

PGD

La Diagnosi Genetica Preimpianto

È una procedura, complementare alle tecniche di diagnosi prenatale, che permette di identificare la presenza di malattie genetiche o di alterazioni cromosomiche in embrioni in fasi molto precoci di sviluppo, generati in vitro da coppie a elevato rischio riproduttivo, prima del loro impianto in utero.

La PGD, quindi, permette evitare il ricorso all'aborto terapeutico, spesso devastante dal punto di vista psicologico e non sempre accettato dal punto di vista etico/morale.



Genoma s.r.l.

Sede Principale:

Laboratori e Studi Medici

Via Castel Giubileo, 11 - 00138 Roma

Tel. +39 06 8811270 (6 linee)

Fax +39 06 64492025

Sede legale e Studi Medici:

Via Po, 102 - 00198 Roma

Tel. +39 06 85304150 • + 39 06 85358425

Fax. +39 06 85344693

info@laboratoriogenoma.eu
www.laboratoriogenoma.eu
www.diagnosipreimpianto.info



Diagnosi Preimpianto mediante screening delle aneuploidie cromosomiche (PGS)

Diagnosi preimpianto ed infertilità

Lo studio dell'assetto cromosomico degli embrioni per il trattamento delle coppie infertili che si sottopongono a programmi di concepimento assistito (FIVET o ICSI), viene effettuato nel tentativo di migliorare le percentuali di successo delle tecniche di IVF (Fertilizzazione in vitro) in gruppi di pazienti caratterizzati da una performance riproduttiva ridotta, ritenuta dipendere dalla presenza, negli embrioni, di anomalie cromosomiche di tipo numerico.

Le Aneuploidie Cromosomiche

Le alterazioni del numero dei cromosomi, conosciute anche come **aneuploidie**, sono caratterizzate da un numero maggiore o minore di cromosomi rispetto al numero standard. Si parla, ad esempio, di **trisomia**, quando si riscontra la presenza di un cromosoma in più (es. *Trisomia 21* o *Sindrome di Down*) o di **monosomia**, quando si riscontra l'assenza di un cromosoma (es. *Monosomia X* o *Sindrome di Turner*).

Diagnosi preimpianto mediante screening delle aneuploidie cromosomiche (PGS)

Con la diagnosi preimpianto, la selezione degli embrioni da trasferire nell'utero della paziente si basa non solo sull'aspetto morfologico degli stessi ma anche sul loro assetto cromosomico, che riflette la loro possibilità di dare origine ad una gravidanza a termine. In questi casi, la PGS permette di selezionare e trasferire in utero gli embrioni che all'analisi genetica risulteranno essere privi di anomalie cromosomiche, responsabili delle basse percentuali di successo delle tecniche di concepimento assistito. La PGS è indicata per le seguenti categorie di pazienti:

“Età materna avanzata”

pazienti con età uguale o superiore a 38 anni, in cui la riduzione della potenzialità riproduttiva con il progredire dell'età potrebbe essere attribuita ad elevate percentuali di embrioni con aneuploidie cromosomiche. Numerosi studi, infatti, hanno dimostrato che l'incidenza delle aneuploidie negli embrioni è direttamente proporzionale all'età della donna, con valori che vanno dal 63% (tra i 36 - 37 anni di età) ed arrivano all'81% in età più avanzata. Si è quindi formulata l'ipotesi che la tendenza a produrre embrioni con aneuploidie cromosomiche potesse rappresentare la causa del mancato impianto o di un aborto spontaneo, analogamente a quanto accade nelle donne in età riproduttiva avanzata.

“Ripetuti fallimenti d'impianto”

pazienti che hanno avuto un fallimento in tre o più cicli di trattamento FIVET o ICSI, pur avendo eseguito un trasferimento di embrioni di buona qualità morfologica, considerati potenzialmente in grado di dare origine ad una gravidanza.

“Abortività ricorrente”

pazienti nella cui storia riproduttiva si annoverano tre o più aborti spontanei, non dovuti a cause “meccaniche” quali patologie dell'utero (fibromi, malformazioni congenite, etc.), o altri fattori (es. difetti della coagulazione, autoimmunità, traslocazioni cromosomiche, etc.).

“Mosaicismo cromosomico”

pazienti con un cariotipo alterato a causa della presenza di linee cellulari a mosaico a carico dei cromosomi sessuali o gonosomi.

“Infertilità maschile grave”

pazienti azoospermici che devono ricorrere al prelievo di spermatozoi dalle vie seminali mediante le tecniche microchirurgiche di MESA e TESE e che hanno fallito almeno un ciclo ICSI in precedenza.

