



**INFORMATIVA E DICHIARAZIONE DI CONSENSO
INFORMATO PER EFFETTUAZIONE DI TEST
PREIMPIANTO PER LA RICERCA DI ANOMALIE
STRUTTURALI CROMOSOMICHE (PGT-SR) O
MALATTIE GENETICHE (PGT M)**

**MD PS PMA 1-74
Rev. 12
09.02.2021
pagina 1 di 5**

S.I.S.Me.R.

Ai sensi di:

“legge 40/2004: norme in materia di procreazione medicalmente assistita” pubblicata su G.U.R.I. n. 45 del 24 febbraio 2004,

“decreto 11 aprile 2008 n. 336: Regolamento recante norme in materia di procreazione medicalmente assistita” pubblicato su G.U.R.I. n. 101 del 30 aprile 2008,

“Sentenza della Corte Costituzionale n. 151 1 aprile - 8 maggio 2009” pubblicata su G.U.R.I. Prima Serie Speciale n. 19 del 13 maggio 2009 e Sentenza TAR Lazio 398/2008.

“ Sentenza della Corte Costituzionale n. 96 14 maggio – 5 giugno 2015” pubblicata su G.U.R.I. Prima Serie Speciale n. 23 del 10 giugno 2015.

Noi sottoscritti (partner femminile)
nata a il
e (partner maschile)
nato a il

Premesso che abbiamo già accettato di essere sottoposti ad un ciclo di concepimento assistito denominato: “FECONDAZIONE IN VITRO E TRASFERIMENTO IN UTERO DEGLI EMBRIONI” come da consenso pure sottoscritto (MD PS PMA 1-30 Dichiarazione di consenso informato per: fecondazione in vitro e trasferimento in utero degli embrioni).

Premesso che abbiamo eseguito una consulenza con un medico genetista, durante il quale ci è stato chiaramente spiegato quali sono le ripercussioni sulla salute della prole connesse alla malattia genetica e le possibilità diagnostiche connesse alla patologia.

Premesso che il ricorso ai test preimpianto (da ora in poi PGT) legittima il medico ad inseminare tutti gli ovociti ottenuti (purché risultati idonei ad essere inseminati) come da piano terapeutico con Voi concordato.

Premesso che ai sensi dell’art 14 comma 5 della Legge 40/04 abbiamo richiesto di avere informazioni sullo stato di salute degli zigoti e degli embrioni formati nel trattamento di PMA.

CHIEDIAMO di essere sottoposti ad un ciclo di concepimento assistito denominato: Fecondazione In Vitro E Trasferimento In Utero Degli Embrioni Con Tecnica Di Test Preimpianto su (**cancellare l’ipotesi scartata**):

- GLOBULI POLARI (Come specificato nel Glossario)
- BLASTOMERI (Come specificato nel Glossario)
- CELLULE DEL TROFECTODERMA (Come specificato nel Glossario)
- FLUIDO DEL BLASTOCELE (Come specificato nel Glossario)

e dichiariamo di avere preliminarmente effettuato un colloquio con il dott..... della Struttura sopra indicata, nel corso del quale siamo stati informati, in modo chiaro ed esaustivo che nel Nostro caso, l’effettuazione della diagnosi preimpianto per la ricerca di anomalie strutturali cromosomiche o di malattie genetiche è indicata in quanto atti medici allegati alla cartella clinica hanno accertato che l’utilizzo del nostro materiale genetico comporta il rischio di formazione di embrioni con gravi anomalie cromosomiche o genetiche con conseguente grave rischio per la salute psicofisica della paziente. In tale occasione, ci è stato inoltre consegnato un fascicolo informativo (MD PS PMA 1-3, fascicolo n. 6) dove sono chiaramente illustrate le varie procedure, le problematiche ed i risultati del centro.

Qualora sia necessario completare i risultati dell’analisi **ACCETTIAMO** che la stessa sia effettuata anche su altre componenti dello stesso embrione.

Siamo stati altresì informati sui seguenti punti:



**INFORMATIVA E DICHIARAZIONE DI CONSENSO
INFORMATO PER EFFETTUAZIONE DI TEST
PREIMPIANTO PER LA RICERCA DI ANOMALIE
STRUTTURALI CROMOSOMICHE (PGT-SR) O
MALATTIE GENETICHE (PGT M)**

**MD PS PMA 1-74
Rev. 12
09.02.2021
pagina 2 di 5**

S.I.S.Me.R.

