

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
Page 1 of 24			

Carta dei Servizi

Redazione

DL


Dr. Antonio Capalbo



Controllo

RGQ

Dr.ssa Cristina Patassini



 <small>PIIONEERS IN REPRODUCTIVE GENETICS</small>	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
Page 2 of 24			

INDICE DELLE SEZIONI DELLA CARTA DEI SERVIZI

Presentazione

Sezione Prima

1. POLITICA DELLA QUALITÀ
2. PRESENTAZIONE DEL CENTRO
3. COME RAGGIUNGERCI
4. COME CONTATTARCI
5. PRINCIPI FONDAMENTALI

Sezione Seconda

1. RESPONSABILITÀ DEL PERSONALE
2. ACCESSO AI SERVIZI
3. LA STRUTTURA SANITARIA
4. SERVIZI OFFERTI

Sezione Terza

1. STANDARD DI QUALITÀ
2. STRUMENTI DI VERIFICA PER IL RISPETTO DEGLI STANDARD
3. IMPEGNI E PROGRAMMI PER LA QUALITÀ

Sezione Quarta

1. MECCANISMI DI TUTELA E VERIFICA
2. INDAGINE SULLA SODDISFAZIONE DEI CLIENTI

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 3 of 24	

Gentile Paziente/Clinica,

Le presentiamo la Carta dei Servizi del laboratorio Igenomix talia, con lo scopo di rappresentare trasparenza e qualità in favore del Vostro diritto alla salute. Infatti la Carta dei Servizi Vi porta a conoscenza del nostro laboratorio e dei "percorsi" di qualità che seguiamo per assicurare il migliore livello dei servizi offerti.

Non è quindi un semplice libretto informativo, ma uno strumento attraverso il quale si vuole instaurare un colloquio costruttivo e sempre rivolto al miglioramento di quanto è ancora perfettibile.

È stata elaborata con l'apporto del personale sanitario, ponendo grande attenzione ai suggerimenti dei nostri pazienti.

La nostra Carta dei Servizi vuole in qualche modo far trasparire i principi ispiratori della gestione del laboratorio: umanità ed efficienza.

L'introduzione dei nuovi modelli organizzativi rappresenta il risultato di un processo di revisione effettuata con l'ausilio di un Sistema di Gestione per la Qualità conforme ai requisiti degli Standard UNI EN ISO 9001, che ha promosso l'adozione di nuove modalità d'intervento ed i criteri di revisione di tutte le attività che vengono svolte nella Struttura al fine di renderle sempre più aderenti ai bisogni ed alle aspettative dei Pazienti.

Vi preghiamo ed invitiamo, al fine di mantenere sempre vivi i nostri principi/obiettivi, di compilare il questionario allegato per esprimerci le Vostre opinioni ed i Vostri suggerimenti.

Quanto è stato fatto è dovuto non solo alla volontà di operare in una prospettiva di qualità e di miglioramento continuo, ma anche di perseguire con maggiore impegno i valori deontologici ed etici che caratterizzano da sempre l'attività del Centro.

I nostri migliori auguri

**La Direzione del Laboratorio
Dr. Antonio Capalbo**

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 4 of 24	

Sezione Prima

1 – Politica della Qualità

La politica per la qualità viene riportata in allegato al presente documento per comunicare alla ns. Utenza quali sono gli obiettivi ed i principi ispiratori della ns. struttura.

2 – Presentazione del Centro

Ragione sociale: Laboratorio Igenomix Italia S.r.l.
 Indirizzo: Via Fermi, 1 36063 Marostica (VI)
 Telefono: 0424-472449
 Cod. Fisc. E P. IVA: 03793960240

Mail: supportitalia@Igenomix.com

Il Laboratorio *Igenomix talia* ha sede legale ed amministrativa presso il centro Salus, via Fermi, 1 Marostica-36063.

Il Laboratorio *Igenomix talia* svolge attività diagnostica: analisi genetiche molecolari e cliniche in ambito biomedico e consulenza in campo medico genetico.

Il Laboratorio *Igenomix talia* ha fatto dell'accuratezza dei risultati, dell'adozione delle metodiche e della strumentazione più innovativa ed efficiente, della formazione continua del personale la propria *mission*. La struttura organizzativa di *Igenomix talia* prevede il ricevimento pazienti, l'accettazione campioni esterni, prelievo di materiale biologico in sede, l'analisi di laboratorio, la consulenza genetica pre e post-test. Lo staff di *Igenomix talia* è composto da specialisti, medici e biologi, di provata professionalità nell'ambito della biologia molecolare e della genetica umana, specificamente formati per l'esecuzione delle prestazioni offerte.

Il laboratorio *Igenomix talia* svolge le proprie attività nell'intero territorio nazionale e sta acquisendo riferibilità per il supporto alle indagini genetiche nel campo della PMA.

PRESENTAZIONE DEI SERVIZI OFFERTI

Il Laboratorio *Igenomix talia* è autorizzato alle attività di laboratorio di analisi chimico cliniche, molecolari e genetiche dal Comune di Marostica.

Il laboratorio *Igenomix talia* eroga le seguenti prestazioni:

1. Test Genetico pre-impianto per malattie monogeniche (set up e PGT-M),
2. Test Genetico pre-impianto per aneuploidie e riarrangiamenti strutturali embrionali (PGT-A e PGT-SR),
3. Karyomapping per patologie monogeniche ed aneuploidie cromosomiche,
4. Analisi di ricettività endometriale (ERA)
5. Diagnosi molecolare di trombofilia ereditaria,
6. Diagnosi molecolare di fibrosi cistica (eseguita presso laboratorio esterno),
7. Diagnosi molecolare di microdelezioni del cromosoma Y (eseguita presso laboratorio esterno),
8. Test prenatale non invasivo (NACE/NACE esteso 24 cromosomi, eseguito presso sede centrale in Spagna – Igenomix S.L.),
9. Carrier Screening Test (ReproGene, CGT).

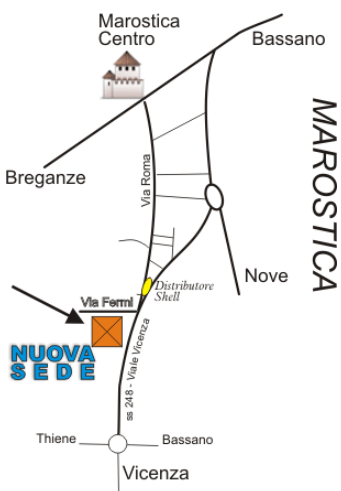
Le attività sono svolte in accordo a procedure operative standard e le singole sedute analitiche sono sottoposte a controlli di qualità interni. Il laboratorio ha inoltre intrapreso un percorso di esecuzione di controlli interlaboratorio.

