R. (1974). "Chromosomes and human infertility I. Mitotic and meiotic chromosome studies in 202 consecutive male patients". *Clin. Genet.*, 5, 116-126.

Laurent, C., Papathanassiou, Z., Haour, P., Cognat, M. (1973). "Étude mitotique et méiotique de 70 cas de stérilité masculine". *Andrologie*, 5 (3), 193-200.

Leeson, C.R., Leeson, T.S. (1967). "Histologia". Ed. Interamericana, S.A., México.

- Lindenbaum, R.H., Bobrow, M. (1975). "Reciprocal translocations in man. 3:1 meiotic disjunction resulting in 47 or 45 chromosome offspring". *J. Med. Genet.*, 12, 29-43.
- Luciani, J.M. (1970a). "Les chromosomes méiotiques de l'homme. II Le Nucléole. Les chiasmata. III La stérilité masculine". *Ann. Génét.*, 13 (3), 169-182.
- Luciani, J.M. (1970b). "Les chromosomes méiotiques de l'homme. I. La méiose normale". *Ann. Génét.*, 13 (2), 101-111.
- Luciani, J.M., Mattei, A., Stahl, A. (1972). "La méiose dans les stérilités masculines". En: *Fécondité et stérilité du mâle. Acquisitions récentes*. Masson, Paris, pp. 189-197.
- Luciani, J.M., Morazzani, M.R., Stahl, A. (1975). "Identification of pachytene bivalents in human male meiosis using G-banding technique". *Chromosoma*, 52 (3), 275-282.
- Luciani, J.M., Stahl, A. (1978). "Meiotic disturbances related to human male sterility". *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.*, 18, 377-382.
- Maguire, M.P. (1977). "Homologous chromosome pairing". *Phil. Trans. R. Soc. London B.*, 277, 245-258.
- Maguire, M.P. (1979). "Direct cytological evidence for true terminalization of chiasmata in maize". *Chromosoma*, 71, 283-287.

McDermott, A. (1974). "Meiotic studies on azoospermic men". *Fertil. Steril.*, 25, 79-83.

McIlree, M.E., Price, W.H., Court-Brown, W.M., Tulloch, W.S., Newsan, J.E., MacLean, N. (1966). "Chromosome studies on testicular cells from 50 subfertile men". *Lancet*, 2, 69-71.

Mičić, M.D., Savković, N.D., Mičić, S.R. (1978). "Chromosomal and histological changes in the reproductive organs on infertile Men". *Hum. Genet.*, 45, 111-114.

Miró, R., Templado, C., Ponsà, M., Serradell, J., Marina, S., Egozcue, J. (1980). "Balanced translocation (10:13) in the father, ascertained through the study of meiosis in semen, and partial trisomy 10q in his son". *Hum. Genet.*, 53, 179-182.

Moriwaki, D., Tsujita, M. (1974). "Synaptonemal complex and male crossing-over in Drosophila ananassae". *Cytologia*, 39, 829-838.

Moses, M.J. (1956). "Chromosomal structure in crayfish spermatocytes". *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, 2, 215-218.

Moses, M.J. (1958). "The relation between the axial complex of meiotic profase chromosomes and chromosome pairing in salamander (Plethodon cinereus). *J. Biophys. Cytol.*, 4, 633-638.

Moses, M.J. (1968). "Synaptonemal complex". *Ann. Rev. Genet.*, 2, 363-412.

Moses, M.J. (1969). "Structure and function of the synaptonemal complex". *Genetics*, 61, suppl. 1, 41-51.

Moses, M.J. (1977a). "Microspreading and the synaptonemal complex studies". In: *Chromosomes Today*, Vol. 6 eds. A. de la Chapelle and M. Sorsa. Elsevier, North-Holland, Amsterdam, pp. 71-82.

Moses, M.J. (1977b). "Synaptonemal complex karyotyping in spermatocytes of chinese hamster (Cricetulus griseus) I. Morphology of the autosomal complements in spread preparations". *Chromosoma*, 60, 99-125.

Moses, M.J., Counce, S.J., Paulson, D.F. (1975). "Synaptonemal complex complement of man in spreads of spermatocytes, with details of the sex chromosome pair". *Science*, 187, 363-365.

Moses, M.J., Solari, A.J. (1976). "Positive contrast staining and protected drying on surface spreads: electron microscopy of the synaptonemal complex by a new method". *J. Ultrast. Res.*, 54, 109-114.