1. Tempistica

La biopsia delle cellule su cui si esegue la PGT può essere effettuata prima o dopo l'inseminazione degli ovociti. Più precisamente:

- la biopsia del primo globulo polare viene effettuata subito dopo il prelievo chirurgico dell'ovocita;
- la biopsia del secondo globulo polare viene effettuata poche ore dopo l'inseminazione. In alcuni casi, i globuli polari possono essere asportati insieme, quindi dagli ovociti fecondati circa 16-18 ore dopo la inseminazione.
- la biopsia dell'embrione viene effettuata quando l'embrione risulta formato da 6-8 cellule (3^a giornata dall'inseminazione) dando così la possibilità di ottenere nelle successive 24-72 ore una risposta e al contempo trasferire gli eventuali embrioni risultati idonei.
- la biopsia delle cellule del trofotoderma viene effettuata allo stadio di blastocisti (5^a-6^a giornata dall'inseminazione).
- la biopsia del fluido prelevata dalla cavità del blastocele viene effettuata allo stadio di blastocisti espansa (5^a-6^a giornata dall'inseminazione).

L'inseminazione degli ovociti viene sempre eseguita con tecnica ICSI, sia per potere valutare la maturità degli ovociti al momento del prelievo sia per ridurre il rischio di contaminazione da DNA esterno (cellule del cumulo e spermatozoi).

Per motivi tecnici legati al test specifico e/o per ottimizzare la procedura, la crioconservazione temporanea di tutti gli ovociti (prima o dopo l'asportazione dei globuli polari) o di tutti gli embrioni o blastocisti può essere programmata fin dall'inizio del trattamento. In tal caso, l'eventuale trasferimento di embrioni risultati idonei alla PGT, verrà effettuato in un ciclo supportato con la convenzionale terapia di preparazione dell'endometrio secondo il monitoraggio predisposto.

Siamo a conoscenza che il test molecolare potrà essere effettuato in collaborazione con il laboratorio di genetica:

RGI Reproductive Genetics Innovation Chicago IL USA

GENOMA Molecular Genetics Laboratories Roma

Altro _____

2. Finalità

La PGT sui globuli polari, sui blastomeri e sulle cellule del trofotoderma ha lo scopo di valutare e informare, come da Noi richiesto ai sensi dell'art. 14 comma 5 della Legge 40/04, dello stato di salute degli ovociti e degli embrioni generati in vitro.

Siamo a conoscenza del fatto che, allo stato attuale, in caso di malattie genetiche, la tecnica è mirata all'analisi della patologia di cui la coppia è portatrice e pertanto ciò non esclude che l'embrione possa essere portatore di altre anomalie (numeriche, strutturali o genetiche) diverse da quelle ricercate.

In caso di traslocazioni, come peraltro di tutte le anomalie strutturali, la tecnica è mirata all'analisi della presenza di traslocazioni sbilanciate. Non consente di distinguere tra embrioni portatori e non portatori della stessa traslocazione bilanciata presente nel genitore. Tali embrioni vengono quindi definiti "normali/portatori"

Il test preimpianto da noi richiesto potrà essere associato, se necessario, allo studio dei cromosomi con l'utilizzo della tecnica di array-CGH, NGS o FISH.

A questo proposito, la nostra libera scelta è **(cancellare l'ipotesi scartata) di acconsentire // non acconsentire**

firma ♀ firma ♂

E' possibile che parte del materiale residuo in seguito all'applicazione delle tecniche di diagnosi sia utilizzato per eventuali studi di verifica dei risultati e per analisi supplementari di DNA mitocondriale o genomico.



**INFORMATIVA E DICHIARAZIONE DI CONSENSO
INFORMATO PER EFFETTUAZIONE DI TEST
PREIMPIANTO PER LA RICERCA DI ANOMALIE
STRUTTURALI CROMOSOMICHE (PGT-SR) O
MALATTIE GENETICHE (PGT M)**

**MD PS PMA 1-74
Rev. 12
09.02.2021
pagina 3 di 5**

S.I.S.Me.R.

A questo proposito, la nostra libera scelta è (**cancellare l'ipotesi scartata**) di **acconsentire // non acconsentire**

firma ♀ firma ♂

3. Risultati

In particolare, ai sensi dell'art. 6 della Legge 40/04, siamo informati che presso la presente struttura, su un numero di oltre 350 cicli di PMA con PGT per anomalie strutturali o malattie genetiche, la percentuale di gravidanze cliniche sui trasferimenti eseguiti è stata del 35%. I dati completi sono riportati nel fascicolo informativo (MD PS PMA 1-3, fascicolo n. 6). Sin dalla fondazione del consorzio europeo della diagnosi preimpianto (ESHRE PGD Consortium), i dati del centro S.I.S.Me.R afferiscono alla casistica europea. Questa casistica, al dicembre 2012, riporta oltre 23000 cicli PGT ed una percentuale di gravidanze cliniche del 30% sui trasferimenti eseguiti.