Il laboratorio *Igenomix talia* è in grado di eseguire le proprie prestazioni sia su campioni prelevati direttamente in sede che su quelli ricevuti da altri centri/laboratori con i quali sono intrattenuti rapporti di lab service.

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 5 of 24	

3 – Come Raggiungerci

Il laboratorio *Igenomix talia* è presso il Centro Salus situato in Via Fermi,1 Marostica ed è facilmente raggiungibile mediante la SS 248 Viale Vicenza.



4 – Come Contattarci

I pazienti possono contattarci per informazioni di carattere generale o effettuare prenotazioni:

Telefono: 0424.472449

E-mail: supportitalia@igenomix.com

Per le richieste di laboratorio:

Telefono: 0424.472449

E-mail: laboratorioitalia@igenomix.com

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 6 of 24	

5 – Principi Fondamentali

Nell'espletamento delle varie attività, il laboratorio si è sempre impegnato al rispetto del cittadino come soggetto del diritto inalienabile alla salute ed ha considerato ogni persona che si rivolge alla Struttura nella duplice veste di:

paziente, in quanto portatore di un bisogno diagnostico/terapeutico.

Utente, in quanto ha riposto la sua fiducia nella Struttura.

Per perseguire tali obiettivi, il Centro ha come punti di riferimento i seguenti principi:

- salvaguardare i principi di **uguaglianza** e di **imparzialità** verso tutti i pazienti del Centro;
- assicurare **trasparenza** e **semplicità** dei percorsi amministrativi;
- raggiungere **efficienza** organizzativa attraverso l'attenta rilevazione dei suggerimenti dei pazienti;
- mantenere **efficacia** tecnica seguendo costantemente l'evoluzione delle scienze;
- attivare una **formazione continua** ed una partecipazione di tutto il personale paramedico e medico, operante presso la Struttura per crescere insieme e migliorare ogni giorno le nostre offerte di servizi e prestazioni.

Il Paziente ha diritto, inoltre, a presentare reclami e istanze riguardo a servizi erogati non in conformità ai principi enunciati; può produrre documenti, formulare suggerimenti per il miglioramento del servizio ed ha a disposizione come strumento per esprimere la propria opinione e valutazione sui servizi erogati "**la scheda di valutazione del grado di soddisfazione cliente**", periodicamente analizzata.

Efficienza ed Efficacia, nell'espletamento delle prestazioni e nel raggiungimento degli obiettivi attraverso la messa in atto di metodologie di lavoro scientificamente valide ed aggiornate e l'applicazione di una buona pratica quotidiana in collaborazione sia con l'assistito che con la famiglia.

In particolare, l'Efficienza della struttura e l'Efficacia delle prestazioni offerte sono garantiti dall'applicazione di:

- piani di miglioramento della qualità del servizio
- iniziative terapeutiche necessarie a raggiungere l'esito desiderato con l'applicazione della buona pratica professionale quotidiana e la collaborazione sia del Paziente nell'osservare le prescrizioni assegnategli, sia della famiglia nell'integrare le raccomandazioni di assistenza post terapeutica.

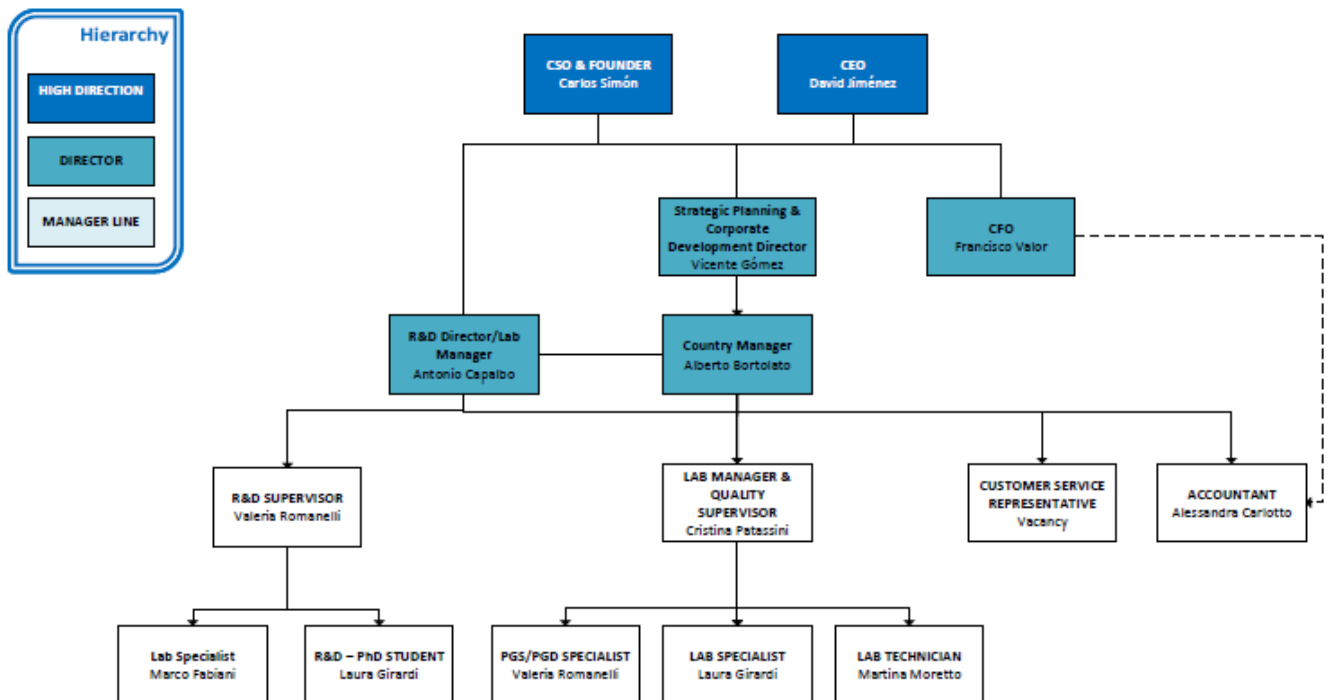
	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 7 of 24	

Sezione Seconda

1 – Responsabilità del personale

La struttura organizzativa è schematizzata nella seguente tabella ove sono indicate le principali responsabilità del personale.

