



# Il Test Genetico Preimpianto (PGT)

*A cosa serve  
e come funziona*

Breve guida introduttiva  
per una scelta riproduttiva  
consapevole



La **distrofia muscolare di Duchenne e Becker** è una patologia genetica rara, ereditata in modalità X-linked recessiva. Questo significa che le mamme che hanno già uno o più figli con la patologia sono, per buona parte, esse stesse portatrici generalmente asintomatiche della patologia. Poter programmare un'altra gravidanza per queste donne, con la speranza di avere un figlio sano, diventa una scelta difficile, dolorosa, piena di dubbi, rischi ed ostacoli. Lo stesso vale per le sorelle portatrici dei nostri pazienti che un giorno vorranno creare una famiglia e che hanno conosciuto da vicino anche loro che cosa vuol dire convivere con la patologia.

Oggi siamo felici di poter condividere con le nostre famiglie informazioni sempre più accurate su un percorso diagnostico che sta diventando sempre più diffuso sul territorio nazionale e che può fare la differenza nella vita delle persone che hanno incontrato una patologia genetica lungo la loro strada. Si tratta del percorso di fecondazione assistita (PMA) con test genetico preimpianto (PGT). Una metodica diagnostica di incommensurabile valore per le famiglie che convivono con una patologia complessa come la nostra, che permette di poter programmare una gravidanza in sicurezza.

### **Questa brochure nasce con lo scopo di:**

- ***fornire indicazioni chiare sull'iter da seguire per poter intraprendere un percorso di test genetico preimpianto (PGT) associato alla procreazione medicalmente assistita (PMA);***
- ***spiegare nel dettaglio le metodiche di PMA e di PGT;***
- ***permettere alle donne di pianificare una gravidanza in maniera consapevole.***

# INDICE

## **4 IL NOSTRO PATRIMONIO GENETICO**

**Basi genetiche ed ereditarietà della distrofia muscolare di Duchenne e Becker**

## **6 L'ereditarietà della distrofia muscolare di Duchenne e Becker**

## **7 Cosa vuol dire essere portatrici?**

## **8 COME PIANIFICARE UNA GRAVIDANZA SE SI È PORTATRICI**

**Gravidanza “naturale” e diagnosi prenatale**

**Fecondazione assistita e test genetico preimpianto**

## **9 Procreazione medicalmente assistita (PMA)**

**Test Genetico Preimpianto (PGT)**

## **10 Il percorso PMA-PGT**

## **11 Le tappe PMA+PGT**

## **13 Dove eseguire il PGT**

## **15 I numeri del PGT in Italia**

## **16 ASPETTI PSICOLOGICI**



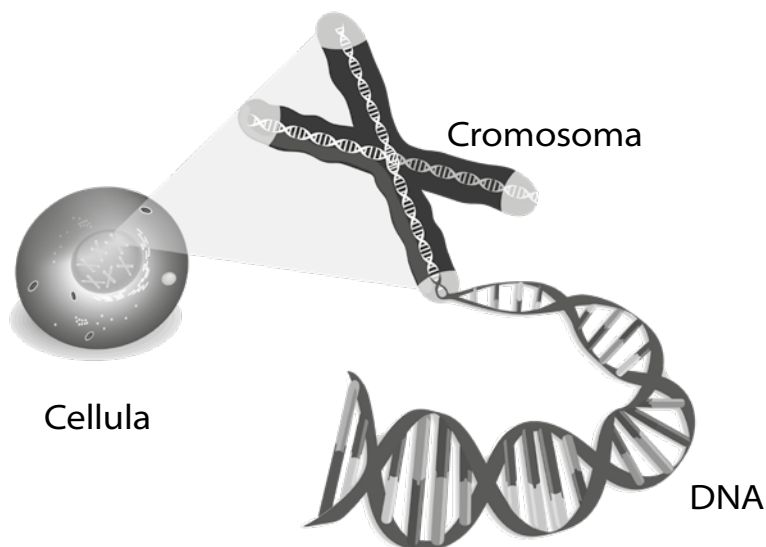
# IL NOSTRO PATRIMONIO GENETICO



## Basigenetiche ed ereditarietà della distrofia muscolare di Duchenne e Becker

Le istruzioni che stabiliscono come il nostro corpo deve crescere e funzionare sono codificate nei nostri geni, i quali sono composti dalla molecola di DNA (Acido DesossiriboNucleico).

