

LA DIAGNOSI PREIMPIANTO

*quando farla e
perchè farla*

Dr.ssa Savina Dipresa

*Medico Chirurgo
Specialista in Genetica Medica
Medicina della Riproduzione
UO Genetica Treviso*

Centro Salute Donna
Azienda USL Ferrara

**OSTETRICIA e GINECOLOGIA
2024**



12 APRILE

Hotel Astra
Viale Cavour, 55 - Ferrara

8 Crediti E.C.M. per
Medici Ginecologi e Ostetriche

ANTICIPARE LE
INFORMAZIONI
SULLA SALUTE
GENETICA DEL
CONCEPITO A PRIMA
ANCORA CHE LA
GRAVIDANZA SIA IN
CORSO

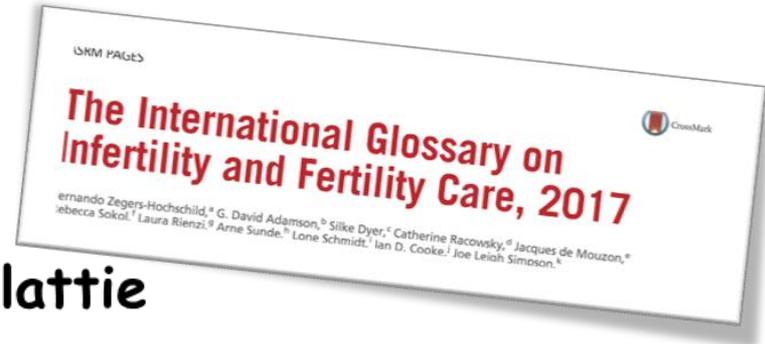
TEST GENETICI PREIMPIANTO



I test genetici preimpianto sono l'opzione più precoce di identificazione di una malattia genetica, con lo scopo di consentire il transfer dei soli embrioni liberi da malattia.

Evita per la coppia la nascita di prole malata, la scelta abortiva, il ricorso alla fecondazione eterologa, la rinuncia della ricerca prole.





- PGT-M difetti in un singolo gene (malattie monogeniche)
- PGT-SR per determinare riarrangiamenti cromosomici (traslocazioni reciproche o robertsoniane, inversioni)
- PGT-A per lo screening di aneuploidie

New names for PGD and PGS

The terms PGD and PGS are being replaced by new terminology in the International Glossary on Infertility and Fertility Care.

A few months ago, the **International Glossary on Infertility and Fertility Care** published a revision to provide the medical and scientific communities with a consensus set of terms and definitions that can be used globally to ensure consistency in registering specific fertility care interventions.

In this revision, the terms PGD and PGS are replaced now by new definitions.¹

The new name for all tests is **Preimplantation Genetic Testing (PGT)**.

This includes:

- **PGT for aneuploidies (PGT-A)** – Previously PGS
- **PGT for monogenic/single gene defects (PGT-M)** – Previously PGD
- **PGT for chromosomal structural rearrangements (PGT-SR)** – Previously PGS translocation

