

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.04.11-16>

Международная система цитогеномной номенклатуры человека (ISCN 2020): дополнения и изменения записи результатов флуоресцентной *in situ* гибридизации и хромосомного микроматричного анализа при конститутивных нарушениях

Миньженкова М.Е., Антоненко В.Г., Шилова Н.В.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

Международная цитогенетическая номенклатура была и остается единым универсальным языком для цитогенетиков любой части мира. Унификация терминов, аббревиатур и формул для описания хромосомных аномалий, наряду с пониманием механизмов, которые приводят к формированию этих перестроек, является основой действующей Международной системы цитогеномной номенклатуры (An International System for Human Cytogenomic Nomenclature – ISCN). Стремительное развитие молекулярных генетических технологий за последние десятилетия заставляет авторов периодически обновлять и дополнять ее новыми данными. Сравнительный анализ версии ISCN 2020 и предыдущей версии цитогеномной номенклатуры ISCN (2016) позволил нам продемонстрировать основные изменения в записи результатов цитогеномных исследований и сделать вывод, что дополнения в номенклатуре отражают современный подход к диагностике хромосомных аномалий.

Ключевые слова: ISCN 2020, ISCN 2016, Международная система цитогеномной номенклатуры, FISH, хромосомный микроматричный анализ, хромосомные перестройки.

Для цитирования: Миньженкова М.Е., Антоненко В.Г., Шилова Н.В. Международная система цитогеномной номенклатуры человека (ISCN 2020): дополнения и изменения записи результатов флуоресцентной *in situ* гибридизации и хромосомного микроматричного анализа при конститутивных нарушениях. *Медицинская генетика* 2023; 22(4): 11-16.

Автор для корреспонденции: Миньженкова Марина Евгеньевна; **e-mail:** maramin@mail.ru

Финансирование. Исследование проведено в рамках темы государственного задания № 122032300370-1 «Изучение структурно-функциональных особенностей и механизмов формирования хромосомных аномалий и геномного дисбаланса».

Конфликт интересов: Авторы декларируют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.04.2023

An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN 2020): Additions and modifications in recording the results of fluorescence *in situ* hybridization and chromosomal microarray analysis in constitutional cytogenetics

Minzhenkova M.E., Antonenko V.G., Shilova N.V.

Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation

An International System for Human Cytogenomic Nomenclature has been and remains a single universal language of cytogenetics all over the world. The unification of terms, abbreviations and formulas for describing chromosomal abnormalities, along with an understanding of the mechanisms that lead to the formation of these rearrangements, is the basis of the current International Cytogenomic Nomenclature System (ISCN). The rapid development in the field of molecular genetic technologies in recent decades forces authors to periodically update the nomenclature and supplement it with new data. A comparative analysis of ISCN 2020 and the previous version of the ISCN 2016 allowed us to demonstrate the main changes in the record of cytogenomic study results and conclude that the additions in the nomenclature reflect the current approach to the diagnosis of chromosomal abnormalities.

Keywords: ISCN 2020, ISCN 2016, An International System for Human Cytogenomic Nomenclature, FISH, chromosomal microarray, chromosomal abnormalities.

For citation: Minzhenkova M.E., Antonenko V.G., Shilova N.V. An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN 2020): Additions and modifications in recording the results of fluorescence *in situ* hybridization and chromosomal microarray analysis in constitutional cytogenetics. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(4): 11-16. (In Russ.)

Corresponding author: Marina E. Minzhenkova; **e-mail:** maramin@mail.ru

Funding: The work was supported by the state task № 122032300370-1 "Study of structure-functional features and mechanisms of formation of the chromosomal abnormalities and genomic imbalance".