Moses, M.J., Karatsis, P.A., Hamilton, A.E. (1979). "Synaptonemal complex analysis of heteromorphic trivalents in Lemur hybrids". *Chromosoma*, 70, 141-160.

Moses, M.J., Poorman, P.A. (1981). "Synaptonemal complex analysis of mouse chromosomal rearrangements. II. Synaptic adjustment in a tandem duplication". *Chromosoma*, 81, 519-535.

Mosig, G., Bergquist, W., Bock, S. (1977). "Multiple interactions of a DNA-binding protein in vivo. III. Phage T4 gene-32 mutations differentially affect insertion-type recombination and membrane properties". *Genetics*, 86, 5-23.

Nicklas, R.B. (1977). "Chromosome distribution: experiments on cell hybrids and in vitro". *Philos. Trans. R. Soc. London (Biol.)*, 277, 267-276.

Palmer, R.G. (1971). "Cytological studies of ameiotic and normal maize with reference to premeiotic pairing". *Chromosoma*, 35, 233-246.

Pathak, S., Hsu, T.C. (1979). "Silver-stained structures in mammalian meiotic prophase". *Chromosoma*, 70, 195-203.

Pathak, S., Elder, F.F.B. (1980). "Silver stained accessory structures on human sex chromosomes". *Hum. Genet.*, 54, 171-175.

Pathak, S., Lin, C.C. (1981). "Synaptonemal complex of the sex-autosome trivalent in a male Indian muntjac". *Chromosoma*, 82, 367-376.

Pearson, P.L., Ellis, J.D., Evans, H.J. (1970). "A gross reduction in chiasma formation during meiotic prophase and a defective DNA repair mechanism associated with a case of human male infertility". *Cytogenetics*, 9, 460-467.

Perey, B., Clermont, Y., Leblond, C.P. (1961). "The wave of the seminiferous epithelium in the rat". *Am. J. Anat.*, 108, 47.

Poorman, P.A., Moses, M.J., Russell, L.B., Cacheiro, N.L.A. (1981). "Cytogenetic analysis of mouse chromosomal rearrangements using de synaptonemal complex in surface microspreads. I. A tandem duplication". *Chromosoma*, 81, 507-518.

Rasmussen, S.W. (1973). "Ultrastructural studies of spermatogenesis in Drosophila melanogaster". *Meigen. Z. Zellforsch.*, 140, 125-144.

Rasmussen, S.W., Holm, P.B. (1978). "Human meiosis. II. Chromosome pairing and recombination nodules in human spermatocytes". *Carlsberg Res. Com.*, 43, 275-327.

Rasmussen, S.W., Holm, P.B. (1980). "Mechanics of meiosis". *Hereditas*, 93, 187-216.

Reame, N.E., Hafez, E.S.E. (1975). "Hereditary defects affecting fertility". *N. Engl. J. Med.*, 292, 675-681.

Regaud, C. (1901). "Étude sur la structure des tubes séminifères et sur la spermatogénèse chez les mammifères". *Arch. Anat. Micros.*, 4, 101-231.

- Riley, R., Law, C.N. (1965). "Genetic variation in chromosome pairing". *Adv. Genet.*, 13, 57-114.
- Roth, T.F., Parchman, L.G. (1971). "Alteration of meiotic chromosomal pairing and synaptonemal complex by cycloheximide". *Chromosoma*, 35, 9-27.
- Russell, L.B., Russell, W.L., Cacheiro, N.L.A. Vaughan, C.M., Popp, R.A., Jacobson, K.B. (1975). "A tandem duplication in the mouse". *Genetics*, 80, 71.
- Sasaki, M., Makino, S. (1965). "The meiotic chromosomes of man". *Chromosoma*, 16, 637-651.
- Sasaki, M.S., Tonomura, A. (1977). "Meiotic recombination and somatic recombination in man". *Jap. J. Genet.*, 52, 472-473.
- Skakkebaek, N.E., Philip, J., Hammen, R. (1969). "Meiotic chromosomes in klinefelter's syndrome". *Nature*, 221, 1075-1076.
- Skakkebaek, N.E., Bryant, J.I., Philip, J. (1973). "Studies on meiotic chromosomes in infertile men and controls with normal karyotypes". *J. Reprod. Fert.*, 35, 23-36.
- Solari, A.J. (1970). "The behaviour of chromosomal axes during diplotene in mouse spermatocytes". *Chromosoma*, 31, 217-230.