La tecnica

L'assetto cromosomico dell'embrione viene determinato mediante una innovativa strategia molecolare (**PCR fluorescente**) che prevede lo studio di marcatori polimorfici STR localizzati sui cromosomi investigati. Attraverso tale tecnica di alta precisione è possibile stabilire lo stato di ploidia dell'embrione analizzando i 9 cromosomi più frequentemente alterati. La scelta di tali cromosomi si basa fondamentalmente sui dati degli aborti spontanei e comprende in genere i cromosomi **13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, X e Y**, le cui trisomie o monosomie sono associate ad aborto spontaneo o a fallimenti di impianto.

Lo screening molecolare delle aneuploidie cromosomiche viene utilizzata dal ns. Centro in sostituzione della tecnica di ibridazione Fluorescente In-Situ (FISH). Quest'ultima, infatti, presenta un margine d'errore, dovuto a falsi positivi o falsi negativi, che in taluni casi può raggiungere valori relativamente elevati (~7-10%). La PGS effettuata mediante PCR fluorescente, invece, ha un rischio di errore sensibilmente inferiore (< 0.5%); tale tecnica, inoltre, permette di evidenziare fenomeni di disomia uniparentale (UPD) e discernere l'origine delle aneuploidie cromosomiche, fornendo preziose informazioni supplementari alla coppia.

L'evoluzione della PGS: l'analisi dell'intero assetto cromosomico dell'embrione mediante la tecnica dell'Array-CGH

pazienti Per avviare ai limiti della PGS effettuata mediante l'analisi di 9 cromosomi su blastomeri prelevati da embrioni allo stadio di clivaggio (fenomeno del mosaicismo ed analisi di un numero limitato di cromosomi) è stata recentemente proposta una tecnica innovativa che consente la valutazione dell'intero assetto cromosomico dell'embrione mediante la tecnica dell'ibridazione genomica comparativa su microarray (Array - Comparative Genomic Hybridization o Array-CGH).

Tale procedura permette di identificare anomalie cromosomiche di tipo numerico (aneuploidie) a carico dei 22 autosomi (cromosomi dal nr. 1 al nr. 22) e dei cromosomi sessuali (X e Y), o anche variazioni del contenuto di piccole porzioni cromosomiche, come amplificazioni (duplicazioni), delezioni e traslocazioni

L'affidabilità della tecnica

I laboratori qualificati che effettuano diagnosi preimpianto oggi impiegano accorgimenti tecnici e sofisticate strumentazioni che riducono al minimo il rischio di ottenere una diagnosi errata, permettendo di conseguire dei risultati estremamente affidabili.

Per quanto riguarda il rischio di errore diagnostico, sebbene il laboratorio GENOMA, in oltre 3000 casi di diagnosi preimpianto effettuate, non sia incorso in nessun errore diagnostico (**percentuale di errore: 0%**), l'errore diagnostico riportato dagli ultimi dati dell' *ESHRE PGD Consortium* è inferiore all'1%.

Le nostre percentuali di successo

La tecnica, nonostante l'impegno e l'expertise dell'equipe specialistica, non garantisce la gravidanza. Per ogni ciclo di PGD è lecito attendersi una percentuale di successo intorno al **50%**.

Le probabilità di successo che una coppia può attendersi possono, in specifici casi, discostarsi notevolmente in senso positivo o negativo dal valore medio, in dipendenza di una serie numerosa di fattori. L'età della donna è un fattore fondamentale nel determinare la qualità degli ovociti e, in ultima analisi, l'esito del trattamento. Il numero di embrioni trasferiti, ma anche la loro qualità, a loro volta incidono sulle percentuali di gravidanza.

In genere, si preferisce divulgare le percentuali di **gravidanza clinica** (con battito cardiaco, che superano l'11^a settimana) o ancor meglio quelle che terminano con la nascita dei bambini (**take home baby rate**). Di seguito sono riportate le percentuali di gravidanza del Ns. Centro, espresse per trasferimento di embrioni.

	CATEGORIE DI ETÀ				
Risultati	<35	35-37	38-39	40>	Tutte le età
% hCG+	73,5%	53,8%	42,9%	50,0%	59,4%
% Gravidanza Clinica	65,6%	53,8%	42,9%	37,5%	53,6%
% di impianto	37,8%	24,6%	20,8%	15,9%	27,7%
% di bambini nati	63,0%	50,0%	40,0%	37,5%	52,5%