



## PGT-A

Diagnosi preimpianto per le  
aneuploidie cromosomiche





## Le aneuploidie cromosomiche e la PGT-A

Nel nucleo delle nostre cellule sono presenti 46 cromosomi, suddivisi in 23 coppie. Di ogni coppia un cromosoma è ereditato dalla madre e uno dal padre. Durante la maturazione dei gameti (ovociti e spermatozoi), i 46 cromosomi vengono divisi in modo che l'ovocita e lo spermatozoo maturo contengano 23 cromosomi ciascuno. Questo assicura che dopo la fecondazione la prima cellula del futuro embrione contenga 46 cromosomi. Il processo grazie al quale i cromosomi vengono dimezzati si chiama **meiosi**.

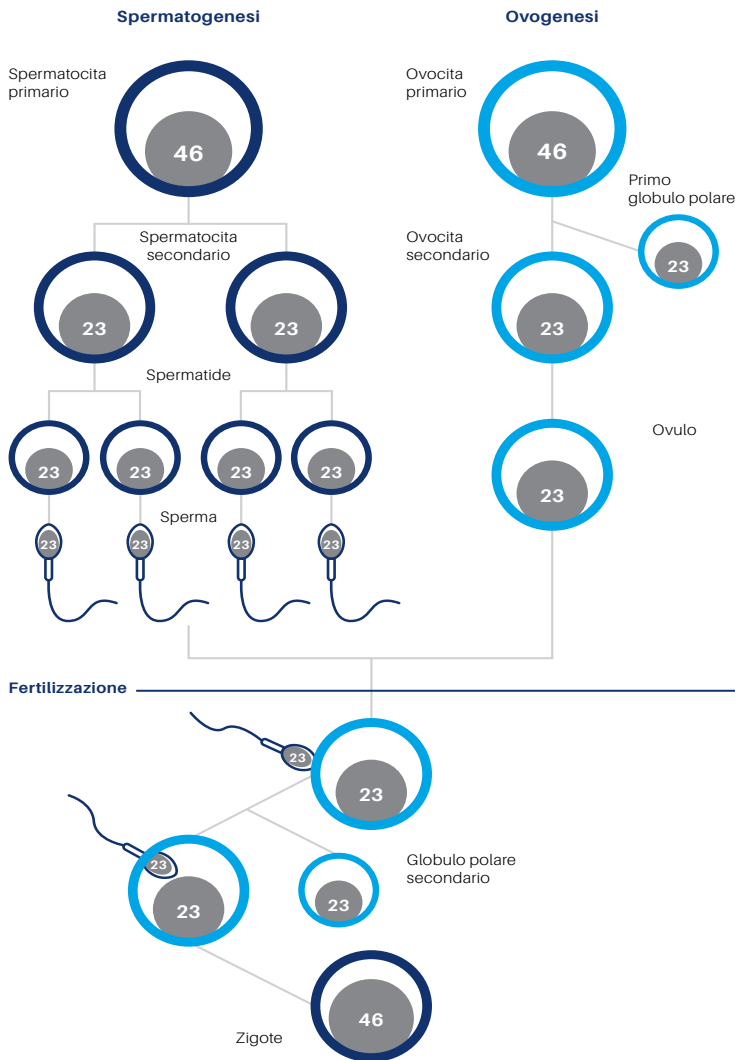


Fig. 1: La maturazione degli spermatozoi e degli ovociti e la fecondazione

Durante la meiosi è possibile che avvengano degli errori; in questi casi alla fine della gametogenesi, l'ovocita o lo spermatozoo conterranno un numero di cromosomi diverso da 23.

Se un ovocita **aneuploide** (con un numero errato di cromosomi) viene fecondato, si formerà uno **zigote** (la prima cellula del futuro embrione) aneuploide, cioè con un numero di cromosomi che sarà minore o maggiore di 46. La stessa cosa succederà se uno spermatozoo aneuploide feconderà un ovocita **euploide** (cioè con un numero corretto di cromosomi).