Il DNA, e quindi gli stessi geni, è impacchettato in strutture chiamate cromosomi. Il nostro corredo cromosomico, ossia l'insieme di tutti i cromosomi presenti in ogni cellula, rappresenta il nostro **"libretto delle istruzioni"**.

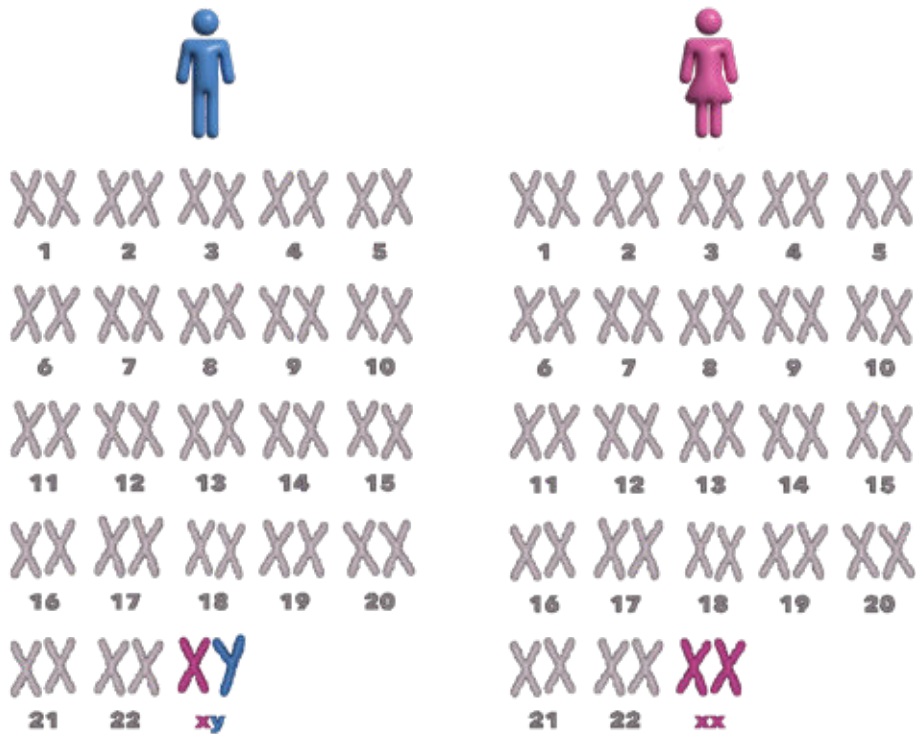


Tutte le cellule del nostro corpo hanno un corredo cromosomico formato da 46 cromosomi, organizzati in 23 coppie in cui un cromosoma è di origine paterna e l'altro di origine materna.

Fanno eccezione a questa regola le cellule riproduttive (ovociti e spermatozoi) che hanno una sola copia di ogni cromosoma in modo da ricostituire, a seguito della loro unione, un corredo cromosomico completo.

In 22 di queste coppie (numerate da 1 a 22) i due cromosomi sono omologhi, ovvero sono uguali tra loro per forma, lunghezza e sequenza genica, mentre la 23esima coppia è formata da due cromosomi diversi (uno più grande denominato X e uno più piccolo, Y), responsabili della determinazione del sesso di un individuo e per questo denominati cromosomi sessuali.

Ciò che differenzia il genere maschile da quello femminile è quindi proprio l'assetto dei cromosomi sessuali: l'uomo è caratterizzato dalla coppia XY, la donna dalla coppia XX.