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Accepted 14.04.2023

Первое упоминание о цитогенетической номенклатуре берет начало на конференции в Денвере в 1960 году, где была предложена система описания хромосом человека [1]. Официальная версия номенклатуры ISCN, в которой были систематизированы все понятия и приведена запись результатов анализа кариотипа с изменением числа или структуры хромосом, была издана в 1978 году [2]. С тех пор номенклатура постоянно совершенствовалась, обновлялось не только ее содержание, но и само название. С 2016 г. «цитогенетическая» номенклатура стала «цитогеномной» (An International System for Human Cytogenomic Nomenclature) вследствие необходимости стандартизации записи результатов полногеномных исследований благодаря внедрению новейших молекулярных методов в практику генетических лабораторий [3]. Однако не все ученые-исследователи согласны с этим переименованием. По утверждению доктора Томаса Лира, редактора журнала «Molecular cytogenetics», корректнее было бы вернуться к названию «Международная система цитогенетической номенклатуры человека» с дополнением «включая номенклатуру для хромосомного микроматричного анализа (ХМА), район-специфических исследований и геномного секвенирования» [4]. Автором отмечено, что 124 из 151 текстовых страниц содержат сведения о стандартной и молекулярной цитогенетике (FISH) и только 27 страниц (18%) книги посвящены записи результатов ХМА, район-специфических исследований и геномного секвенирования, поэтому сама номенклатура в большей степени является именно цитогенетической.

В 2020 году была опубликована последняя действующая версия Международной системы цитогеномной номенклатуры (ISCN 2020) [5]. Структура ISCN 2020 осталась традиционной, однако некоторые главы были дополнены новыми данными. Основные изменения отмечены в главах о записи результатов ХМА и секвенирования нового поколения, которые в новой версии сопровождаются большим количеством примеров [6].

Дополнительная информация привела к изменениям в порядковом номере страниц (пагинации). Большинство изменений и/или дополнений обозначены серой полосой в правом поле. Представляем подробное обсуждение изменений в ISCN 2020 по сравнению с ISCN 2016, касаемых записи результатов FISH *in situ* и ХМА с некоторыми примерами.

Несмотря на то, что значительных изменений в использовании молекулярно-цитогенетического метода и интерпретации результатов FISH не произошло,

в главе 13 «Гибридизация *in situ*» отмечены некоторые отличия от предыдущей версии номенклатуры. Как и прежде эта глава структурирована, однако в ней выделены новые разделы для удобного восприятия материала и добавлены некоторые положения.

Глава 13 «Гибридизация *in situ*»

В разделе 13.1 «Введение» сделано дополнение:

При использовании для диагностики хромосомной патологии нескольких технологий первым записывают кариотип, затем — результаты FISH, последними — результаты, полученные с использованием других технологий. Каждый результат разделяют точкой. Можно использовать другой вариант записи: результаты, полученные с использованием различных технологий, могут быть записаны на отдельных строчках, в этом случае их не нужно разделять точками.

Раздел 13.2 «Профазная/метафазная гибридизация *in situ*» структурирован на подразделы и дополнен новыми уточнениями и примерами:

— Когда FISH используют для уточнения или определения точек разрывов, идентифицированных при стандартном цитогенетическом исследовании, результаты прописывают в части *ish* (стр. 107)

— Точки разрывов не прописывают в FISH-номенклатуре, если они не уточняют результат G-бэндинга (стр. 107)

Выделены следующие подразделы:

13.2.1 «Нормальные сигналы». Подраздел впервые добавлен в издание ISCN 2020 и сформирован из записи нормальных результатов флуоресцентной гибридизации:

46,XX.*ish* X(DXZ1×2,SRY×0)

Нормальный женский кариотип. Выполнен FISH-анализ (для уточнения клинического вопроса присутствует ли ген *SRY* в геноме или нет) с зондами на центромерный район хромосомы X (2 копии) и *SRY* ген (отсутствует).

13.2.2 «Аномальные сигналы при исследовании с одним зондом». В приведенных примерах указаны результаты по клинически значимым зондам или информативным контрольным зондам. Данные по контрольным зондам не следует указывать, если сигналы соответствуют норме:

ish der(X)t(X;Y)(p22.3;p11.3)(SRY+)

Дериватная хромосома X, содержащая ген *SRY* на Xp22.3 вследствие предполагаемой несбалансированной транслокации между короткими плечами хромосом X и Y.

13.2.3 «Аномальные сигналы при исследовании с несколькими зондами». Приведены примеры записи результатов при использовании нескольких зондов: 46, X, r(X). ish r(X) (p22.3q21) (KAL+, DXZ1+, XIST+, DXZ4-)

При FISH-анализе установлено, что кольцевая хромосома X содержит участок короткого плеча (маркер *KAL1*), центромерный район (DXZ1) и участок длинного плеча хромосомы X (*XIST*) и не содержит DXZ4 на Xq24.