### Meiosi - errore di divisione

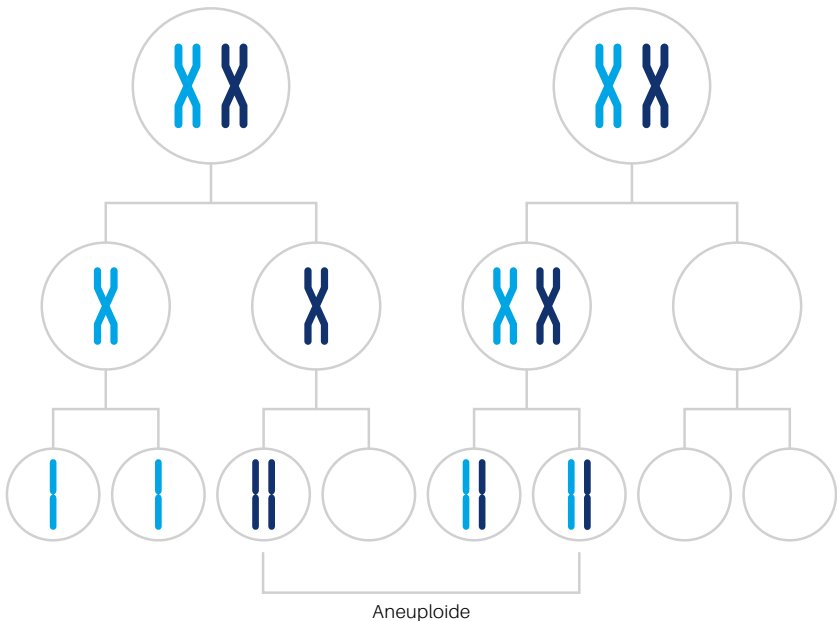


Fig. 2: Errori nella divisione dei cromosomi durante la meiosi

### Fertilizzazione con un gamete aneuploide

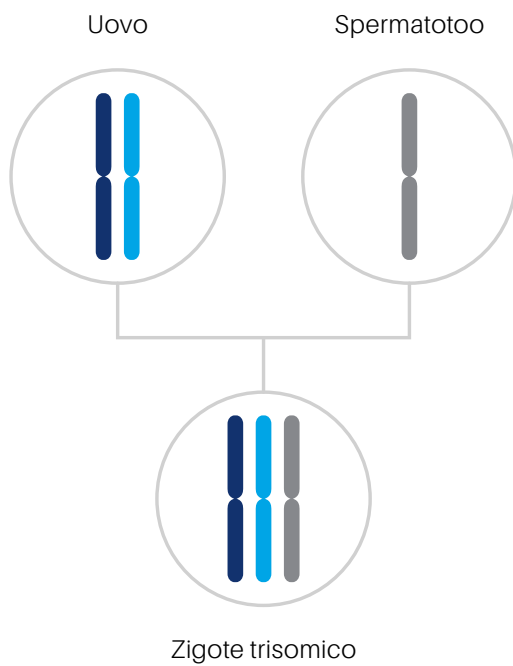


Fig. 3: Fertilizzazione con un gamete aneuploide

Il destino di un embrione aneuploide è nella grande maggioranza dei casi quello di arrestare il suo sviluppo precocemente e quindi di non impiantarsi nell'utero materno oppure di impiantarsi ma esitare poi in un aborto precoce.

**Le aneuploidie sono la prima causa di aborto nel primo trimestre di gravidanza e sono strettamente correlate con l'età materna.**

La maggior parte delle aneuploidie scaturisce da un errore nella maturazione degli ovociti e solo in minima parte da un errore nella maturazione degli spermatozoi.

Come detto, la formazione di un ovocita aneuploide è strettamente legato all'età materna: gli ovociti delle donne di età più avanzata sono più inclini a produrre errori durante la divisione dei cromosomi. 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.