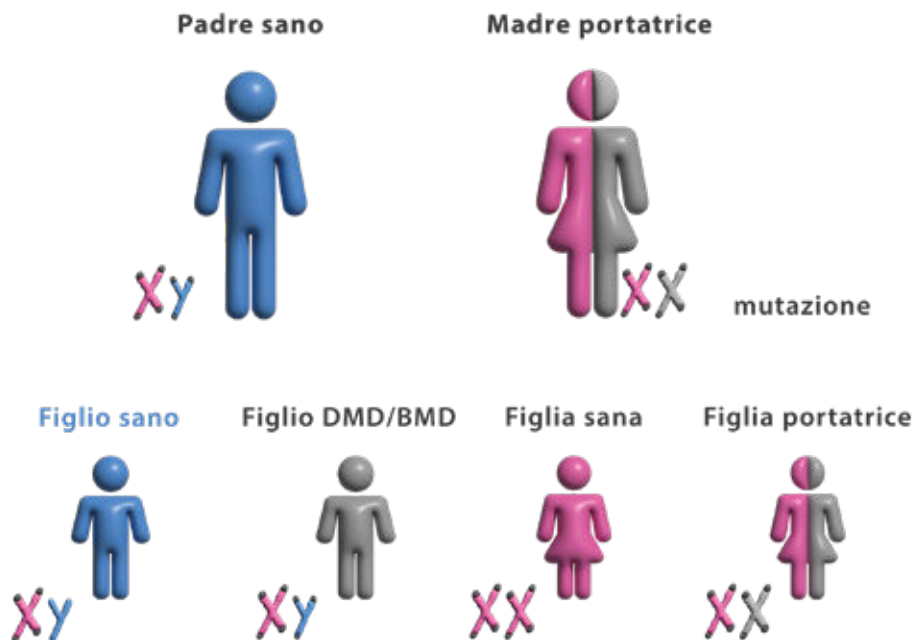




# L'EREDITARIETÀ DELLA DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE E BECKER

La distrofia muscolare di Duchenne e Becker (DMD/BMD), una patologia genetica rara che colpisce 1 su 5000 maschi nati vivi, è causata da mutazioni nel gene della distrofina. Il gene si trova sul cromosoma X e da ciò deriva la trasmissione della patologia legata al sesso dell'individuo. La DMD/BMD si manifesta nei maschi perché hanno una sola copia difettosa del gene della distrofina (XY), mentre nelle femmine (XX) la sintomatologia è per lo più assente o molto ridotta per via della copia corretta del gene della distrofina presente sul secondo cromosoma X. Le donne vengono definite come "portatrici" perché "portano" la mutazione ma, generalmente, non sviluppano la patologia.

Se in una famiglia si sono già verificati casi di DMD o BMD, grazie alla consulenza genetica è possibile conoscere il rischio di trasmissione della patologia ai propri figli.



Ad esempio nel caso più comune, con un padre sano e una madre portatrice, esiste una probabilità del 25% di avere un figlio maschio affetto dalla patologia, e un'analoga probabilità del 25% di avere una figlia femmina portatrice.

Nel 30% dei casi la patologia è causata da una nuova mutazione del gene della distrofina, chiamata mutazione spontanea o "de novo", che non è ereditata dalla madre (non portatrice). Tuttavia, anche nel caso di mutazione spontanea, esiste un 7% di possibilità che la mutazione sia presente solo nelle cellule riproduttive della madre e non venga, quindi, rilevata dai test genetici di routine. Questo fenomeno è noto come "mosaicismo della linea germinale".

## Cosa vuol dire essere portatrici?

Nel caso in cui una donna abbia una mutazione nel gene della distrofina, viene detta "portatrice" per la DMD o BMD. Tale termine sta proprio ad indicare che la donna "porta" la mutazione che può essere trasmessa ai figli ma che generalmente, tranne rare eccezioni, non sviluppa la patologia come nei maschi.

Una madre di un bambino/ragazzo Duchenne o Becker può sapere se è portatrice della mutazione mediante un'analisi genetica specifica sul gene della distrofina. La mutazione potrebbe, inoltre, essere presente nell'albero genealogico della famiglia già da diverse generazioni; diventa quindi importante estendere l'indagine genetica agli altri membri femminili del ramo materno.