MEDESIME INDICAZIONI DELLA DIAGNOSI PRENATALE

PGT- A aneuploidie cromosomiche

PGT- SR sbilanciamenti di traslocazioni strutturali

PGT - M malattie monogeniche

DIAGNOSI GENETICA PREIMPIANTO



PGT - M

**necessaria la caratterizzazione del difetto
molecolare causativo della malattia genetica**

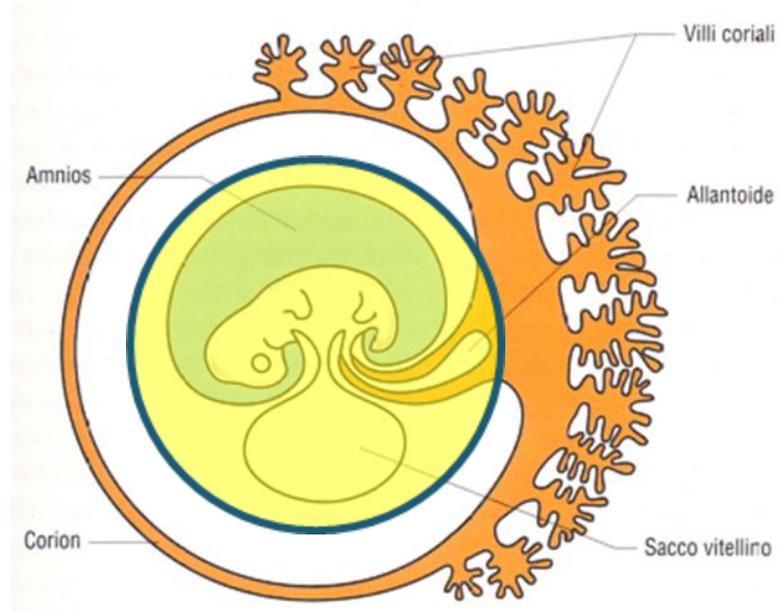
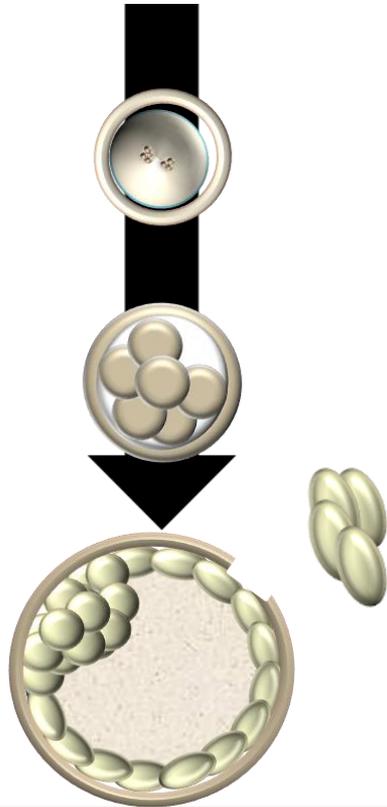
**Utile il coinvolgimenti di altri membri familiari
per il set-up preclinico**

TEST GENETICO PRE IMPIANTO (PGT)

La PGT è un test eseguito per analizzare il DNA di ovociti, embrioni allo stadio di clivaggio (3 giornata) o allo stadio di blastocisti (5,6,7 giornata)



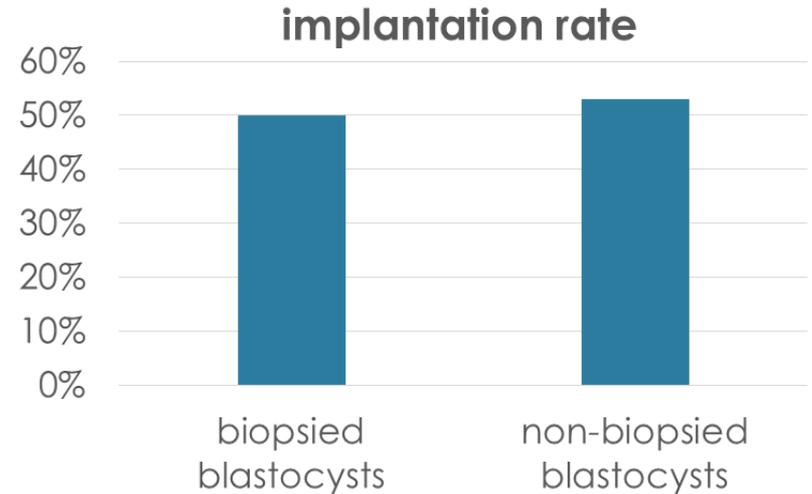
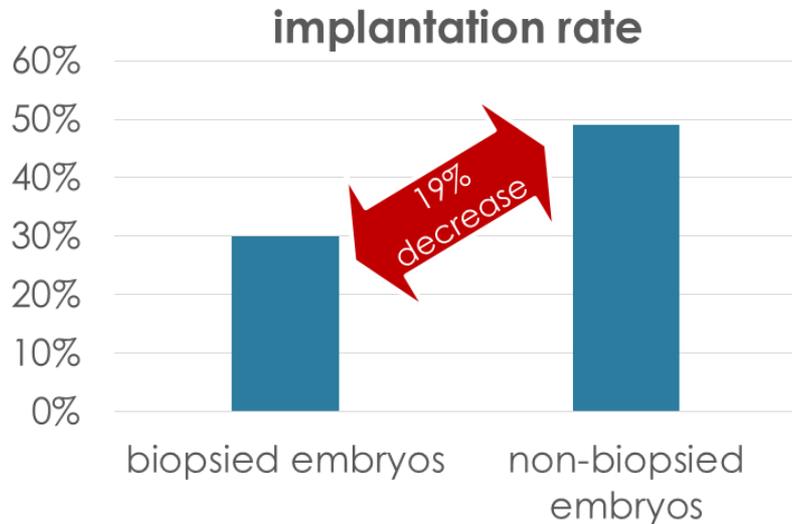
LA TECNICA DI BIOSPIA EMBRIONALE E' VALIDATA ALLO STADIO DI BLASTOCISTI



Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial

Richard T. Scott Jr., M.D.,^{a,b} Kathleen M. Upham, B.S.,^a Eric J. Forman, M.D.,^b Tian Zhao, M.S.,^a and Nathan R. Treff, Ph.D.^{a,b,c}

^a Reproductive Medicine Associates of New Jersey, Morristown; ^b Division of Reproductive Endocrinology, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Robert Wood Johnson Medical School, Rutgers University, New Brunswick; and ^c Department of Genetics, Rutgers–State University of New Jersey, Piscataway, New Jersey



ESHRE PGT Consortium and SIG Embryology good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for PGT[†]

ESHRE PGT Consortium and SIG-Embryology Biopsy Working Group, Georgia Kokkali^{1,*‡}, Giovanni Coticchio^{2,*‡}, Fernando Bronet³, Catherine Celebi⁴, Danilo Cimadomo⁵, Veerle Goossens⁶, Joanna Liss^{7,8}, Sofia Nunes⁹, Ioannis Sfontouris^{10,11}, Nathalie Vermeulen⁶, Elena Zakharova¹², and Martine De Rycke^{13,14}

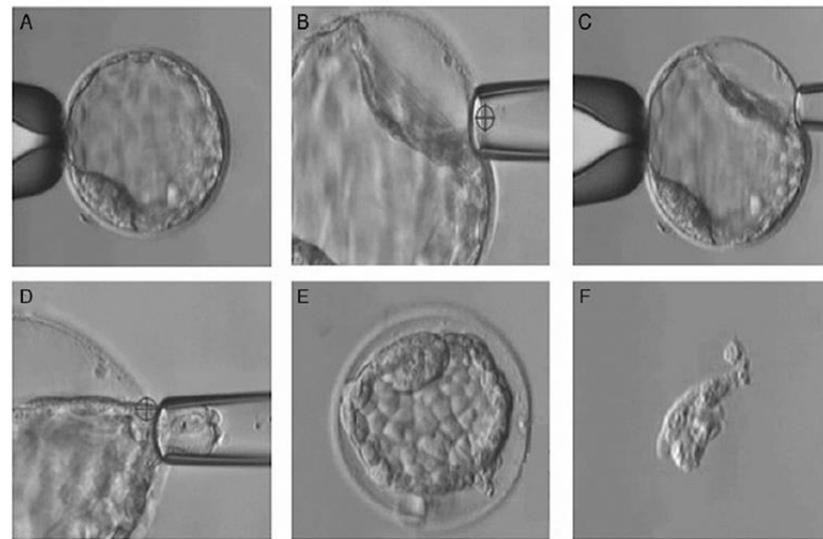
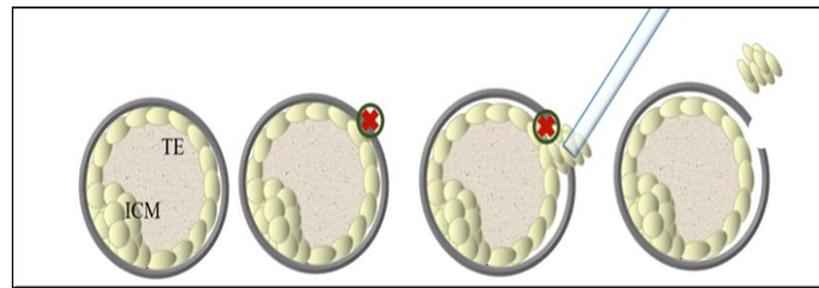
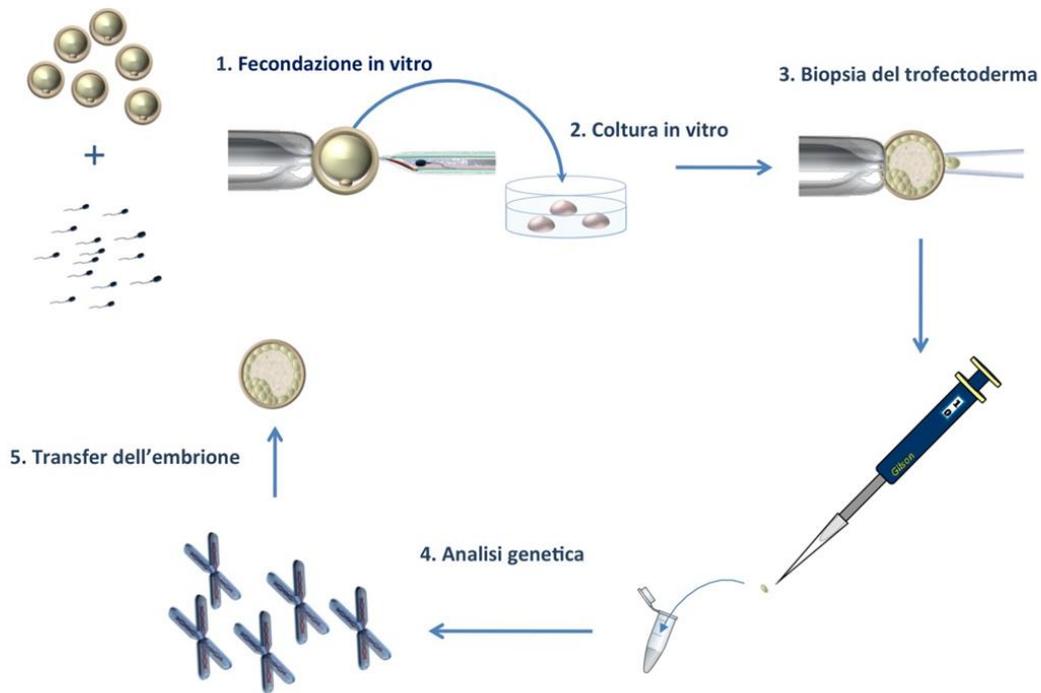
Time of biopsy

Biopsy can be performed by removal of one or two PBs from the unfertilised oocyte or the zygote, respectively, removal of one or two blastomeres at the cleavage stage or removal of several (5–10) TE cells at the blastocyst stage (Fig. 2). Although cleavage-stage biopsy was the most widely practised form of embryo biopsy for over a decade (Harton *et al.*, 2011d), its clinical use has now been reduced.