Va però ricordato che solo pochissime aneuploidie sono compatibili con la vita; tra queste ci sono la sindrome di Down (47,XX+21; 47,XY+21), la sindrome di Klinefelter (47,XXY), la sindrome di Turner (45,X).

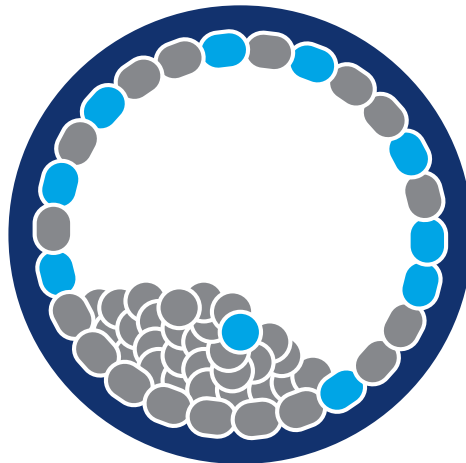


## Il mosaicismo

Abbiamo parlato di errori che avvengono durante la meiosi, cioè la divisione dei cromosomi durante la maturazione dei gameti. È anche possibile che le aneuploidie non siano presenti in tutte le cellule dell'embrione ma solo in alcune. Si parla in questo caso di **mosaicismo**.

Un embrione a mosaico contiene sia cellule euploidi che cellule aneuploidi. Questo succede quando l'errore non è già presente nella prima cellula (ovvero in uno dei due gameti) ma si verifica durante le divisioni cellulari successive dell'embrione. Il processo di divisione cellulare si chiama **mitosi**.

### Mosaicismo



● Cellula euploide      ● Cellula aneuploide

**Presenza di due o più popolazioni di cellule con  
differenti genotipi in un singolo embrione**

Fig. 4: Embrione a mosaico

Un errore della mitosi è alla base del mosaicismo. Se l'errore avverrà nelle prime divisioni dell'embrione si avrà un mosaicismo ad «alta percentuale», cioè quasi tutte le cellule dell'embrione saranno aneuploidi. Se l'errore avverrà già ad uno stadio più avanzato dello sviluppo embrionale, si avrà un mosaicismo a «percentuale più bassa».

Non sempre un mosaicismo dell'embrione sarà presente nel feto e poi nel bambino. Tutto dipende da quando e dove avviene l'errore.

- Nella Figura 5 sono raffigurati tre embrioni allo stadio di blastocisti. La blastocisti si forma tra il 5° e il 6° giorno dopo la fecondazione. A questo punto l'embrione è formato da una massa interna e da un involucro esterno. La massa interna (Inner cell mass, ICM) 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.
- La blastocisti A è euploide; la blastocisti B è a mosaico. Il mosaicismo è però confinato al TE mentre la massa interna è euploide. In questo caso il feto sarà euploide. La blastocisti C ha un vero mosaicismo, in cui sia il TE sia la ICM sono a mosaico.