Laddove viene identificata la mutazione causale di DMD/BMD e confermato lo stato di portatrice è importante effettuare una consulenza genetica per conoscere le probabilità di trasmettere il gene mutato ai propri figli e poter così prendere decisioni consapevoli per eventuali future gravidanze.



# COME PIANIFICARE UNA GRAVIDANZA SE SI E' PORTATRICI

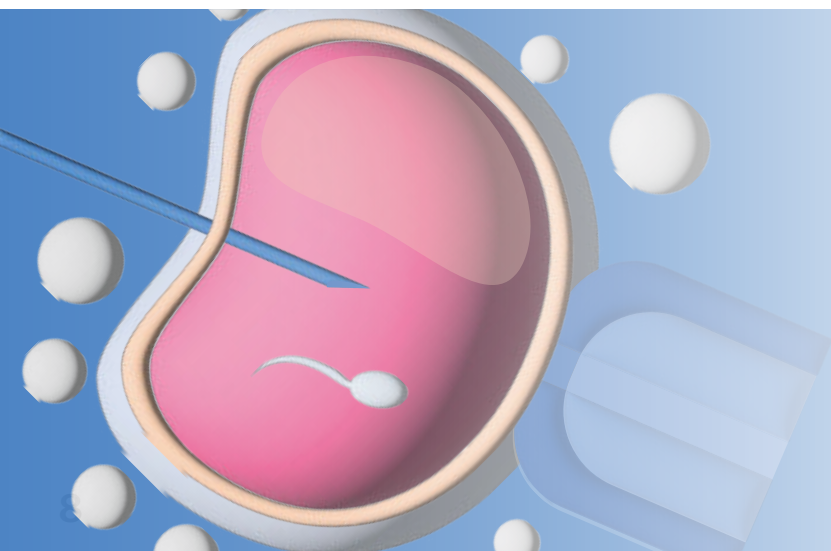
## **Gravidanza “naturale” e diagnosi prenatale**

Una volta che la gravidanza è accertata si può verificare se la mutazione genetica, già identificata nella portatrice, sia stata trasmessa al futuro bambino.

Le indagini prenatali disponibili per effettuare questa verifica sono la villocentesi e l'amniocentesi. Si tratta di indagini invasive, associate, cioè, ad un di aborto dovuto alla procedura stessa, ma soprattutto che pongono la coppia davanti a una scelta difficile e dolorosa nel caso in cui la mutazione venga riscontrata nel feto. Per ulteriori approfondimenti potete consultare la brochure “Abbiamo a cuore le nostre donne” scaricabile sul sito di Parent Project alla sezione Materiali.

## **Fecondazione assistita e test genetico preimpianto**

Per le donne portatrici di una malattia genetica, come la DMD e BMD, esiste la possibilità di progettare una gravidanza limitando al minimo l'eventualità di trasmettere la patologia ai figli. Tale possibilità viene fornita dal test genetico preimpianto (PGT) che consente di valutare la presenza della mutazione nei primissimi stadi di sviluppo di un embrione ottenuto tramite procreazione



medicalmente assistita (PMA).

La sentenza del 14 maggio 2015 della Corte Costituzionale ha infatti concesso l'accesso alla PMA e al PGT anche alle coppie fertili portatrici di patologie trasmissibili ai figli. Tale sentenza è entrata in vigore con la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale l'11 giugno 2015.

## **Procreazione medicalmente assistita (PMA)**

Per **procreazione medicalmente assistita** si intende l'insieme di tutti quei trattamenti per la fertilità nei quali i gameti, sia femminili (ovociti) che maschili (spermatozoi), vengono trattati al fine di determinare il processo riproduttivo. Nelle tecniche più avanzate, ciò prevede un prelievo degli ovociti dalla donna, che poi vengono fertilizzati in vitro, attraverso particolari tecniche (FIVET o ICSI), e successivamente ritrasferiti nell'utero materno. Si tratta di una procedura complessa che, per tale motivo, viene condotta in accordo con le linee guida internazionali.