PB biopsy may be an alternative to embryo biopsy, due to regulations that prohibit embryo biopsy in specific regions or countries, or if only maternal pathogenic variants, structural rearrangements or aneuploidies are investigated.

Blastocyst biopsy or TE biopsy is at present the most widely used technique (De Rycke *et al.*, 2017). It provides more cells and is at an embryonic stage, more amenable for genetic analysis and less sensitive to possible damage.

FASI DELLA DIAGNOSI GENETICA PRE-IMPIANTO







Criteria di inclusione/esclusione dei pazienti per PGT-A

La PGT-A può essere considerata per tutti i pazienti che si sottopongono ad un ciclo di PMA, ed in particolare nei casi in cui:

1) la donna che si sottopone a PMA ha una età materna avanzata (AMA), ovvero > 35 anni. Questa specifica indicazione è suggerita dai numerosi studi effettuati su blastocisti analizzate in gruppi di donne di differente età sottoposte a ciclo di PMA + PGT-A, in cui è evidente la chiara correlazione tra aumento dell'età materna e numero di embrioni aneuploidi (Franasiak, 2015; Ubaldi FM, 2017; Munné, 2017; Rubio, 2017).

2) la coppia ha avuto ripetuti falliti impianti (RFI) in diversi cicli di PMA standard (≥ 3 trasferimenti con embrioni di buona qualità o ≥ 10 embrioni trasferiti in trasferimenti multipli). Si definisce RFI l'assenza di sacco gestazionale ecografico a 5 o più settimane dopo il trasferimento embrionario.