Solari, A.J. (1971). "The behaviour of chromosomal axes in Searle's X-autosome translocation". *Chromosoma*, 34, 99-112.

Solari, A.J. (1972). "Ultrastructure and composition of the synaptonemal complex in spread and negatively stained spermatocytes of the golden hamster and the albino rat". *Chromosoma*, 39, 237-263.

Solari, A.J. (1974). "The behaviour of the XY pair in mammals". *Int. Rev. Cytol.*, 38, 273-317.

Solari, A.J. (1980). "Synaptonemal complexes and associated structures in microspread human spermatocytes". *Chromosoma*, 81, 315-337.

Solari, A.J., Tres, L.L. (1970). "Ultrastructure and histochemistry of the nucleus during meiotic prophase". In: *The Human testis*. Eds. E. Rosenberg and C.A. Clausen. *Adv. Experim. Med. and Biol.*, 10, 127-138.

Solari, A.J., Moses, M.J. (1973). "The structure of the central region in the synaptonemal complexes of hamster and cricket spermatocytes". *J. Cell Biol.*, 56, 145-152.

Sotelo, J.R., Wettsteien, R. (1966). "Fine structure of meiotic chromosomes, comparative study of nine species of insects". *Chromosoma*, 20, 234-250.

Stern, H., Hotta, Y. (1973). "Biochemical controls of meiosis". *Ann. Rev. Genet.*, 7, 37-66.

Storms, R., Hastings, P.J. (1977). "A fine structure analysis of meiotic pairing in Chlamydomonas reinhardi". Exp. Cell Res., 104, 39-46.

Sybenga, J. (1975). "Meiotic configurations". En: Monographs on Theoretical and Applied Genetics 1. Springer Verlag. New York, pp. 1-251.

Templado, C. (1981). "Estudios meióticos en la infertilidad masculina" (Tesis). Fac. Ciencias, Universidad Autónoma de Barcelona.

Templado, C., Marina, S., Egozcue, J. (1976). "Three cases of low chiasma frequency associated with infertility in man". Andrologia, 8, 285-289.

Templado, C., Marina, S., Suarez Canal, F., Gil Vernet, E., Izquierdo, L., Egozcue, J. (1978). "Four cases of low chiasma frequency diagnosed in semen". Int. J. Androl., 1, 153-161.

Templado, C., Marina, S., Coll, M.D., Egozcue, J. (1980). "Meiotic studies in human semen. Report of 180 cases". Human Genet., 53, 335-339.

Templado, C., Vidal, F., Marina, S., Pomerol, J.M., Egozcue, J. (1981). "A new meiotic mutation: desynapsis of individual bivalents". Hum. Genet., 59, 345-348.

Thompson, E., Fletcher, J., Chandley, A.C., Kucverová, M. (1979). "Meiotic and radiation studies in four oligochiasmatic men". J. Med. Genet., 16, 270-277.

Vilar, O., Paulsen, C.A., Moore, D.J. (1970). "Electron microscopy of the human seminiferous tubules". En: Advances in Experimental Medicine and Biology. The Human Testis, eds. Rosemberg and Paulsen. New York, Vol. 10, 63-74.

Walmsley, M., Moses, M.J. (1981). "Isolation of synaptonemal complexes from hamster spermatocytes". Exp. Cell Res., 133, 405-411.

Westergaard, M., Von Wettstein, D. (1972). "The synaptonemal complex". Ann. Rev. Genet., 6, 71-110.

Wettstein, R., Sotelo, R.J. (1971). "The molecular architecture of synaptonemal complexes". Adv. Cell Molec. Biol., 1, 109-152.

Zickler, D. (1977). "Development of the synaptonemal complex and the recombination nodule during meiotic prophase in the seven different bivalents of the fungus Sordaria macrospora Auersw". Chromosoma, 61, 289-316.

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE DRETS

Havent llegit aquesta carta el
dia 15 OCT. 1982 de
19....., el present he signat davant
el següent Col·legiat

PRESIDENT

Eduard Ribes Miró

VOCALS

M. Sureda

[Signature]

[Signature]

heu qualificat de

Excel·lent
cum - laude