In dipendenza dalle condizioni della coppia, **la PMA può avvalersi di diverse tecniche, denominate di I livello, le più semplici, o di II e III livello, le più complesse.** Ai fini di una diagnosi pre-impianto per la DMD e BMD è indicato ricorrere alle tecniche di III livello: Fecondazione In Vitro ed Embryo Transfer (FIVET) o IntraCytoplasmic Sperm Injection (ICSI).

Per poter avere maggiori informazioni anche in merito ai centri che effettuano la PMA, sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità ([www.iss.it/rpma/](http://www.iss.it/rpma/)) è presente l'elenco dei centri, suddivisi per regione, in cui è indicato il tipo di servizio, pubblico o privato, e il livello delle tecniche di PMA utilizzate. Ogni centro dovrebbe inoltre riportare in dettaglio, nel suo sito web o in brochure: i tempi previsti, le percentuali di successo e, in generale, qualsiasi notizia clinica o organizzativa che possa interessare l'utenza.

## **Test Genetico Preimpianto (PGT)**

Il test genetico preimpianto (PGT) è la forma più precoce di diagnosi prenatale, che consente di analizzare il DNA dell'embrione prima del suo trasferimento nell'utero. Ad oggi rappresenta l'unico strumento diagnostico che informa le coppie circa lo stato di salute dei propri embrioni prima

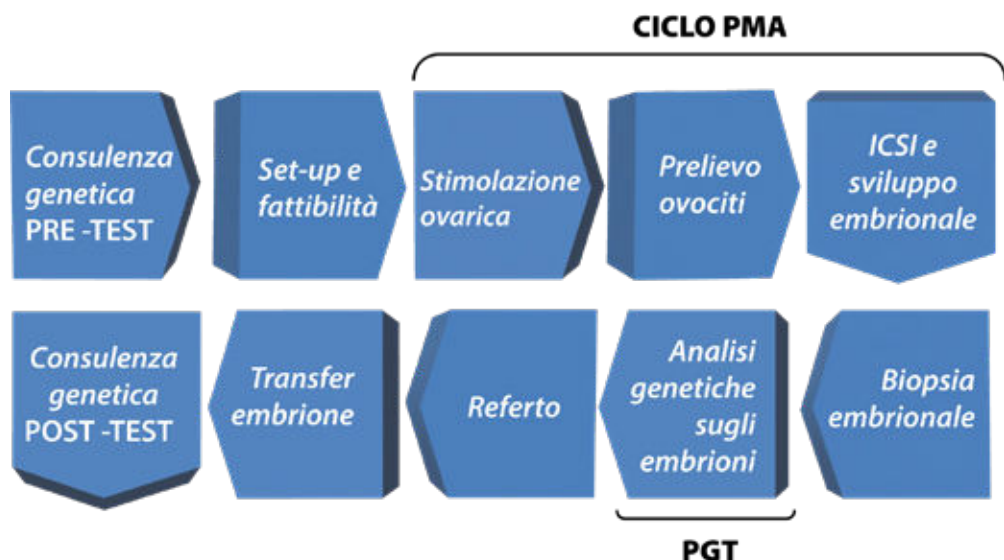
dell'instaurarsi della gravidanza, in modo da minimizzare il rischio incorrere in un aborto spontaneo/terapeutico e sindromi cromosomiche o genetiche fetali. Questa tecnica diagnostica viene eseguita nell'ambito di un percorso di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) su embrioni allo stadio di blastocisti (5°-6° giorno di sviluppo in vitro). Il PGT permette di conoscere lo status genetico dell'embrione analizzato, al fine di trasferire in utero quello che non porta la mutazione nel gene della distrofina e che ha un numero di cromosomi normale. A differenza delle altre tecniche di diagnosi prenatale invasiva (villocentesi ed amniocentesi), il PGT evita il ricorso all'interruzione di gravidanza in caso di risultato positivo all'analisi genetica.