13.2.4 «Аномальные мозаичные или химерные сигналы при использовании одного или нескольких зондов». Приведены примеры записи результатов в случае мозаицизма или химеризма. Количество клеток следует указывать, если мозаицизм или химеризм выявлен при конститутивном анализе:

46, X, +r. ish r(X) (wcpX+, DXZ1+) [15]/r(X) (wcpX+, DXZ1++) [10]

При FISH-анализе с цельнохромосомным зондом на хромосому X идентифицирована минутная хромосома X, замещающая половую хромосому. Зонд на центромерный район хромосомы X (DXZ1) определил, что часть клеток содержит моноцентрическую кольцевую хромосому X, а часть – дицентрическую.

13.2.7 «Субтеломерная метафазная *in situ* гибридизация». Приведены примеры записи результатов:

ish t(13;20)(q34-, p13+; p13-, q34+) (RP11-63L17-, RP5-1103G7+; RP5-1103G7-, RP11-63L17+)

При FISH-анализе обнаружена сбалансированная транслокация между субтеломерными районами длинного плеча хромосомы 13 и короткого плеча хромосомы 20.

Раздел 13.3 «Интерфазная/ядерная гибридизация *in situ* (nuc ish) структурирован.

В подраздел 13.3.1 «Количество сигналов» добавлены следующие положения:

При указании количества сигналов в интерфазных ядрах для записи формулы кариотипа рекомендуется использовать краткую систему обозначений, позволяющую сделать ответ более простым и ясным.

— Клеточные линии и клоны указывают в зависимости от количества клеток от большей представленности к меньшей (стр. 115).

— Если были использованы две или более технологии, такие как метафазный анализ и/или метафазная или интерфазная FISH, каждый результат, записанный в строке, отделяется точкой (стр. 115).

В выделенных подразделах, приводятся примеры записи результатов:

13.3.2 «Нормальные интерфазные сигналы»: nuc ish(KAL1, D21S65) × 2

При анализе интерфазных ядер выявлено две копии локуса KAL1 и две копии локуса D21S65.

13.3.3 «Аномальные интерфазные сигналы»: nuc ish(KAL1, GK, DMD) × 1

При анализе интерфазных ядер выявлено по одной копии каждого локуса, локусы перечислены от pter к qter.

nuc ish(D21S65x3)

nuc ish 21q22(D21S65x3)

При анализе интерфазных ядер выявлено три копии локуса D21S65.

nuc ish(DXZ1, DYZ3) × 1 [32/50]/(DXZ1 × 1, DYZ3 × 0) [12/50]/(DXZ1 × 1, DYZ3 × 2) [6/50]

При анализе интерфазных ядер выявлены одна копия X и одна копия Y в 34 ядрах из 50, 12 ядер с одним сигналом X и 6 ядер с одной копией X и двумя копиями Y хромосом.

Данный пример в номенклатуре ISCN 2020 обозначен некорректно: «nuc ish(DXZ1, DYZ3) × 1 [34/50]/(DXZ1 × 1, DYZ3 × 0) [12/50]/(DXZ1 × 1, DYZ3 × 2) [6/50]» * [7].

Раздел 13.6 «Сравнительная геномная гибридизация на хромосомах (cgh)» в издании 2016 года исключен из Главы 13 ISCN 2020, так как в настоящее время метод практически не применяется и его полностью заменил ХМА с микроматрицами различной плотности для конкретных целей.

Глава 14 «Микроматричный анализ»

В версии ISCN 2020 эта глава кардинально изменена и должна рассматриваться как новая. В нынешнем издании она значительно расширена и вместо 4 разделов включает целых 14. Добавлено существенное количество новых примеров записи результатов ХМА с пояснениями.

Раздел 14.1 «Введение» изменен и дополнен следующими сведениями: Хромосомный анализ, основанный на микроматричных технологиях, принципиально является продолжением традиционного хромосомного анализа и FISH-исследований. Как для пре-, так и для постнатальной диагностики он стал дополнительным лабораторным методом идентификации хромосомных аномалий. Все шире ХМА используется в онкологических исследованиях как самостоятельно, так и в комбинации с FISH-методом. Номенклатура для микроматричного анализа включает координаты различных версий геномной сборки для уточнения бэндов хромосом, которые можно определить по таблицам NCBI (hg19/GRCh37, <http://hgdownload.sce.ucsc.edu/>)

goldenPath/hg19database/cytoBand.txt.gz (ссылка в номенклатуре ISCN 2020 обозначена некорректно: hg19/GRCh38, <http://hgdownload.sce.ucsc.edu/goldenPath/hg19database/cytoBand.txt.gz>) и hg38/GRCh38, <http://hgdownload.sce.ucsc.edu/goldenPath/hg38/database/cytoBand.txt.gz>)*[7]. Соответственно примеры, представленные в номенклатуре, предлагаются в качестве руководства для корректной записи в системе, используемой в лаборатории в зависимости от предпочтений той или иной версии геномной сборки.