FUNZIONE	RESPONSABILE
Strategic Planning and Corporate Development Director	Dr. Vicente Gomez
Country Manager	Dr. Alberto Bortolato
Direzione del laboratorio	Dr. Antonio Capalbo
Responsabile Gestione Qualità	Dr.ssa Cristina Patassini
Lab Manager/Coordinatore settore genetica	Dr.ssa Cristina Patassini
PGS/PGD Specialist/R&D Supervisor	Dr.ssa Valeria Romanelli
Referente laboratorio Genetica	Dr.ssa Laura Girardi
Tecnico di laboratorio	Dr.ssa Martina Moretto
Biologo PHD	Dr. Marco Fabiani
Amministrazione	Alessandra Carlotto



	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
Page 8 of 24			

2 – Accesso ai servizi

Giorni	Orario di apertura del Laboratorio	Orario prelievi
Lunedì—Venerdì	8:30 ÷ 18:00	7:00 ÷ 9:30
Sabato		7:00 ÷ 9:30

Prenotazione

L'accesso ai servizi avviene attraverso la prenotazione della prestazione di persona o telefonicamente o tramite e-mail con un operatore dello sportello Accettazione o del Customer Support.

La prestazione può essere prenotata:

- dal paziente
- dal medico di riferimento
- dalla struttura sanitaria afferente

3 – Informazioni sulla Struttura Sanitaria

Il laboratorio *Igenomix talia*, vista la complessità delle indagini diagnostiche effettuate, assicura l'esecuzione delle attività in ambienti di lavoro dotati delle seguenti caratteristiche:

Requisiti impiantistici

Il laboratorio è dotato di condizionamento ambientale che assicura le seguenti caratteristiche idrotermiche:

- temperatura interna invernale ed estiva compresa tra 20-24° C.
- umidità relativa estiva e invernale 40-60%
- ricambi aria/ora (aria esterna senza ricircolo) 20v/h
- filtraggio aria 99.97%
- Impianto allarmi di segnalazione temperatura frigoriferi

Sicurezza

La struttura è stata progettata secondo criteri di massima sicurezza per l'utenza: ricambi dell'aria, climatizzazione ad aria primaria con idonee condizioni di temperatura ed umidità, impianto elettrico con nodi equipotenziali, gruppo di continuità, gruppo elettrogeno, attrezzature tecnologicamente avanzate.

I test genetici sono effettuati in modo conforme a standard di qualità elevati. Ulteriori informazioni sui diversi test offerti sono disponibili per gli utenti sul sito <http://www.igenomix.it/> e possono anche essere richieste via email a: supportitalia@igenomix.com o laboratorioitalia@igenomix.com. Si possono, inoltre, richiedere chiarimenti sui report ricevuti chiamando il laboratorio.

Il laboratorio Igenomix Italia si impegna a fornire un servizio di massima qualità in ogni momento per garantire la sicurezza del paziente e la soddisfazione del cliente. Eventuali commenti, suggerimenti o reclami relativi al servizio devono essere inviati a supportitalia@igenomix.com o laboratorioitalia@igenomix.com, dopodiché saranno trasmessi ai membri del personale interessati. Il laboratorio opera nel pieno rispetto della legge sulla privacy, garantendo ai suoi pazienti la massima tutela nel trattamento dei dati personali e sensibili.

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 9 of 24	

4 – Servizi Offerti

Il laboratorio *Igenomix talia* eroga le seguenti prestazioni:

1. Test Genetico pre-impianto per malattie monogeniche (set up e PGT-M),
2. Test Genetico pre-impianto per aneuploidie e riarrangiamenti strutturali embrionali (PGT-A e PGT-SR),
3. Karyomapping per patologie monogeniche ed aneuploidie cromosomiche,
4. Analisi di ricettività endometriale (ERA)
5. Diagnosi molecolare di trombofilia ereditaria,
6. Diagnosi molecolare di fibrosi cistica (eseguita presso laboratorio esterno),
7. Diagnosi molecolare di microdelezioni del cromosoma Y (eseguita presso laboratorio esterno),
8. Test prenatale non invasivo (NACE/NACE esteso 24 cromosomi, eseguito presso sede centrale in Spagna – Igenomix S.L.),
9. Carrier Screening Test (ReproGene, CGT).

Alcuni test diagnostici possono essere effettuati presso laboratori terzi autorizzati e da noi qualificati sulla base delle loro capacità tecnico organizzative e sottoposti a costante controllo mediante la valutazione dei risultati dei loro CQI e VEQ.

Test genetici preimpianto per malattie monogeniche (PGT-M)

Descrizione:

Il PGT-M può essere eseguito sugli embrioni durante il trattamento di fecondazione in vitro (IVF) per testare le malattie dei singoli geni. PGT-M, che richiede solo un piccolo numero di cellule, identifica quali embrioni non sono a maggior rischio di sviluppare la malattia. L'obiettivo di PGT-M è aiutare le coppie ad avere un figlio sano per la patologia indagata ed evitare la difficile scelta di dover interrompere una gravidanza se si ottiene un risultato "positivo" attraverso la diagnosi prenatale. PGT-M viene eseguito utilizzando la tecnica di SNP Genotyping in real time PCR o di SNP-array mediante Karyomapping.

Prerequisiti per accettare un caso PGT-M:

Le malattie genetiche per cui può essere offerta PGT-M sono numerose e i vari metodi utilizzati per la diagnosi riflettono l'eterogeneità delle mutazioni causative. Prima di eseguire la PGT-M si deve eseguire un test preliminare chiamato pre PGT-M (o set up). Il test pre PGT-M permette di verificare che sia possibile rilevare le mutazioni specifiche presenti nella coppia richiedente e/o definire l'aplotipo a rischio associato alla mutazione. Per fare ciò, sono necessari campioni di altri familiari affetti o portatori o sani, di cui deve essere disponibile il referto genetico con chiaramente identificato il gene causativo della malattia.

In alcuni casi sarà necessaria una discussione del caso con il personale del laboratorio.