## **Il percorso PMA-PGT**

La coppia interessata ad intraprendere un percorso di PGT effettua una consulenza genetica con un genetista esperto in genetica riproduttiva. In questa fase viene raccolta l'anamnesi familiare e personale e viene valutata la fattibilità del PGT. Viene eseguito un test genetico preliminare (set-up) sul DNA della coppia e dei familiari disponibili, al fine di personalizzare la diagnosi. Successivamente la coppia può iniziare il percorso di PMA di II livello, che prevede: stimolazione ovarica, prelievo degli ovociti e raccolta del liquido seminale, fecondazione in vitro (ICSI), coltura degli embrioni fino allo stadio di blastocisti e biopsia embrionale di circa 5-10 cellule. Su tali cellule viene effettuato il PGT-M, ossia il test genetico preimpianto per malattie monogeniche (malattie dovute a mutazioni di un singolo gene, come la distrofia muscolare di Duchenne e di Becker). Questo test consiste in tecniche molecolari che valutano la presenza o assenza della mutazione genetica familiare. In concomitanza è possibile eseguire anche il PGT per anomalie numeriche cromosomiche (PGT-A), al fine di scegliere gli embrioni con un numero di cromosomi normale e aumentare il tasso di successo del ciclo PMA.

La coppia viene informata dell'esito della diagnosi degli embrioni analizzati durante la consulenza genetica post-test, durante la quale deciderà quale embrione trasferire in utero. Eventuali altri embrioni non affetti vengono crioconservati per possibili futuri trasferimenti.





## Le tappe PMA+PGT

### 1) CONSULENZA PRE-TEST:

Valutazione fattibilità della diagnosi

Il genetista valuta la documentazione genetica della coppia e dei suoi familiari per valutare la fattibilità del caso.

### 2) SET-UP

Il set-up prevede un prelievo del sangue della coppia e la raccolta di saliva dei familiari. Questa tappa è fondamentale per accertarsi preventivamente di poter individuare la mutazione nella successiva biopsia embrionaria. L'esito del set-up viene consegnato alla coppia entro 2 mesi dal prelievo.

### 3) RACCOLTA CONSENSI E PRESCRIZIONE ESAMI

Dopo aver ricevuto il referto del set-up dal laboratorio, si procede alla prescrizione degli esami propedeutici al ciclo di PMA e alla raccolta dei consensi informati.



#### **4) STIMOLAZIONE OVARICA E PRELIEVO OVOCITARIO**

Il ciclo di PMA prevede una stimolazione ovarica che dura circa 12/15 giorni, con successivo prelievo ovocitario in sedazione della durata di circa 20 minuti (Fig.1); la stimolazione è autogestita dalla paziente a domicilio e prevede 2-3 ecografie di controllo durante la medesima. Gli effetti collaterali riguardano oggi meno dello 0,5 per cento delle pazienti e sono riferibili in modo pressoché esclusivo a casi di iperstimolazione ovarica in genere agevolmente controllabili.

#### **5) ICSI E BIOPSIA DELLE BLASTOCISTI**

Gli ovociti raccolti vengono inseminati in vitro tramite microiniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo nell'ovocita (Fig. 2) e gli embrioni vengono mantenuti in incubatore fino al raggiungimento spontaneo dello stadio di blastocisti (stadio a circa 60 cellule) (Fig.3) per permettere l'esecuzione della biopsia (Fig.4).

#### **6) ANALISI GENETICHE**

Le biopsie vengono inviate al laboratorio di genetica per eseguire la diagnosi richiesta. Il referto viene emesso entro circa 30 giorni.

#### **7) CONSULENZA POST-TEST: CONSEGNA REFERTO**

Il genetista spiega alla coppia gli esiti del test preimpianto eseguito sugli embrioni e si concordano gli embrioni trasferibili.

#### **8) TRANSFER EMBRIONARIO**

Si procede a preparare farmacologicamente l'utero per procedere al trasferimento di una blastocisti risultata sana per la patologia e con cromosomi normali. Dopo circa 12 giorni dal trasferimento si esegue il test di gravidanza.