Кроме того, существуют две системы записи: детальная, при которой указывают интервал аномального числа нуклеотидов и границы нормального числа нуклеотидов, и краткая, указывающая только аномальные нуклеотиды. При использовании краткой системы для разделения тысяч и миллионов можно использовать запятые. В детальной системе запятые в этой функции не используются. Интервал аномалий нуклеотидов выделяют нижним подчеркиванием в соответствии с рекомендациями HGVS для номенклатуры молекулярной генетики (www.HGVS.org/varnomen). Допустимо использовать комбинацию детальной и краткой систем для описания различных цитогеномных аномалий.

Если данные, полученные при микроматричном анализе, уточняют результат кариотипирования и (ретроспективно) аномалия может быть обнаружена при стандартном цитогенетическом исследовании, формула кариотипа может быть изменена с учетом новой информации. Если аномалия не может быть визуализирована, ее не следует указывать в формуле кариотипа. Увеличение или уменьшение числа копий не дает представления об архитектуре генома, для уточнения используют другие методы: стандартный цитогенетический анализ, FISH-исследование, секвенирование, основанное на прочтении длинных фрагментов.

При большом количестве вариаций числа копий (CNV), выявленных в результате микроматричного анализа, что может наблюдаться при изучении опухолей, лаборатория может представить результаты согласно ISCN в виде таблицы или в виде линейной записи. В табличную информацию должны быть включены хромосомы и бэнды, соответствующие варианту, тип варианта (потеря, увеличение, амплификация района гомозиготности), указание сборки генома и геномные координаты варианта. Если выявлен мозаицизм, он должен быть отмечен. Рекомендуется указать число копий и количество образца с аномалией. Альтернативно мозаицизм может быть отмечен с помощью диапазона числа копий. В соответствии с правилами лабора-

тории в таблице могут быть указаны, размер варианта (в т.п.н. или млн п.н.) и гены, находящиеся в пределах аномального района.

Раздел 14.2 «Примеры номенклатуры для микроматричного анализа» структурирован, в нем выделено 8 подразделов.

14.2.1 «Нормальные результаты». В этом подразделе приведены примеры записи в соответствии с новыми правилами — половые хромосомы в формуле называют первыми.

arr(X,1-22)x2 — нормальный женский молекулярный кариотип

arr(X,Y)x1,(1-22)x2 — нормальный мужской молекулярный кариотип

14.2.2 «Аномальные результаты». В подраздел внесено новое правило — при изменении копийности половых хромосом, совместно с аутосомами, в формуле на первом месте указывают половые хромосомы, затем аутосомы, изменена форма записи некоторых примеров и добавлено несколько новых примеров.

arr(X)x2,(Y)x1,(1-22)x3

При микроматричном анализе выявлена триплоидия 69,XXY

arr(X,1-22)x3

При микроматричном анализе выявлена триплоидия 69,XXX

arr(X,1-19,21,22)x3

При микроматричном анализе выявлена почти полная триплоидия, только хромосома 20 имеет 2 копии.

arr[GRCh38] Xq28 or Yq12(155790872_156030895 or 56959165_57217415)x1

При микроматричном анализе выявлена однокопийная терминальная делеция псевдоаутосомного района, который в норме расположен в Xq28 и Yq12. Невозможно установить произошла ли делеция на X или Y-хромосоме у мужчины; для подтверждения делеции и уточнения цитогенетического диагноза необходимо FISH-исследование.

arr[GRCh37] (X)x2,Yp11.31(2,650,140_2,841,956)x1

При микроматричном анализе выявлена однокопийная амплификация в районе Yp11.31 без видимой потери материала двух X-хромосом и аутосом. Для уточнения структуры хромосомной перестройки и определения положения дополнительного материала, который включает ген *SRY*, рекомендуется FISH-анализ.