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 10 of 24	

La casistica di PGT-M si può classificare in base al tipo di ereditarietà, come indicato nella seguente tabella:

PATOLOGIA	PAZIENTE	PARTNER	SNP DA SCEGLIERE
AUTOSOMICA DOMINANTE	AFFETTA	SANO	1 SNP INFORMATIVO PER LEI SOPRA LA MUTAZIONE 1 SNP INFORMATIVO PER LEI SOTTO LA MUTAZIONE
AUTOSOMICA DOMINANTE	SANA	AFFETTO	1 SNP INFORMATIVO PER LUI SOPRA LA MUTAZIONE 1 SNP INFORMATIVO PER LUI SOTTO LA MUTAZIONE
AUTOSOMICA RECESSIVA	PORTATORE	PORTATORE	1 SNP INFORMATIVO PER LEI SOPRA LA MUTAZIONE 1 SNP INFORMATIVO PER LEI SOTTO LA MUTAZIONE 1 SNP INFORMATIVO PER LUI SOPRA LA MUTAZIONE 1 SNP INFORMATIVO PER LUI SOTTO LA MUTAZIONE
X-LINKED	PORTATRICE	-	2 SNP INFORMATIVI PER LEI SOPRA LA MUTAZIONE 2 SNP INFORMATIVI PER LEI SOTTO LA MUTAZIONE

Requisiti del campione:

Per la fase di pre PGT-M, sono necessari i prelievi di sangue periferico (in provette EDTA) della coppia e i tamponi buccali di altri familiari rilevanti per l'analisi. Sulla base dell'esito del test pre PGT_M, il laboratorio informerà la clinica IVF via email se il Karyomapping o lo SNP-genotyping è adatto per la diagnosi embrionale o meno. I pazienti possono quindi iniziare il ciclo di PMA per poter effettuare PGT-M.

Per PGT-M, sono necessarie 5-6 cellule da una biopsia di trofoectoderma dei giorni 5, 6 o 7 dello sviluppo embrionale. La soluzione utilizzata per lavare e fare il tubing delle cellule bioptiche è fornita dal laboratorio. Le cellule sottoposte a biopsia devono essere raccolte in provette da microcentrifuga sterili da 0,2 ml fornite dal laboratorio. Il tappo di queste provette deve essere etichettato con le iniziali della paziente femminile seguite dal numero dell'embrione e il lato con il "Numero paziente univoco/ID della coppia" seguito dal numero dell'embrione. Tutte le provette da 0,2 ml devono essere collocate in un "rack porta provettine" (fornito dal laboratorio) con il coperchio etichettato con il nome, la data di nascita e il numero ID univoco della paziente. Il "rack porta provettine" a sua volta viene inserito in un sacchetto di plastica sterile all'interno di un dispositivo di raffreddamento con "siberini" fornito anch'esso dal laboratorio. Ulteriori informazioni su come preparare i campioni si trovano nella "IdI 3.7.11 - Protocollo di loading per pgt" che viene fornita al laboratorio cliente durante il percorso di training. Il "Foglio di biopsia dell'embrione" e il "Modulo di richiesta del test" (che possono essere scaricati dal sito web o richiesti via e-mail) devono essere compilati e riposti all'interno del pacco insieme ai campioni.

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 11 of 24	

Validazione dell'utente:

Quando si acquisisce una nuova clinica (fare riferimento al paragrafo 5), viene eseguito un training agli embriologi sui processi di biopsia, lavaggio, tubing e lisi cellulare. Successivamente si procede con un test di "convalida" per ogni embriologo coinvolto nella biopsia dell'embrione per PGT-M. Le istruzioni sul training e sul processo di validazione della procedura di biopsia embrionaria vengono fornite alla Clinica (IdL 2.4.1 Programma training lab service, Mod. 2.4.1 Fabbisogno formativo service) o possono essere richieste via e-mail. Un report di esecuzione della "validazione" viene rilasciato dopo che la corsa è stata analizzata e validata dal Lab Manager e dal direttore del laboratorio. I campioni clinici prelevati da un embriologo potranno essere processati solo dopo il completamento con esito positivo della "validazione". In alcuni casi, e dopo approvazione da parte del direttore del laboratorio, la convalida dell'utente non è necessaria per ogni embriologo che esegue una biopsia. Ciò include gli embriologi che sono stati precedentemente convalidati per la biopsia da un laboratorio diagnostico accreditato ISO 15189 (o equivalente).

Trasporto al laboratorio:

Per la fase di pre PGT-M, i campioni di sangue e/o tamponi buccali devono essere inviati al laboratorio Igenomix Italia tramite corriere (TNT, UPS ...) e imballati secondo il requisito di imballaggio P650 e chiaramente etichettati campione UN3373, come indicato nella IdL 3.7.6_Istruzioni per imballo e invio campione.

Per la PGT-M, la clinica deve avvisare il laboratorio prima che un campione sia pronto e il laboratorio si offrirà di organizzare la raccolta del campione

Nota: rimuovere le "confezioni di ghiaccio" dal kit una volta ricevuto e conservarle a -20°C fino a quando non vengono inviate insieme ai campioni in laboratorio.

Tempo di consegna (TAT): le tempistiche di refertazione del test pre PGT-M dipendono dai casi clinici e variano da 20 giorni lavorativi a 40 giorni lavorativi (1-2 mesi).

Test genetico preimpianto per aneuploidie (PGT-A)

Descrizione:

PGT-A è un test genetico che può essere eseguito sugli embrioni durante il trattamento con IVF per lo screening delle anomalie cromosomiche numeriche. Gli embrioni cromosomicamente normali hanno maggiori probabilità di impiantarsi e svilupparsi fino a termine. PGT-A aiuta i medici e i pazienti sottoposti a FIV a decidere quali embrioni trasferire. Il metodo, che richiede solo un piccolo numero di cellule, è completo poiché analizza tutti i 24 cromosomi per il numero di copie cromosomiche usando Next Generation Sequencing (NGS).