4. Rischi e problematiche connesse alla tecnica

L'effettuazione di diagnosi preimpianto non comporta ulteriori rischi alla salute fisica della paziente rispetto a quelli evidenziati nel consenso al trattamento di PMA. Recenti studi condotti hanno accertato che il prelievo di cellule dall'embrione non condiziona lo sviluppo dell'embrione stesso.

E' possibile che si verifichino falsi negativi con conseguente trasferimento di embrioni patologici ovvero falsi positivi con la conseguenza che non venga trasferito un embrione sano essendo stato valutato come patologico. A questo proposito, i dati pubblicati dal PGD Consortium riportano che nello 0.5% delle gravidanze insorte, la diagnosi prenatale o postnatale ha messo in evidenza la presenza di malattia (falsi negativi). Presso S.I.S.Me.R., su 112 gravidanze cliniche, 1 è risultata patologica (0.9%). Questo margine di inefficacia diagnostica è comunque nettamente inferiore al rischio di trasmissione della patologia al concepito in caso di concepimento naturale, rischio che per le malattie genetiche varia, a seconda dei casi, dal 25% al 50%. Nelle traslocazioni, il limite superiore può andare ben oltre il 50%.

In riferimento ai falsi negativi, è possibile che durante l'analisi per malattie genetiche si verifichi il fenomeno di ADO (Allele Drop Out), cioè la mancata amplificazione di un allele che può fare diagnosticare un embrione malato come portatore sano e quindi trasferibile. La incidenza del fenomeno ADO è stimata intorno al 10%; tuttavia esistono strategie specifiche, applicate anche presso il nostro centro, che consentono di ridurre il rischio di diagnosi di falsi negativi al 5%.

Una serie di malattie ereditarie (come la *malattia di Huntington*, la *disabilità intellettiva da mutazioni del gene FRAXA*, la *distrofia miotonica* e le *numerose atassie spino cerebellari*, SCA) che colpiscono il sistema nervoso centrale, sono causate da espansioni di piccole ripetizioni nucleotidiche, di solito di tre nucleotidi, che se superano una certa soglia numerica di ripetizioni possono assumere un significato clinico.

In un certo numero di persone il numero di ripetizioni si avvicina alla soglia critica pur in assenza di quadro clinico. In questo caso, nella formazione dei gameti, il numero di ripetizioni può aumentare oltre la soglia critica, provocando (o aggravando) il quadro clinico della malattia nella progenie: questo fenomeno è detto anticipazione. Il rischio di espansione può essere differente a seconda del sesso del genitore (ad esempio nella malattia di Huntington l'espansione avviene quasi esclusivamente nei gameti maschili). Inoltre, in rari casi, persone clinicamente normali con espansioni di triplette di numerosità intermedia o borderline (premutate), trasmettono l'allele critico non amplificato alla progenie che potrà presentare un quadro clinico lieve della malattia.

(Poulson H Repeat expansion diseases Handb. Clin. Neuro.1 2018;147:105-123

Migliore S et al Genetic counseling in Huntington disease: potential new challenges on horizon Front. Neurol. 2019;10:453)



S.I.S.Me.R.

**INFORMATIVA E DICHIARAZIONE DI CONSENSO
INFORMATO PER EFFETTUAZIONE DI TEST
PREIMPIANTO PER LA RICERCA DI ANOMALIE
STRUTTURALI CROMOSOMICHE (PGT-SR) O
MALATTIE GENETICHE (PGT M)**

**MD PS PMA 1-74
Rev. 12
09.02.2021
pagina 4 di 5**

Per motivi legati alla tecnica stessa ed al materiale genetico analizzato, il test può non dare esito o non essere sufficientemente informativo sulla presenza o meno della malattia ricercata. Tale evenienza, calcolata per singola cellula, è più frequente sui globuli polari e più rara sui blastomeri o sulle cellule del trofodermis. Per questa ragione, allo scopo di massimizzare l'affidabilità della diagnosi, può essere necessario ricorrere all'analisi combinata su cellule dello zigote e dell'embrione o della blastocisti.

