

PGT-SR

Diagnosi preimpianto
per i riarrangiamenti
cromosomici strutturali



L'infertilità e la PGT-SR

In alcuni casi, l'infertilità o il ripetersi di aborti spontanei può essere causata da un'anomalia dei cromosomi. Queste anomalie si possono scoprire analizzando il **cariotipo**, cioè analizzando il numero e la struttura dei cromosomi nei due partners della coppia.

Un esempio di anomalia cromosomica che può essere individuata nei pazienti con problemi di infertilità è una **traslocazione bilanciata**, in cui due cromosomi si sono scambiati una parte di essi senza però perdere materiale genetico. Questo tipo di anomalia è un esempio di riarrangiamento **cromosomico strutturale**.



Fig. 1a: Traslocazione bilanciata

I riarrangiamenti cromosomici possono essere **bilanciati**, cioè senza variazione della quantità di materiale genetico o **sbilanciati**, cioè con guadagno o perdita di materiale genetico.

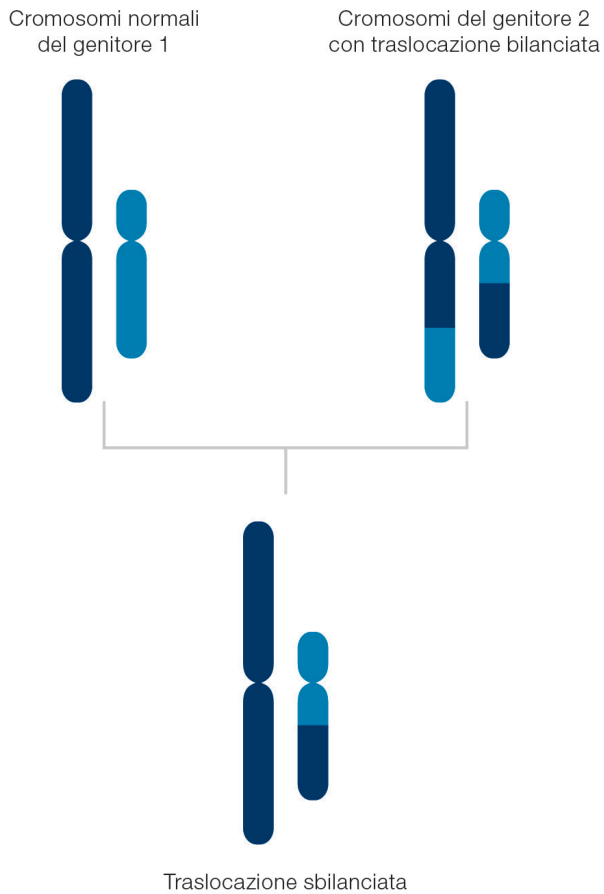


Fig. 1b: Traslocazione sbilanciata

Le traslocazioni bilanciate hanno una frequenza di circa 1 su 1000 nella popolazione generale e nella stragrande maggioranza dei casi queste traslocazioni non hanno nessun effetto sul fenotipo del portatore. I portatori di queste traslocazioni sono però più soggetti a problemi di infertilità causati dalla segregazione sbilanciata (divisione non simmetrica dei cromosomi) del materiale genetico nei gameti (ovociti e spermatozoi), che porterà poi alla formazione di un embrione con un assetto cromosomico sbilanciato. Embrioni con questo tipo di anomalia cromosomica andranno per lo più incontro ad aborto spontaneo molto precoce. È anche possibile che una gravidanza con un «embrione sbilanciato» proceda fino al parto e in questo caso il bambino sarà affetto da grave patologia con deficit intellettivo.

Nelle coppie con problemi di infertilità la frequenza di queste anomalie strutturali è di circa 5%.

A chi è proposta la PGT-SR?

L'obiettivo della PGT-SR è di scegliere gli embrioni con un assetto cromosomico normale (o bilanciato) nelle coppie a rischio di trasmettere un'anomalia cromosomica strutturale.

Quando si è accertato che uno dei due partner è portatore di un riarrangiamento cromosomico bilanciato, è possibile proporre una PGT-SR.

La PGT-SR consiste nell'analizzare alcune cellule degli embrioni per:

- Evitare aborti ricorrenti nella coppia
- Diminuire considerevolmente il tempo necessario per giungere ad una gravidanza evolutiva
- Diminuire drasticamente il rischio di dover ricorrere ad un'interruzione di gravidanza dopo un test prenatale invasivo tra la 11ma e la 16ma settimana di gravidanza
- Diminuire considerevolmente il rischio di un'anomalia cromosomica nel feto.

Come funziona la PGT-SR?

Le coppie che desiderano una diagnosi preimpianto devono sottoporsi ad un ciclo di riproduzione assistita. Questo è necessario per permettere agli embriologi e ai genetisti di scegliere quale embrione trasferire, dopo l'analisi genetica.

Quali cellule vengono analizzate?

Al 5° giorno l'embrione è allo **stadio di blastocisti**.