arr[GRCh37] Yq11.23(26887746_27019505)x0,20q13.2q13.33(51840606_62375085)x3

При микроматричном анализе (основан на сборке GRCh37) выявлены интерстициальная делеция прок-

симальной части длинного плеча хромосомы Y и дополнительный материал дистальной части длинного плеча хромосомы 20. Отметим, что аномалии половых хромосом записывают в первую очередь.

arr[GRCh38] 4q32.2q35.1(163,146,681_183,022,312)x1 or arr[GRCh38] 4q32.2q35.1(163002425x-2,163146681_183022312x1,184322231x2)

При микроматричном анализе (основан на сборке GRCh38) выявлена интерстициальная делеция в длинном плече хромосомы 4 от бэнда q32.2 до бэнда q35.1, размером примерно 19,9 млн п.н. По развернутой записи становится ясно, что ближайший к району делеции проксимальный нуклеотид, не показывающий потери, расположен на расстоянии 144 256 нуклеотидов, а ближайший дистальный нуклеотид, не показывающий делеции, на расстоянии 1,3 млн п.н. от места повреждения. Отметим, что в детальной системе записи не используют запятые, разделяющие сотни, тысячи и миллионы нуклеотидов.

arr[GRCh38] 6q21q25.1(113,900,000_149,100,000)x1,(21)x3

При микроматричном анализе (основан на сборке GRCh38) выявлена интерстициальная делеция в длинном плече хромосомы 6 от бэнда q21 до бэнда q25.1 и однокопийная амплификация (трисомия) хромосомы 21.

arr(8,21)x3

При микроматричном анализе выявлена однокопийная амплификация (трисомия) хромосом 8 и 21.

arr[GRCh38] 15q11.1q13.2(20,336,669_30,226,235)x4

При микроматричном анализе выявлена двухкопийная амплификация (трипликация) проксимального района 15q, приведшая к тетрасомии 15q11.1q13.2. Для уточнения хромосомной структуры изменения копийности этого района (наличие в кариотипе маркерной хромосомы, межхромосомной инсерции или собственно трипликации 15q11.1q13.2) необходимо FISH-исследование.

arr[GRCh38] 18p11.32q23(102328_79093443)x3 or arr(18)x3

При микроматричном анализе выявлена однокопийная амплификация материала хромосомы 18, соответствующая трисомии хромосомы 18.

14.2.3 «Наследование». В подразделе указаны новые символы, которые используют в случае наследования дериватных хромосом вследствие мейотической сегрегации родительской перестройки (dmat, dpat, dinh). В подраздел включены новые примеры:

arr[GRCh38]4q32.2q35.1(163146681_183022312)x1 dn or

arr[GRCh38]4q32.2q35.1(163002425x2,163146681_183022312x1,184322231x2)dn

При микроматричном анализе выявлена интерстициальная делеция в длинном плече хромосомы 4 между бэндом q32.2 и q35.1. Гетерозиготная делеция произошла *de novo*.

arr[GRCh37]22q11.21(18,916,842_21,465,659)x4 mat pat

При микроматричном анализе выявлена двухкопийная амплификация (трипликация) 22q, одна копия унаследована от матери, а другая от отца. Каждый из родителей имел по три копии, две из которых он передал потомку, таким образом, аномалия была унаследована от обоих родителей.

14.2.4 «Множественные технологии». Дополнительно указано, что результат, полученный с использованием множественных технологий, может быть представлен с разделением результатов отдельных технологий косыми линиями, а не точками. Некоторые примеры изменены в соответствии с новыми правилами, также добавлено несколько новых примеров.

46,X,der(Y)t(Y;20)(q11.23;q13.2).arr[GRCh38] Yq11.23(26887746_27019505)x0, 20q13.2q13.33(51840606_62375085)x3

При микроматричном анализе выявлена терминальная делеция в длинном плече хромосомы Y и дупликация в терминальном районе длинного плеча хромосомы 20, стандартное цитогенетическое исследование показало, что причиной является несбалансированная транслокация между длинным плечом хромосомы Y и длинным плечом хромосомы 20. Отметим, что согласно новым правилам, аномалии половых хромосом, выявленные при микроматричном анализе, записывают первыми. У пациента нет нормальной Y-хромосомы.