3) la coppia, con cariotipo normale, ha avuto ripetuti aborti spontanei del I trimestre (≥ 3 aborti), non dovuti a cause "meccaniche" quali patologie dell'utero, o altri fattori causativi riconosciuti. È importante sottolineare che coppie con storia di poliabortività hanno elevata probabilità di concepire spontaneamente e arrivare a termine di gravidanza nell'arco di 12 mesi, per cui è opportuno valutare ogni singolo caso soprattutto in relazione all'età della donna e alla riserva ovarica residua. Inoltre, l'utilità della PGT-A nei casi di poliabortività è attualmente oggetto di dibattito a livello internazionale (Murugappan, 2016), per cui è raccomandabile esercitare cautela per tale indicazione.

4) il partner maschile presenta grave oligoastenoteratospermia, criptospermia o azoospermia non ostruttiva, fattori che comportano il ricorso a tecniche microchirurgiche di MESA (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration) e TESE (Testicular Sperm Extraction) per il prelievo di spermatozoi dalle vie seminali. Le evidenze a supporto dell'utilità del PGT-A per questa indicazione sono scarse, per cui si raccomanda cautela.

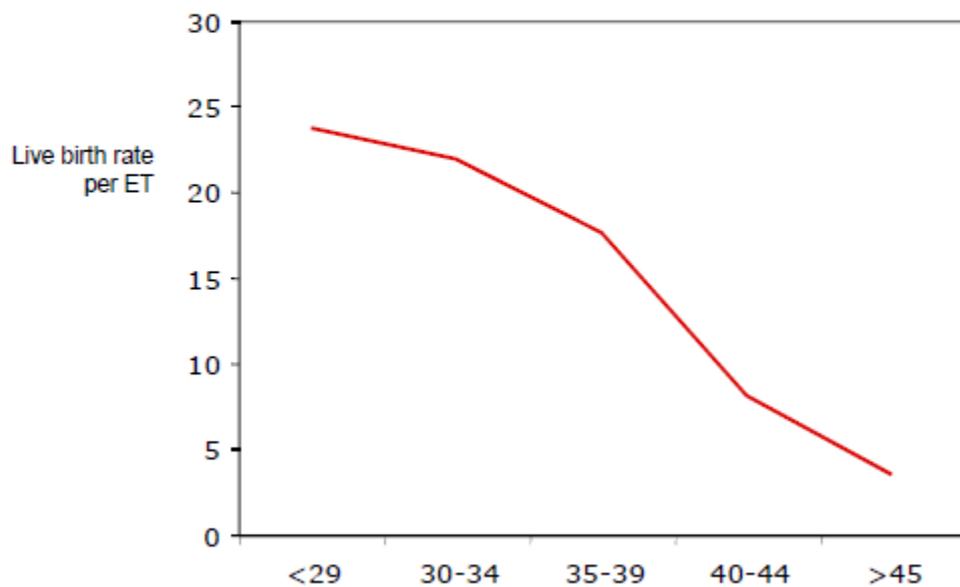
La PGT non è una terapia che cura l'embrione

Non posso attendermi che aumenti il tasso cumulativo di gravidanza per ciclo di trattamento

Selezionando embrioni liberi da malattia, i vantaggi della PGT si misurano in outcome clinici di:

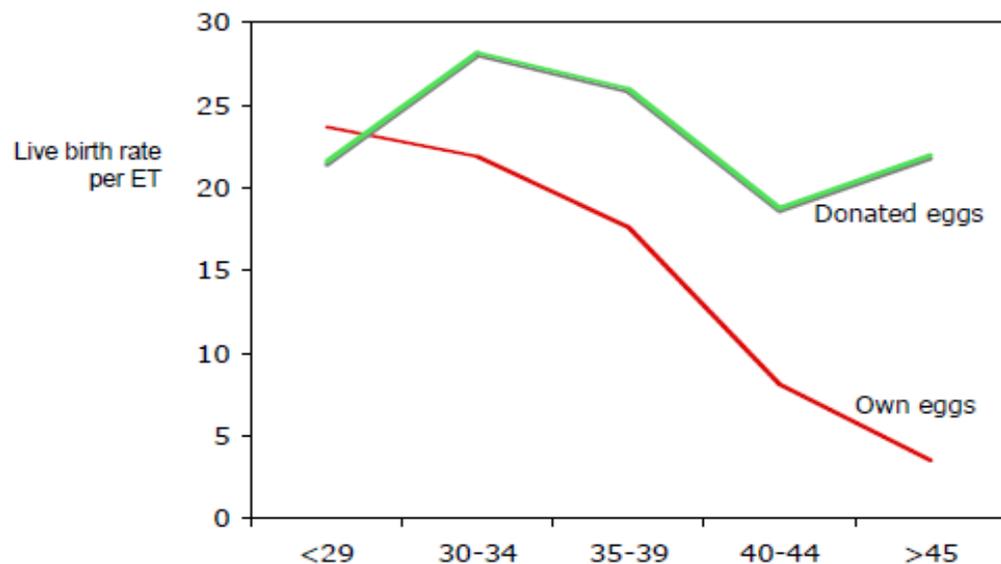
- Riduzione del tasso di aborto spontaneo o di IVG per feto affetto**
- Riduzione del tempo necessario per ottenere gravidanza a termine**
- Evito gravidanze multiple da transfer non singolo, evito transfer inutili**

Age and reproductive success



Templeton et al 1996 Lancet 394; 1402

Age and reproductive success



Templeton et al 1996 Lancet 384; 1402

Come ottimizzo la cura della coppia ricorrendo al test genetico pre impianto?

L'identificazione al test PGT-A di aneuploidia omogenea è fortemente predittivo di letalità embrionaria precoce

Study	Design	Transfers of Uniformly Aneuploid Embryos n*	Miscarriage rate % (n, 95%CI)	Lethality rate % (n, 95%CI)
Scott et al 2012	blinded	95	33.3% (2/6) (4.3%-77.7%)*	95.8% (91/95) (84.5%-99.4%)
Tiegs et al 2021	blinded	102	100% (24/24) (85.8%-100%)	100% (102/102) (96.5%-100%)
Wang et al. 2021	blinded	44	75.0% (6/8) (34.9%-96.8%)	95.5% (42/44) (84.5%-99.4%)
Yang et al., 2022	blinded	6	100% (6/6) (54.1%-100%)	100% (6/6) (54.1%-100%)
Barad et al., 2022	Unblinded	106	85.7% (6/7) (42.1%-99.6%)	99.1% (105/106) (94.9%-99.9%)
TOTAL		353	86.3% (44/51) (73.7%-94.3%)	98.0% (346/353) (96.0%-99.2%)

AZIONE EFFICACE MA NON EFFICIENTE



AZIONE EFFICACE ED EFFICIENTE



The background of the slide is a repeating pattern of interlocking puzzle pieces. The pieces are white with black outlines, creating a grid-like structure. The text is centered over this pattern.

PGT-A e mosaicismo cromosomico

Esequire PGT-A
quando
si esegue PGT-M

PRIMUM



NON NOCERE

La relazione esami genetici “normali” = bimbo sano non si applica alla riproduzione umana.

Informo di quale *rischio malattia specifico* sto valutando

La consulenza genetica collegata ai test PGT informa del rischio riproduttivo di specie di anomalie congenite e di quali di esse siano state ridotte dai test PGT, descrivendone i limiti.

Come ottimizzo la cura della coppia ricorrendo al test genetico pre impianto?

Informando esattamente circa quale rischio malattia specifico sto “azzerando”

Cosa ho valutato col test preimpianto

Che capacità ho di vedere quella patologia

Quale è il rischio residuo di avere comunque la malattia nella prole

Perchè devo coinvolgere altri familiari nel set-up preclinico per ridurre l'errore diagnostico

Cosa poteva dirmi in più la diagnosi prenatale invasiva rispetto allo specifico rischio per la prole (traslocazioni trasmesse come bilanciate; esclusione di UPD per cromosomi soggetti a imprinting)

Non ci sono risposte sì o no che vadano bene per tutti, il percorso va ragionato con la singola coppia (tanti embrioni, pochi embrioni, disponibilità a diagnosi invasiva prenatale, etc).

Grazie per l'attenzione