Requisiti del campione:

per la PGT-A sono necessarie 5-6 cellule da una biopsia di trofoectoderma dei giorni 5, 6 o 7 dello sviluppo embrionale. La soluzione utilizzata per lavare e fare il tubing delle cellule biotiche è fornita dal laboratorio. Le cellule sottoposte a biopsia devono essere raccolte in provette da microcentrifuga sterili da 0,2 ml fornite dal laboratorio. Il tappo di queste provette deve essere etichettato con le iniziali della paziente femminile seguite dal numero dell'embrione e il lato con il "Numero paziente univoco/ID della coppia" seguito dal numero dell'embrione. Tutte le provette da 0,2 ml devono essere collocate in un "rack porta provettine" (fornito dal laboratorio) con il coperchio etichettato con il nome, la data di nascita e il numero ID univoco della paziente. Il "rack porta provettine" a sua volta viene inserito in un sacchetto di plastica sterile all'interno di un dispositivo di raffreddamento con "siberini" fornito anch'esso dal laboratorio. Ulteriori informazioni su come preparare i campioni si trovano nella "IdL 3.7.11 - Protocollo di loading per pgt" che viene fornita al laboratorio cliente durante il percorso di training. Il "Foglio di biopsia dell'embrione" e il "Modulo di richiesta del test" (che possono essere scaricati dal sito web o richiesti via e-mail) devono essere compilati e riposti all'interno del pacco insieme ai campioni.

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 12 of 24	

Validazione dell'utente:

Quando si acquisisce una nuova clinica (fare riferimento al paragrafo 5), viene eseguito un training agli embriologi sui processi di biopsia, lavaggio, tubing e lisi cellulare. Successivamente si procede con un test di "convalida" per ogni embriologo coinvolto nella biopsia dell'embrione per PGT-M. Le istruzioni sul training e sul processo di validazione della procedura di biopsia embrionaria vengono fornite alla Clinica (IdL 2.4.1 Programma training lab service, Mod. 2.4.1 Fabbisogno formativo service) o possono essere richieste via e-mail. Un report di esecuzione della "validazione" viene rilasciato dopo che la corsa è stata analizzata e validata dal Lab Manager e dal direttore del laboratorio. I campioni clinici prelevati da un embriologo potranno essere processati solo dopo il completamento con esito positivo della "validazione". In alcuni casi, e dopo approvazione da parte del direttore del laboratorio, la convalida dell'utente non è necessaria per ogni embriologo che esegue una biopsia. Ciò include gli embriologi che sono stati precedentemente convalidati per la biopsia da un laboratorio diagnostico accreditato ISO 15189 (o equivalente).

Trasporto in laboratorio:

la clinica deve avvisare il laboratorio prima che un campione sia pronto e il laboratorio si offrirà di organizzare il ritiro del campione.

Nota: rimuovere le "confezioni di ghiaccio" dal kit una volta ricevuto e conservarle a -20°C fino a quando non vengono inviate insieme ai campioni in laboratorio.

Tempi di consegna: il tempo di consegna del report (TAT) è di 10 giorni lavorativi dalla ricezione del campione.

Test genetici preimpianto per riarrangiamenti strutturali (PGT-SR)

Descrizione:

PGT-SR è un test genetico per rilevare specifici squilibri cromosomici negli embrioni derivanti da riarrangiamenti cromosomici parentali. Il test rileva anche anomalie cromosomiche numeriche non associate al riarrangiamento cromosomico dei genitori. Questo metodo utilizza NGS per analizzare tutti i 24 cromosomi e richiede più cellule di trophoctoderm da una biopsia di blastocisti. Attualmente, PGT-SR presso Igenomix Italia è stato validato per rilevare anomalie cromosomiche ≥ 6 Mb.

Requisiti del campione:

prima di offrire PGT-SR, è richiesto un "report genetico" (cariotipo) che identifichi chiaramente il riarrangiamento cromosomico da testare eventualmente da discutere di casi con il personale del laboratorio.

Per PGT-SR, sono necessarie 5-6 cellule da una biopsia di trofoectoderma dei giorni 5, 6 o 7 dello sviluppo embrionale. La soluzione utilizzata per lavare e fare il tubing delle cellule biotiche è fornita dal laboratorio. Le cellule sottoposte a biopsia devono essere raccolte in provette da microcentrifuga sterili da 0,2 ml fornite dal laboratorio. Il tappo di queste provette deve essere etichettato con le iniziali della paziente femminile seguite dal numero dell'embrione e il lato con il "Numero paziente univoco/ID della coppia" seguito dal numero dell'embrione. Tutte le provette da 0,2 ml devono essere collocate in un "rack porta provettine" (fornito dal laboratorio) con il coperchio etichettato con il nome, la data di nascita e il numero ID univoco della paziente. Il "rack porta provettine" a sua volta viene inserito in un sacchetto di plastica sterile all'interno di un dispositivo di raffreddamento con "siberini" fornito anch'esso dal laboratorio. Ulteriori informazioni su come preparare i campioni si trovano nella "Idl 3.7.11 - Protocollo di loading per pgt" che viene fornita al laboratorio cliente durante il percorso di training. Il "Foglio di biopsia dell'embrione" e il

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 13 of 24	

"Modulo di richiesta del test" (che possono essere scaricati dal sito web o richiesti via e-mail) devono essere compilati e riposti all'interno del pacco insieme ai campioni.

Validazione dell'utente:

Quando si acquisisce una nuova clinica (fare riferimento al paragrafo 5), viene eseguito un training agli embriologi sui processi di biopsia, lavaggio, tubing e lisi cellulare. Successivamente si procede con un test di "convalida" per ogni embriologo coinvolto nella biopsia dell'embrione per PGT-M. Le istruzioni sul training e sul processo di validazione della procedura di biopsia embrionaria vengono fornite alla Clinica (IdL 2.4.1 Programma training lab service, Mod. 2.4.1 Fabbisogno formativo service) o possono essere richieste via e-mail. Un report di esecuzione della "validazione" viene rilasciato dopo che la corsa è stata analizzata e validata dal Lab Manager e dal direttore del laboratorio. I campioni clinici prelevati da un embriologo potranno essere processati solo dopo il completamento con esito positivo della "validazione". In alcuni casi, e dopo approvazione da parte del direttore del laboratorio, la convalida dell'utente non è necessaria per ogni embriologo che esegue una biopsia. Ciò include gli embriologi che sono stati precedentemente convalidati per la biopsia da un laboratorio diagnostico accreditato ISO 15189 (o equivalente).

Trasporto in laboratorio:

la clinica deve avvisare il laboratorio prima che un campione sia pronto e il laboratorio si offrirà di organizzare il ritiro del campione.

Nota: rimuovere le "confezioni di ghiaccio" dal kit una volta ricevuto e conservarle a -20°C fino a quando non vengono inviate insieme ai campioni in laboratorio.