#### **9) CONSULENZA PRENATALE**

In caso di gravidanza evolutiva, viene discussa con la coppia l'eventualità di effettuare la diagnosi prenatale invasiva per confermare il risultato del PGT o ulteriori approfondimenti diagnostici.

**Le tempistiche di esecuzione della metodica variano da centro a centro (pubblico/privato/convenzionato) per cui si suggerisce di contattare i singoli centri per una migliore definizione del percorso.**

## **DOVE ESEGUIRE IL PGT**

In Italia il PGT è eseguibile principalmente in centri privati poichè solo **9 Centri pubblici di PMA su 71 offrono il PGT**, limitando l'accesso a queste tecniche soprattutto all'area **Centro Nord del Paese**.

Per conoscere il **centro PMA-PGT** più vicino è possibile consultare il sito del Network Italiano **Diagnosi preimpianto (NIDO)** alla voce 'cerca un centro':  
*[www.nidoitalia.it/cerca-un-centro/](http://www.nidoitalia.it/cerca-un-centro/)*

Per ulteriori informazioni è possibile compilare il form online presente nella pagina contatti del sito EMBRYO-GEN:  
*[www.embryo-gen.it](http://www.embryo-gen.it)*

# Centri di PGT in Italia



N. CENTRI PUBBLICI	N. CENTRI PRIVATI	N. CENTRI PRIVATI CONVENZIONATI	N. CENTRI TOTALI
10	58	3	71



## I numeri del PGT in Italia\*

Cicli totali PGT in un anno:	5195
Indagini PGT-M eseguite:	451
Numero di trasferimenti:	3276
Numero di gravidanze ottenute:	1587 (48%)
Numero bimbi nati vivi:	1293

\*dati relativi all'anno 2021 tratti dal 17° report del registro nazionale PMA del 2023





## Aspetti psicologici

Il progetto genitoriale è un momento fondamentale nella vita familiare, ricco di aspettative e fantasie sul futuro. Quando un genitore riceve, per il proprio figlio, la diagnosi di una patologia rara come la distrofia muscolare di Duchenne e/o Becker, questa lo pone di fronte alla disillusione del proprio progetto di vita e comporta una riorganizzazione di aspetti sia pratici che emotivi, tanto individuali quanto familiari.

Nella situazione in cui la madre risulta essere portatrice della patologia, sono comprensibili un disorientamento e sentimenti di colpa, rabbia e sconforto, che possono avere un impatto sul benessere psicologico individuale e della coppia.

Un'ulteriore sfida è rappresentata, poi, dalla decisione di intraprendere una nuova gravidanza, avvalendosi delle diverse forme di prevenzione descritte, con l'eventualità di dover anche compiere scelte difficili e dolorose.

L'elevato rischio riproduttivo, ad oggi, può essere controllato e la coppia può decidere di concepire un bambino, riducendo tale rischio, attraverso diverse opzioni.

- Si può scegliere di concepire naturalmente e sottoporsi durante la gravidanza ad un test di diagnosi prenatale. Questa scelta ha delle implicazioni psicologiche importanti, in quanto durante il periodo gestazionale la coppia investe emotivamente sul legame di attaccamento con il feto.

Quando la coppia riceve successivamente la comunicazione di una diagnosi di feto affetto, la reazione è quella di profondo shock per la perdita della gravidanza, alla quale si aggiungono sentimenti di disperazione, rabbia, che talvolta possono portare a disturbi del sonno e del comportamento alimentare.

Ricevere questa notizia rappresenta, infatti, un vero e proprio evento traumatico e, in alcuni casi, è addirittura possibile che vengano manifestati dai genitori sintomi di un disturbo da stress post-traumatico. Infine, in seguito alla diagnosi, la coppia è chiamata a compiere la decisione più difficile della propria vita: scegliere se continuare o interrompere la gravidanza. In caso di interruzione, anche se è una scelta autodeterminata, la coppia, ma soprattutto la donna può manifestare una risposta emotiva del tutto compatibile con una reazione di lutto. Il lutto in questo caso, può essere fisiologico e quindi rappresentare una reazione dolorosa, ma normale, che va incontro a risoluzione naturalmente nell'arco di dodici mesi, o può diventare un lutto complicato. Il lutto complicato si caratterizza per sintomi molto più pervasivi e duraturi nel tempo, e necessita di particolare cura.