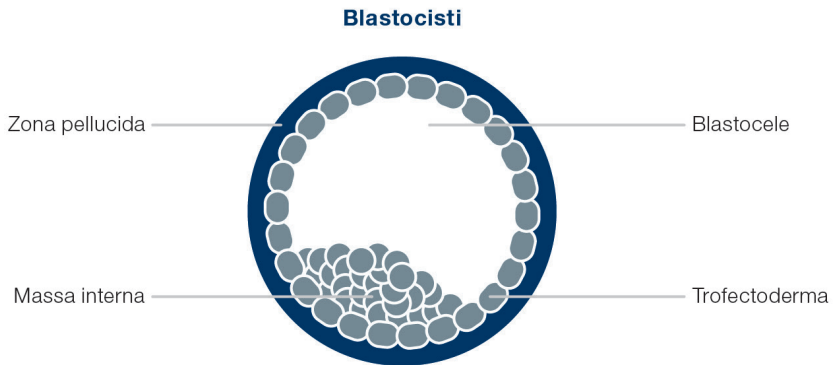


Fig. 2: La blastocisti

A questo punto l'embrione è formato da una **massa interna** e da un involucro esterno. La massa interna formerà il feto mentre l'involucro esterno, chiamato **trofotoderma** (TE), formerà la placenta. La massa interna è formata da qualche decina di cellule mentre il trofotoderma è composto da qualche centinaio di cellule.

Dal trofotoderma vengono prelevate 4-8 cellule che saranno analizzate. Questo metodo è molto sicuro perché non tocca la massa interna, da cui si svilupperà il feto.

L'iter da seguire

- La coppia si reca presso un centro di riproduzione assistita
- Lì riceverà una consulenza con il ginecologo della riproduzione e, se necessario, il genetista
- Verranno fornite tutte le spiegazioni in merito al trattamento di IVF e all'analisi genetica
- Dopo il recupero ovocitario, gli ovociti verranno fecondati con il seme del partner
- Gli embrioni verranno messi in coltura fino al 5° giorno, quando raggiungeranno lo stadio di blastocisti
- L'embriologo preleverà dal TE di ogni blastocisti 4-8 cellule e le metterà in un tubicino analitico, ben contrassegnato, in modo che il risultato di quella biopsia sia inequivocabilmente riconducibile ad un solo embrione. Questo processo è chiamato **Tubing**
- I tubicini con le biopsie verranno consegnati al laboratorio di genetica, dove avverrà l'analisi
- Aspettando il risultato, tutte le blastocisti saranno congelate
- Una volta scelta la blastocisti in base al risultato del test genetico, questa verrà scongelata e trasferita nell'utero materno, in un mese successivo. Questa procedura medica è chiamata **Transfer**.

IVF

Viene eseguita la fecondazione in vitro con successiva incubazione degli embrioni risultanti.



Biopsia embrionale

Un embriologo preleva con cautela un piccolo campione di cellule da ciascun embrione.



Transfer dell'embrione

Se presente, un embrione cromosomicamente normale viene scelto per il transfer. È possibile conservare ulteriori embrioni euploidi congelati per uso futuro.



PGT-SR

I campioni vengono inviati al laboratorio incaricato di eseguire la PGT, viene effettuata l'analisi e i risultati vengono comunicati al centro IVF.



Fig. 3: L'iter da seguire

Il test genetico

Le nuove tecnologie permettono di analizzare la maggior parte dei riarrangiamenti cromosomici sbilanciati in maniera molto accurata e robusta. La tecnica utilizzata è chiamata **Next Generation Sequencing (NGS)** e permette di amplificare e sequenziare tutto il genoma umano.

Cosa viene analizzato?

Nell'ambito di una PGT-SR, volta soprattutto a determinare la presenza di un riarrangiamento strutturale specifico, l'analisi si concentrerà in prima battuta nel riconoscere gli embrioni che presentano un'anomalia nel numero di copie delle regioni interessate dalla traslocazione.

La percentuale di embrioni che presentano degli sbilanciamenti cromosomici varia molto in relazione alla traslocazione presente nel/la paziente: A dipendenza del riarrangiamento si troveranno da 20% a 80% di embrioni sbilanciati.

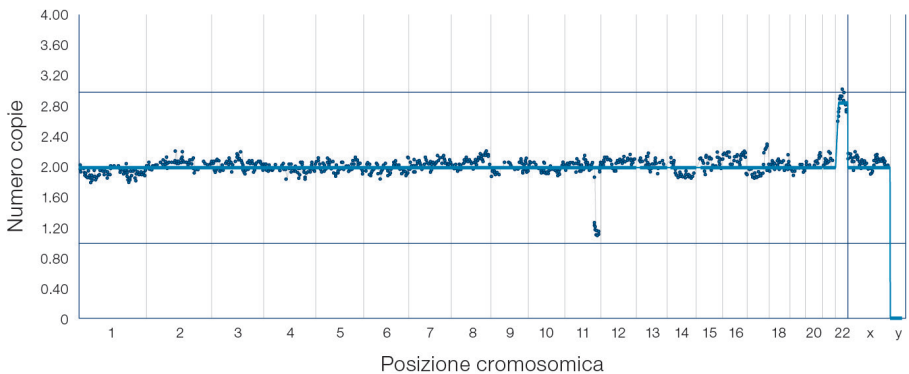


Fig. 4: Risultato della tecnica NGS di una blastocisti con una delezione di un pezzo del cromosoma 11 e una trisomia del cromosoma 22.