Tempi di consegna: il tempo di consegna del referto (TAT) è di 10 giorni lavorativi dalla ricezione del campione.

Trombofilia ereditaria


I fenomeni di abortività in gravidanza sono purtroppo eventi non rari. Insieme alle alterazioni ormonali, immunitarie, uterine, e cromosomiche, note come possibili cause di aborti ripetuti, esiste una nuova classe di anomalie genetiche che riguardano i fattori della coagulazione del sangue.

Le donne che soffrono di trombofilia ereditaria (eccessiva coagulazione causata da un'anomalia genetica) sono infatti la categoria più a rischio di aborto uterino a gravidanza avanzata. Nella maggior parte dei casi la morte del feto è causata da alterazioni geniche di uno o più fattori della coagulazione del sangue che determinano l'instaurarsi di una trombosi placentare, caratterizzata da un'ostruzione dei vasi sanguigni placentari.

I geni, oggi noti, di suscettibilità alla trombosi sono delle varianti geniche (mutazioni di una singola base del DNA) che presentano una tale frequenza nella popolazione da essere considerate delle varianti polimorfiche. I geni presi in considerazione sono quelli relativi al Fattore V di Leiden, al Fattore II della coagulazione (protrombina) ed il gene MTHFR (Metilentetraidrofolato reductasi).

Lo studio delle varianti geniche di questi tre geni è indicata in:

- Soggetti con precedenti episodi di tromboembolismo venoso o trombosi arteriosa
- Donne che intendono assumere contraccettivi orali
- Donne con precedenti episodi di trombosi in gravidanza
- Donne con poliabortività
- Donne con precedente figlio con DTN (difetti tubo neurale)
- Gestanti con ritardo di crescita intrauterino (IUGR), tromboflebite o trombosi placentare
- Soggetti diabetici

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 14 of 24	

Dal punto di vista della trasmissione genetica, la maggior parte dei difetti trombofilici si presenta in forma eterozigote e si trasmette con modalità autosomica dominante a penetranza incompleta. Le persone affette hanno una possibilità su due di trasmettere la predisposizione alla malattia ai figli, indipendentemente dal sesso. In gravidanza, una condizione genetica di eterozigosi o omozigosi per uno o più di questi geni è considerata predisponente all'aborto spontaneo.

FATTORE V di LEIDEN

Il fattore V attivato è un cofattore essenziale per l'attivazione della protrombina (fattore II) a trombina. Il suo effetto pro-coagulante è normalmente inibito dalla Proteina C attivata che taglia il fattore V attivato in tre parti. Un sito di taglio è localizzato nell'aminoacido arginina alla posizione 506. Una mutazione del gene che codifica per il fattore V, a livello della tripletta nucleotidica che codifica per l'arginina in 506 (nucleotide 1691), con sostituzione di una G (guanina) con una A (adenina), comporta la sostituzione dell'arginina con un altro aminoacido, la glutammina, che impedisce il taglio da parte della Proteina C attivata. Ne consegue una resistenza alla proteina C attivata (APC) nei test di laboratorio ed una maggiore attività pro-coagulante del fattore V attivato che predispone alla trombosi. Tale variante G1691A è definita variante di Leiden (località in cui fu scoperta), ed ha una frequenza genica dell' 1,4-4,2% in Europa con una frequenza di portatori eterozigoti in Italia pari al 2-3%, mentre l'omozigosità per tale mutazione ha un'incidenza di 1:5000. I soggetti eterozigoti hanno un rischio 8 volte superiore di sviluppare una trombosi venosa, mentre gli omozigoti hanno un rischio pari ad 80 volte. Tale evento trombotico è favorito in presenza di altre condizioni predisponenti quali la gravidanza, l'assunzione di contraccettivi orali (rischio aumentato di 30 volte negli eterozigoti e di alcune centinaia negli omozigoti), gli interventi chirurgici. In gravidanza una condizione genetica di eterozigosi per il Fattore Leiden è considerata predisponente all'aborto spontaneo, all'eclampsia, ai difetti placentari, alla Sindrome HELLP (emolisi, aumento enzimi epatici, piastrinopenia). Tali manifestazioni sarebbero legate a trombosi delle arterie spirali uterine con conseguente inadeguata perfusione placentare. I soggetti portatori di mutazione del Fattore V di Leiden dovrebbero pertanto sottoporsi a profilassi anticoagulativa in corso di gravidanza o in funzione di interventi chirurgici ed evitare l'assunzione di contraccettivi orali.

FATTORE II (Protrombina)

La protrombina o fattore II della coagulazione svolge un ruolo fondamentale nella cascata coagulativa in quanto la sua attivazione in trombina porta alla trasformazione del fibrinogeno in fibrina e quindi alla formazione del coagulo. E' stata descritta una variante genetica comune nella regione non trascritta al 3' del gene che è associata ad elevati livelli di protrombina funzionale nel plasma e conseguente aumentato rischio di trombosi, specie di tipo venosa. Trattasi di una sostituzione di una G (guanina) con una A (adenina) alla posizione 20210 (G20210A), una regione non trascritta del gene dalla parte del 3' che è sicuramente coinvolta nella regolazione genica post-trascrizionale, quale la stabilità dell'RNA messaggero o con una maggiore efficienza di trascrizione del messaggero stesso. La frequenza genica della variante è bassa (1,0-1,5%) con una percentuale di eterozigoti del 2-3%. L'omozigosi è rara. Per gli eterozigoti c'è un rischio aumentato di 3 volte di sviluppare una trombosi venosa, di 5 volte per l'ictus ischemico, di 5 volte per infarto miocardico in donne giovani, di 1,5 volte per gli uomini, di 7 volte nei diabetici, di 10 volte per trombosi delle vene cerebrali e di 149 volte in donne che assumono contraccettivi orali.