- La coppia con elevato rischio riproduttivo, in alternativa, ad oggi può decidere di concepire un bambino mediante un percorso di fecondazione assistita, con l'utilizzo della diagnosi genetica preimpianto.

Questa scelta può essere di aiuto nell'evitare interruzioni di gravidanza per feto affetto, e per poter avere un figlio che non presenti la patologia.

Dal punto di vista psicologico tali vantaggi si traducono sicuramente in una maggiore serenità, e minor rischio di dover affrontare eventi traumatici, come quelli sopra descritti.

È importante sapere che nella presa di decisione, per poter valutare non solo gli aspetti prettamente clinici, ma anche quelli emotivi, è fortemente raccomandata la consulenza psicologica.

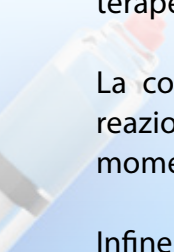
Può essere dunque utile per guidare la coppia nella scelta, considerando attentamente i pro ed i contro per ogni alternativa, sostenendola in una decisione più consapevole, che possa essere la più adatta per la coppia stessa.

La consulenza psicologica inoltre offre il supporto emotivo necessario nelle diverse fasi del percorso di PMA.

In una prima fase, può essere utile per preparare i futuri genitori, ad affrontare al meglio i momenti in cui l'iter diagnostico e poi quello terapeutico avranno inizio.

La consulenza preparatoria permette alla coppia di conoscere le reazioni emotive più comuni, come gestirle e come affrontare i momenti più difficili.

Infine, durante il percorso, il supporto psicologico permette di poter essere accompagnati nelle singole fasi del trattamento e poter gestire al meglio la possibilità di un insuccesso, con la consapevolezza che rappresenta un evento normale, e che in molti casi sono necessari più cicli di trattamento per poter raggiungere il nostro obiettivo.



## IN COLLABORAZIONE CON:

Campagna di divulgazione promossa dal progetto  
Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza - PNRR –  
Missione 6

Componente 2 Investimento 2.1 Valorizzazione e  
potenziamento della ricerca biomedica del SSN dal  
titolo "Development of the Italian Preimplantation  
Genetic Test (PGT) Network" - [www.embryo-gen.it](http://www.embryo-gen.it)

U.O.S.D. Genetica medica e Genomica - Ospedale  
San Bortolo - Azienda ULSS n.8 "Berica"  
Email: [genetica@aulss8.veneto.it](mailto:genetica@aulss8.veneto.it). Tel. 0444/753785

Associazione medico-scientifica Network Italiano  
Diagnosi genetica preimpiantoO (NIDO) -  
[www.nidoitalia.it](http://www.nidoitalia.it)

UOC di Fisiopatologia della Riproduzione e PMA –  
Ospedale del Delta, Lagosanto (Fe)  
Email: [pma@ausl.fe.it](mailto:pma@ausl.fe.it), Tel: 0533.723169

IVIRMA Global Alliance Research IVI Roma





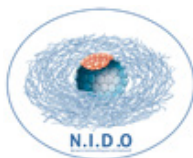
**Duchenne  
Parent  
Project**  
a p s

**A cura di:**  
*Ufficio Scientifico  
Centro Ascolto Duchenne  
Ufficio Comunicazione  
Parent Project aps*

**PNRR**  
**MISSIONE 6 - SALUTE**



**Finanziato  
dall'Unione europea**  
NextGenerationEU



**Progetto InformaRARE.**  
**Iniziativa finanziata  
dal Forum Toscano**  
**Associazioni Malattie Rare**

**Si ringraziano per la collaborazione:**  
*Daniela Zuccarello - Medico genetista  
Andrea Gallinelli - Ginecologo della Riproduzione  
Marina Forte - Psicologa-Psicoterapeuta*