La tecnica utilizzata permette anche di determinare l'eventuale presenza di un'anomalia numerica (aneuploidia) a carico degli altri cromosomi. L'aneuploidia cromosomica è un fenomeno che avviene in maniera casuale durante la maturazione degli ovociti e, in minor misura, degli spermatozoi. Il ritrovamento di un'aneuploidia cromosomica è strettamente legato all'età materna: le donne sopra i 36 anni sono più a rischio rispetto a quelle più giovani. Questo è il motivo per cui la probabilità di avere un bambino con la sindrome di Down (trisomia del cromosoma 21) è più elevata con l'avanzare dell'età materna.

La tecnica per riconoscere le aneuploidie cromosomiche nelle blastocisti si chiama diagnosi preimpianto per le aneuploidie (PGT-A)¹.

La figura 4 rappresenta un risultato in cui sia un frammento di cromosoma coinvolto in una traslocazione (cromosoma 11), sia l'aneuploidia casuale di un intero cromosoma (cromosoma 22) sono determinati con la medesima tecnica.

L'analisi proposta permette sia la PGT-SR che la PGT-A nella stesso tempo. In questo modo non solo si evita il rischio di trasmettere la traslocazione sbilanciata, ma si riduce anche il rischio di un'aneuploidia casuale (ad es. legata all'età).

¹Si veda la brochure PGT-A.

Quali sono i possibili risultati dell'analisi?

Le blastocisti, dopo l'analisi genetica, avranno uno dei seguenti risultati:

- **Euploide** La blastocisti avrà un assetto cromosomico normale o bilanciato, cioè senza perdita o guadagno di materiale genetico. Nel caso della PGT-SR, non sarà possibile distinguere tra le blastocisti con un assetto normale e quelle portatrici del riarrangiamento strutturale presente nella famiglia. Queste blastocisti possono essere trasferite con una grande riduzione del rischio di aborto spontaneo.
- **Aneuploide** La blastocisti NON avrà un assetto cromosomico normale o bilanciato ma ci sarà perdita o guadagno di materiale genetico. La causa potrà essere una segregazione sbilanciata di una o entrambe le parti coinvolte nella traslocazione famigliare oppure un'anomalia del numero di un altro cromosoma. In questo caso la blastocisti non sarà trasferita.
- **Presenza di mosaicismo¹** Uno o più cromosomi presenteranno un'aneuploidia in alcune cellule della biopsia del TE ma non in tutte. Questo fenomeno è detto mosaicismo. Il mosaicismo di un cromosoma non è legato alla presenza del riarrangiamento strutturale familiare. In alcuni casi è possibile trasferire una blastocisti a mosaico con un rischio molto ridotto che esso sia presente anche nella massa interna che formerà il feto. Il transfer può essere effettuato solo dopo consulenza genetica specialistica.
- **Risultato indeterminato** A causa di un problema tecnico durante la biopsia o durante l'analisi genetica, non è possibile fornire un risultato. Dopo discussione con l'embriologo si potrà determinare se una seconda biopsia è possibile.

¹Si veda la brochure PGT-A.

Il nostro laboratorio PGT

- È accreditato con la norma ISO 17025:2018
- Possiede l'autorizzazione federale per eseguire ogni tipo di analisi preimpianto
- Tutte le analisi sono controllate annualmente tramite controlli di qualità esterni
- I protocolli e i referti sono rivisti periodicamente secondo le linee guida professionali
- L'intera procedura (consulenza genetica, FIVET, analisi genetica dell'embrione) si svolge completamente in Svizzera secondo le norme svizzere.

Su richiesta, il laboratorio può offrire una consulenza genetica da parte di uno dei nostri esperti (medico specialista in genetica e/o biologo con specializzazione FAMH in genetica medica) in italiano, francese, tedesco e inglese. Questa prestazione è inclusa nel nostro servizio.



Contatti per informazione:

SYNLAB Suisse SA

Dipartimento Genetica

Via Pianon 7

6934 Bioggio

Telefono +41 58 400 15 10

genetics.ti.ch@synlab.com



SYNLAB Suisse SA

Sternmatt 6

6010 Kriens

www.synlab.ch

© 2020 SYNLAB Suisse SA. Tutti i diritti riservati. Si declina ogni responsabilità per eventuali sviste, errori o prezzi inesatti nella misura massima consentita dalla legge. I testi, le immagini e i contenuti sono soggetti ai diritti d'autore di SYNLAB Suisse SA.

Edizione 01/2021