MTHFR (Metilentetraidrofolato reduttasi)

La metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR) è un enzima coinvolto nella trasformazione del 5-10 metilentetraidrofolato in 5 metiltetraidrofolato che serve come donatore di metili per la rimetilazione della omocisteina a metionina, tramite l'intervento della vitamina B12. Rare mutazioni (trasmesse con modalità autosomica recessiva) possono causare la deficienza grave di MTHFR con attività enzimatica inferiore al 20% e comparsa di omocisteinemia ed omocistinuria e bassi livelli plasmatici di acido folico. La sintomatologia clinica è grave con ritardo dello sviluppo psico-motorio

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 15 of 24	

e massivi fenomeni trombotici. Accanto alla deficienza grave di MTHFR è stato identificato un polimorfismo genetico comune, dovuto alla sostituzione di una C (citosina) in T (timina) al nucleotide 677 (C677T), che causa una sostituzione di una alanina in valina nella proteina finale ed una riduzione dell'attività enzimatica della MTHFR pari al 50%, e fino al 30% in condizioni di esposizione al calore (variante termolabile). Tale variante comporta livelli elevati nel sangue di omocisteina specie dopo carico orale di metionina. La frequenza genica in Europa della mutazione è del 3-3,7%, il che comporta una condizione di eterozigosi in circa il 42-46% della popolazione e di omozigosi pari al 12-13%. Recentemente, una seconda mutazione del gene MTHFR (A1298C) è stata associata ad una ridotta attività enzimatica (circa il 60% singolarmente; circa il 40% se presente in associazione alla mutazione C677T). Questa mutazione, in pazienti portatori della mutazione C677T, determina un'aumento dei livelli ematici di omocisteina. Livelli aumentati di omocisteina nel sangue sono oggi considerati fattore di rischio per malattia vascolare (trombosi arteriosa), forse attraverso un meccanismo mediato dai gruppi sulfidrilici presenti sulla parete endoteliale dei vasi. Inoltre, in condizioni di carenza alimentare di acido folico, la variante termolabile della MTHFR porta a livelli molto bassi l'acido folico nel plasma ed è pertanto considerato un fattore di rischio per i difetti del tubo neurale nelle donne in gravidanza. Condizioni di eterozigosi doppia, specie con la variante Leiden del fattore V o della variante 20210 della protrombina, possono aumentare il rischio relativo per il tromboembolismo venoso, già alto per la presenza dell'altra variante.

Descrizione tecnica dell'analisi

La diagnosi molecolare viene condotta effettuando l'analisi di mutazione dei geni del fattore V di Leiden (variante Arg 506 Gln - G->A in posizione nucleotidica 1691, codone 506), del fattore II (variante G20210A al 3' del gene) e dell' MTHFR (Metilentetraidrofoloreduttasi, variante termolabile C677T e 1298 A/C). Per la ricerca delle citate mutazioni si opera mediante una reazione enzimatica di amplificazione del DNA, conosciuta come Polymerase Chain Reaction (PCR) in real time, che consente di ottenere in tempo reale il genotipo della regione analizzata.

Analisi Fibrosi cistica

La fibrosi cistica (FC) è una grave malattia ereditaria, cronica, evolutiva; un bambino ogni 2700 nasce con questa malattia. Nei pazienti affetti da FC le secrezioni delle ghiandole esocrine, (cioè i liquidi biologici come il muco, il sudore, la saliva lo sperma, i succhi gastrici) sono molto più dense e viscosi del normale.

I problemi più gravi sono a carico dei polmoni, dove il muco estremamente denso può causare problemi respiratori e infezioni. Anche i succhi pancreatici sono più densi del normale, causando problemi digestivi. Infine, i pazienti affetti da FC sono scarsamente fertili, a causa dell'eccessiva densità del loro liquido spermatico e delle secrezioni vaginali. La malattia si manifesta per lo più entro i primi anni di vita, talora più tardivamente, e può esprimersi con maggiore o minore gravità in individui diversi. Pertanto, viene trattata con terapie che variano da soggetto a soggetto, costituite per lo più da fisioterapia, antibiotici, aerosolterapia, estratti pancreatici e vitamine. Il decorso e la prognosi della fibrosi cistica sono notevolmente migliorati negli ultimi decenni, soprattutto per i pazienti diagnosticati precocemente. Nonostante ciò, allo stato attuale la guarigione non è possibile e la durata media della vita è comunque ancora ridotta rispetto a quella della popolazione generale.

Come si trasmette la Fibrosi Cistica?

La FC è una malattia che si trasmette con modalità autosomica recessiva, determinata da alterazioni del DNA, chiamate "mutazioni", che insorgono in entrambe le copie del gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator). I geni vengono ereditati in coppie, derivando uno dal padre ed uno dalla madre. Negli individui malati entrambe le copie del gene per la FC sono alterate. Gli individui che possiedono una sola copia del gene alterato e una normale sono invece

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 16 of 24	

privi di ogni sintomo, ma sono portatori sani. Due genitori portatori sani hanno una probabilità del 25 % di avere figli affetti da FC. Dalla stessa unione i figli avranno una probabilità su due (50%) di nascere portatori sani, come i genitori.

Come si esegue l'analisi genetica per la Fibrosi Cistica?

L'unico modo per identificare i portatori sani è quello di effettuare un test sul DNA alla ricerca di mutazioni nel gene della FC. L'analisi però è complicata dal fatto che esistono numerosissime mutazioni (ad oggi oltre 900) che causano la FC; molte di esse sono rare, molte altre ancora sconosciute. Generalmente, il test genetico viene eseguito tenendo conto di 31-200 mutazioni (a seconda del tipo di analisi effettuata), scelte fra le più frequenti nell'area geografica in questione e che nel complesso permette di identificare circa 90 per cento dei portatori. Il test genetico non è in grado di identificarle tutte. In casi particolari, adeguatamente valutati dal genetista, può essere eseguito anche un test genetico che prevede l'analisi di mutazione dell'intero gene, con conseguente ricerca di tutte le mutazioni sinora scoperte. Il gene responsabile della malattia è stato identificato e localizzato sul cromosoma 7. Il gene codifica per una proteina chiamata CFTR (Cystic fibrosis transmembrane regulator). La proteina CFTR ha un ruolo importante nel regolare la quantità di cloro che viene secreto insieme ai liquidi biologici. Nei pazienti affetti da FC il gene della CFTR è alterato, in genere a causa di mutazioni puntiformi. Queste alterazioni fanno sì che la proteina non venga più prodotta, o che venga prodotta ma in una forma non funzionale. A causa del deficit della proteina, le secrezioni contengono una scarsa quantità di acqua di sali, che ne modifica drasticamente le proprietà.

Che risultati può dare l'analisi genetica per la Fibrosi Cistica?