46,XX.arr[GRCh38] Xp22.31(6923934_7253485)x3,5q14.3(88018766_89063989)x1

При цитогенетическом исследовании определен нормальный женский кариотип. Микроматричный анализ выявил дупликацию короткого плеча X-хромосомы и однокопийную интерстициальную делецию части длинного плеча хромосомы 5. Отметим, что аномалии половых хромосом записывают в первую очередь.

46,X,der(Y)t(X;Y)(p22.33;q11.221).arr[GRCh37] Xp22.33p22.2(701_15,955,588)x2, Yq11.221q11.23(16,139,805_27,177,529)x0

При анализе кариотипа и микроматричных данных определена однокопийная амплификация (дупликация) X хромосомы в районе короткого плеча и делеция длинного плеча хромосомы Y, которые образова-

лись в результате несбалансированной транслокации между коротким плечом хромосомы X и длинным плечом хромосомы Y дистальнее Yq11.221.

Данный пример в номенклатуре ISCN 2020 обозначен некорректно: 46,X,der(Y)t(X;Y)(p22.33;q12).arr[GRCh37] Xp22.33(701_2,679,502)×3,Xp22.33p22.2 (2,709,521_15,955,588)×2,Yq11.221q11.23(16,139,805_27,177,529)×0* [7].

Отмечено, что при микроматричном анализе определена точка разрыва на хромосоме Y в районе q11.221, что и требуется указать в записи молекулярного кариотипа. Кроме того, нет необходимости указывать двухкопийную амплификацию (трипликацию) псевдоаутосомного региона Xp.

14.2.5 «Смешанные популяции клеток и неопределенное число копий».

Новый подраздел добавлен для обозначения смешанной популяции клеток. Уточняется, что если доля аномальной ДНК в образце может быть рассчитана, ее указывают в скобках после числа копий. Если содержание аномальной ДНК не может быть рассчитано, для указания диапазона количества копий следует использовать символ «приблизительно» (~) или символ «mos».

Отметим, что амплификацию и делецию указывают относительно нормальной ploидности. При использовании ХМА невозможно различить однокопийную амплификацию (дупликацию) при высоком уровне мозаицизма от двухкопийной амплификации (трипликации) при низком уровне мозаицизма. По этой же причине может появиться необходимость использовать различные методы для определения ploидности образца, например, чтобы различить тетраплоидию и диплоидию.

14.2.6 «Особенности номенклатуры для SNP-анализа».

Сделано дополнение, что SNP-анализ может быть использован для обнаружения аномалий, относящихся к ploидности генома.

14.2.7 «Комплексные результаты микроматричных исследований».

Подраздел дополнен следующими сведениями:

«Символ «cx» для комплексных хромосомных перестроек используют при множественных комплексных перестройках, как во всем геноме, так и в его отдельных районах.

Хромотрипсис (cth) представляет собой чередующиеся изменения количества копий (часто чередующиеся дисомию и потерю гетерозиготности), расположенные группами на хромосоме или в хромосомном сегменте.

Хромоанасинтез (cha) представляет собой чередующиеся изменения количества копий (часто делеций и одно- и двухкопийного увеличения), которые наблюдаются в результате механических дефектов репликации ДНК и которые повреждают одну хромосому или хромосомный район. Хромосомная картина включает варианты числа копий без скоплений точек разрывов, характерных для хромотрипсиса.

В 2021 году опубликовано дополнение «Erratum», которое включает поправки к версии номенклатуры ISCN 2020. Примеры с опечатками в номенклатуре приведены в нашей статье корректно, отмечены в тексте символом * и обоснованы.

Литература/References

1. Denver Conference (1960): A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. Lancet 1960;I:1063–1065.
2. ISCN 1978 – An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Birth Defects: Original Article Series. 1978;14:8.
3. ISCN 2016 – An International System for Human Cytogenomic Nomenclature. McGowan-Jordan J, Simons A., Schmid M. (eds). Karger, 2016.
4. Liehr T. International System for Human Cytogenetic or Cytogenomic Nomenclature (ISCN): Some Thoughts. Cytogenet Genome Res 2021;161:223–224.
5. ISCN 2020 – An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020) Ed. McGowan-Jordan J., Hastings R.J., Moore S. Karger. 2020.
6. Miller K., Madan K.. ISCN 2020 compared to ISCN 2016. ECA-Newsletter. 2021;47:2–11.
7. Erratum. Cytogenet Genome Res 2021;161:476–477. DOI: 10.1159/000520838