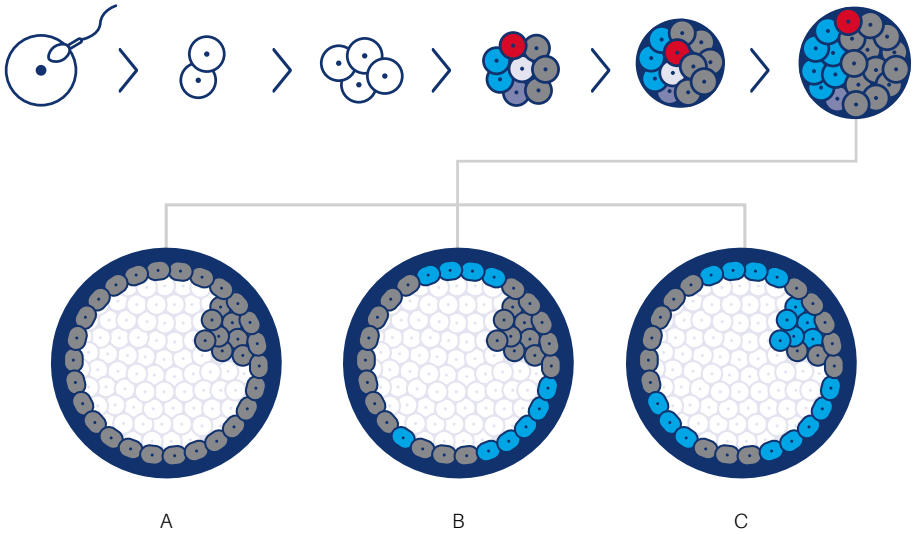


Fig. 5: I diversi tipi di mosaicismo: a) embrione euploide; b) mosaicismo confinato alla placenta; c) vero mosaicismo

**La tecnica per riconoscere le aneuploidie cromosomiche, complete o a mosaico, nelle blastocisti si chiama diagnosi preimpianto per le aneuploidie o PGT-A.**

## A chi è proposta la PGT-A?

**L'obiettivo della PGT-A è di aumentare le possibilità di gravidanza dopo un ciclo di FIVET.**

Nelle coppie con problemi di infertilità, la PGT-A permette di scegliere gli embrioni euploidi per impiantarli nell'utero materno. In questo modo si aumentano le probabilità di gravidanza. La PGT-A serve quindi a:

- Aumentare le probabilità di gravidanza per transfer
- Diminuire il rischio di aborto spontaneo
- Diminuire il rischio di un'anomalia cromosomica nel feto
- Diminuire la durata necessaria per giungere ad una gravidanza evolutiva.

Sebbene questa tecnica possa applicarsi a tutti i pazienti che necessitano di una terapia di riproduzione assistita, ci sono alcune coppie che ne traggono maggiori vantaggi. Secondo quanto raccomandato dal ESHRE (European Society of Human Reproduction and Endocrinology) le indicazioni per una PGT-A sono:

- Età materna avanzata ( $\geq 36$  anni)
- Aborti ricorrenti
- Presenza di un marcato fattore di infertilità maschile
- Insuccessi ricorrenti.

## Come funziona la PGT-A?

Le coppie che possono accedere alla diagnosi preimpianto (PGT-A) sono coppie infertili che hanno bisogno di sottoporsi ad un ciclo di riproduzione assistita. La decisione su quale sia la miglior terapia verrà discussa con il medico ginecologo che ha in cura la coppia.

La PGT-A consiste nel prelevare alcune cellule dell'embrione ed analizzarle geneticamente per determinare se l'embrione è euploide, e quindi trasferibile o aneuploide e quindi non trasferibile.

## Quali cellule vengono analizzate?

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

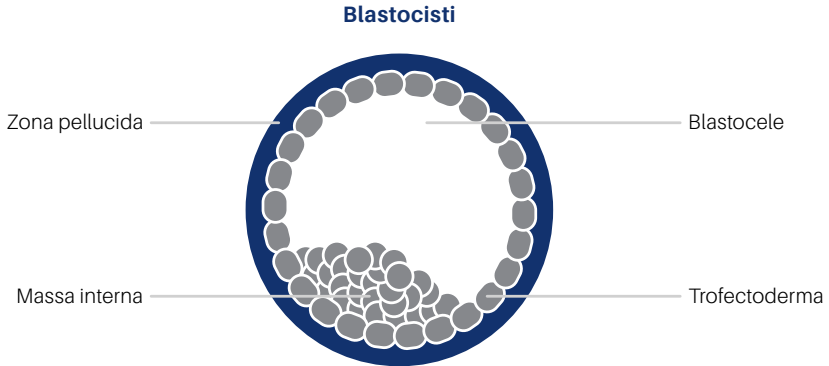


Fig. 6: La blastocisti

Dal trofoectoderma vengono prelevate 4-8 cellule che verranno analizzate.