Siamo stati altresì informati che, in caso di scarsa risposta alla stimolazione e/o di prelievo di un basso numero di ovociti, esiste la c.d. possibilità di "accumulo", cioè di crioconservare gli ovociti / zigoti / embrioni / blastocisti e di eseguire un successivo ciclo di stimolazione per effettuare la PGT su un maggiore numero di zigoti / embrioni / blastocisti, aumentando quindi le possibilità di trasferire embrioni idonei.

Visto quanto sopra riportato in merito alla non assoluta efficacia della tecnica, in caso di trasferimento di embrioni che esiti in gravidanza, si raccomanda l'effettuazione di diagnosi prenatale (villocentesi o amniocentesi) da eseguirsi alle scadenze indicate dai protocolli specifici.

In caso di mancata effettuazione della diagnosi prenatale ovvero di scelta di non effettuare comunque la diagnosi prenatale, nessun addebito potrà essere mosso al presente centro per l'inefficacia della tecnica applicata.

5. Rischi specifici per il nascituro.

Oltre ai rischi indicati nell'atto di consenso al trattamento di PMA, qualora si verifichi un caso di falso negativo il concepito, se affetto da patologia genetica compatibile con la vita, nasce con tale patologia, mentre se affetto da patologia non compatibile con la vita è destinato ad essere abortito naturalmente.

6. Questioni bioetiche connesse alla PGT.

Oltre alle questioni di natura bioetica di un trattamento di PMA, il ricorso alla PGT comporta un'ulteriore serie di questioni bioetiche connesse sia al potenziale rischio di danneggiare lo zigote, l'embrione o la blastocisti, sia al rischio di falsi positivi con conseguente mancato trasferimento di embrioni sani.

Per l'approfondimento di tali questioni bioetiche il centro di PMA, conformemente a quanto prevede la Legge 40/04 mette a disposizione della coppia consulenze psicologiche e bioetiche.

A questo proposito, nonostante un'eventuale nostra richiesta, il medico, ai sensi dell'art. 6 comma 4 della Legge 40/04, può rifiutare il trasferimento di embrioni qualora sussistano motivi medico sanitari, dandone esauritiva motivazione alla coppia.

Nell'ipotesi in cui la PGT metta in evidenza la presenza di zigoti, embrioni o blastocisti patologici, ma vitali secondo i parametri convenzionali della PMA, siamo a conoscenza del fatto che essi non saranno distrutti in quanto la distruzione è espressamente vietata dall'art. 14, comma 1, Legge 40/04, e che saranno oggetto di crioconservazione.



S.I.S.Me.R.

**INFORMATIVA E DICHIARAZIONE DI CONSENSO
INFORMATO PER EFFETTUAZIONE DI TEST
PREIMPIANTO PER LA RICERCA DI ANOMALIE
STRUTTURALI CROMOSOMICHE (PGT-SR) O
MALATTIE GENETICHE (PGT M)**

**MD PS PMA 1-74
Rev. 12
09.02.2021
pagina 5 di 5**

7. Costi economici dell'intera procedura.

Dichiariamo di essere stati chiaramente informati sui costi del trattamento diagnostico di PGT sugli zigoti, embrioni e blastocisti.

Pertanto,

premesso che ai sensi dell'art 14, comma 5, Legge 40/04, vogliamo avvalerci del diritto di conoscere lo stato di salute di (cancellare l'ipotesi scartata):

ZIGOTI - EMBRIONI - BLASTOCISTI

fermo quanto prospettato in atto di consenso al trattamento di PMA, nel rispetto del comma 1 dell'articolo 6 (consenso informato) della Legge 40/2004, siamo stati informati in maniera dettagliata dal dott., davanti a cui firmiamo il presente consenso, sui metodi, sui problemi bioetici e sui possibili effetti collaterali sanitari e psicologici conseguenti all'applicazione della tecnica di PMA con PGT, sulle probabilità di successo e sui rischi dalla stessa derivanti, nonché sulle relative conseguenze giuridiche per la donna, per l'uomo e per il nascituro.

DICHIARIAMO di essere stati chiaramente informati di non avere rapporti sessuali durante il trattamento PMA/PGT.

La sottoscritta

COGNOME _____ NOME _____

Documento No. _____ Rilasciato da _____ il _____

Data _____ Firma _____

Il sottoscritto

COGNOME _____ NOME _____

Documento No. _____ Rilasciato da _____ il _____

Data _____ Firma _____

Il medico

COGNOME _____ NOME _____

Data _____ Firma _____