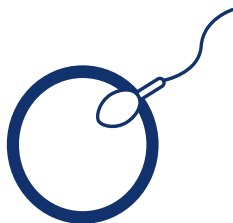
Questo metodo è molto sicuro perché non tocca la massa cellulare interna, da cui si svilupperà il feto.

## L'iter da seguire

- La coppia si reca presso un centro di riproduzione assistita
- Insieme al ginecologo verrà discussa la terapia più adeguata per la coppia
- In caso di fecondazione in vitro (IVF) con PGT-A, 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. 7: L'iter da seguire

## Il test genetico

Le nuove tecnologie permettono di analizzare tutte le aneuploidie cromosomiche, con pochissime eccezioni. La tecnica utilizzata è chiamata **Next Generation Sequencing (NGS)** e permette di amplificare e sequenziare tutto il genoma umano. Nella figura 8 si vede la visualizzazione dell'analisi di tutti i cromosomi (sull'asse orizzontale) e il numero di copie per ognuno (asse verticale). In questo caso manca un cromosoma 21 (monosomia) e si nota la presenza di un cromosoma 22 in più (trisomia). Tutti gli altri cromosomi, tranne X e Y, hanno due copie.

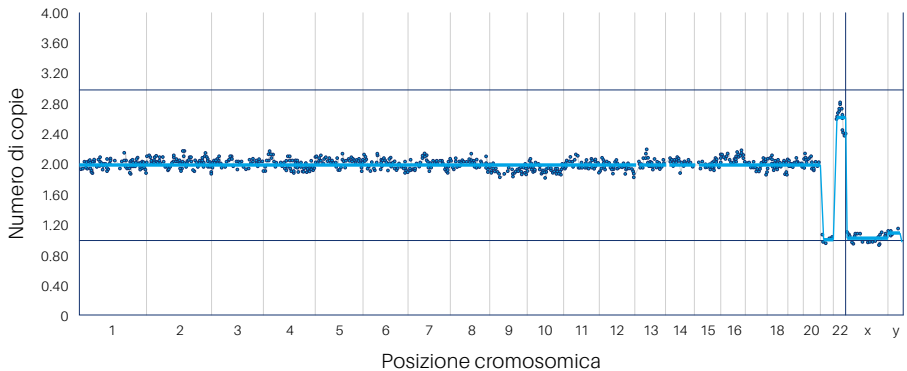


Fig. 8: Risultato della tecnica NGS di una blastocisti con una monosomia del cromosoma 21 e una trisomia del cromosoma 22.



## Quali sono i possibili risultati dell'analisi?

Ogni blastocisti, dopo l'analisi genetica, avrà uno dei seguenti risultati:

- **Euploide** La blastocisti avrà un assetto cromosomico normale euploide, cioè senza perdita o guadano di materiale genetico. Queste blastocisti possono essere trasferite con una grande riduzione del rischio di aborto spontaneo.
- **Aneuploide** La blastocisti avrà un assetto cromosomico aneuploide, per la presenza di una o più aneuploidie. In questo caso la blastocisti non sarà trasferita.
- **Presenza di mosaicismo** Uno o più cromosomi potrebbero presentare un'aneuploidia in alcune cellule della biopsia del TE ma non in tutte. Questo fenomeno è detto mosaicismo. In alcuni casi è possibile trasferire una blastocisti a mosaico con un rischio ridotto che questo sarà presente anche nel feto e poi nel bambino.

**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.

## **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:

### **MEDISYN SA**

Dipartimento Genetica

Via Pianon 7

6934 Bioggio

Telefono +41 58 400 15 10

genetics.ti.ch@medisyn.ch



## MEDISYN

### **MEDISYN SA**

Sternmatt 6

6010 Kriens

[www.medisyn.ch](http://www.medisyn.ch)

© 2024 MEDISYN SA. Tutti i diritti riservati.  
Si declina ogni responsabilità per sviste, errori o informazioni imprecise sui prezzi, nei limiti consentiti dalla legge. I testi, le immagini e i contenuti sono soggetti ai diritti d'autore di MEDISYN SA.

Edizione 01/2021