A seguito dell'analisi genetica per Fibrosi Cistica si possono ottenere tre tipi di risultati:

- l'analisi può individuare nel DNA del paziente la presenza di una mutazione a livello di una copia del gene CFTR, mentre l'altra copia è normale. Si dice che il soggetto risulta portatore in eterozigosi di quella mutazione, e questo risultato significa che il paziente è un PORTATORE SANO.
- l'analisi può individuare nel DNA del paziente la presenza di mutazioni in entrambe le copie del gene CFTR. Si dice che il soggetto risulta eterozigote composto (due mutazioni diverse) o omozigote (due mutazioni uguali) per quella/e mutazione/i; questo risultato significa che il paziente è un AFFETTO da FC.
- l'analisi genetica non individua nel DNA del paziente la presenza di mutazioni del gene CFTR. Si dice che il soggetto risulta "NEGATIVO". Questo risultato significa che il soggetto ha una probabilità diminuita, rispetto a prima dell'analisi, di essere un portatore. Non è possibile che l'analisi escluda in assoluto la probabilità di essere un portatore, perchè non è possibile escludere la presenza di tutte le numerosissime mutazioni del gene della fibrosi cistica.

E' importante ricordare che:

- la probabilità di essere un portatore di fibrosi cistica è maggiore per un soggetto che sia parente di un malato o di un portatore. In questo caso è necessario prima identificare la mutazione del malato o del portatore presente in famiglia (mutazione "familiare") e poi ricercarla nel parente. Se il parente risulta non avere nel suo DNA la mutazione familiare, la sua probabilità di essere portatore diventa estremamente bassa.
- la probabilità di essere portatore di fibrosi cistica è minore ma comunque presente anche nel soggetto che non è parente di un malato o di un portatore. In questo caso, per chi si sottopone alla ricerca delle più frequenti mutazioni del gene della fibrosi cistica e non risulta avere nel suo DNA nessuna di queste, la probabilità di essere portatore diventa bassa (anche se non zero) (Tabella 1).

Frequenza stimata di portatori in Italia: 1:25 (Lemma W. et al. N. Engl. J. Med. 1990. 322:295).

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 17 of 24	

% di mutazioni FC identificabili	Probabilità residua di essere portatore se il test è negativo	Rischio di avere un figlio affetto da FC se	
		un paziente della coppia è portatore/l'altro negativo al test	entrambi i pazienti sono negativi al test
0	1:25	non applicabile	1:2.500
70	1:82	1:331	1:27.400
75	1:99	1:396	1:39.200
80	1:124	1:494	1:61.000
85	1:165	1:661	1:109.200
90	1:246	1:984	1:242.100
95	1:491	1:1964	1:964.400

Tabella 1: rischio di fibrosi cistica

Fibrosi Cistica ed infertilità

Una caratteristica ricorrente tra i maschi con Fibrosi Cistica è l'infertilità, che si associa alla patologia ostruttiva e spesso all'agenesia bilaterale congenita dei vasi deferenti (CBAVD). Questo difetto costituisce circa il 15% delle cause di sterilità maschile che nel 80% dei casi è riconducibile a mutazioni di del gene CFTR. Alcune di queste mutazioni come R117H, N1303K e G551D sono molto comuni nei pazienti con CBAVD, in associazione alla Delta F508, che è presente in eterozigoti nel 57% di pazienti maschi.

E' stata anche dimostrata una correlazione tra questa malformazione e una variante allelica polimorfa del gene CFTR, conosciuta come polimorfismo 5T, che mostra una frequenza nei CBAVD circa 4-6 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Il polimorfismo consiste in una regione di polipirimidine (polyT) di lunghezza variabile all'interno dell'introne 8 del gene CFTR. La variabilità si manifesta sotto forma di tre alleli, chiamati 5T, 7T, 9T, a seconda del numero di timine presenti. In particolare, l'allele 5T è associato ai cromosomi mutati dei maschi con CBAVD. Questo polimorfismo intronico regola il meccanismo molecolare del processo di maturazione dell'RNA messaggero (mRNA) e quindi la quantità di trascritto CFTR all'interno della cellula. La presenza di un allele 5T si accompagna ad una sintesi di mRNA che manca dell'esone 9 (ex9-) per il 90%, l'assetto 7T presenta il 25% di mRNA ex9- mentre in quello 9T il 90% dell'mRNA è normale. Si ipotizza che una quantità ridotta di mRNA provochi questa forma incompleta o variante di FC, che viene trasmessa da genitori eterozigoti.

Descrizione tecnica dell'analisi

L'analisi di mutazione del DNA viene condotta operando inizialmente una reazione enzimatica di amplificazione del DNA, conosciuta come Polymerase Chain Reaction (PCR); successivamente parte dei prodotti di PCR così ottenuti vengono sottoposti a metodica LIPA.

Test genetico carrier screening (CGT-ReproGene)

Descrizione:

ReproGene è un test genetico progettato per rilevare portatori di mutazioni patogenetiche note che pongono rischi per la futura progenie di avere un disturbo genetico grave. Un risultato "positivo" indica la presenza di una o più mutazioni nell'individuo. In tal caso, il test è altamente raccomandato al partner della persona se la coppia desidera avere un figlio. In alternativa, entrambi i partner possono essere testati contemporaneamente.

Se entrambi sono portatori di una mutazione nello stesso singolo gene, c'è un alto rischio di avere un bambino affetto da una malattia genetica. In questi casi, ci sono opzioni per concepire bambini sani, come PGT-M o donazione di gameti. È anche possibile concepire in modo naturale e ricorrere alla diagnosi prenatale. Un risultato negativo indica che la persona non presenta nessuna delle mutazioni studiate.

Il Test si basa su 3 differenti tecniche che sfruttano la metodica della Real Time PCR:

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 18 of 24	

- TaqMan targeted genotyping per le patologie dovute a mutazioni puntiformi. Metodo basato sulla PCR quantitativa in tempo reale (RT-qPCR) con sonde oligonucleotidiche TaqMan specifiche per ciascuna mutazione indagata. Ogni saggio TaqMan è costituito da due sonde: una perfettamente complementare alla sequenza normale, l'altra alla sequenza mutata. Le due sonde si distinguono per essere marcate con due fluorocromi differenti (VIC e FAM).
- Copy Number Variation per le patologie causate da delezioni di porzioni geniche. Metodo basato sulla realizzazione, in duplex, di qPCR con primers e sonde specifiche sia per le regioni di interesse che per il gene di controllo RNase P. Nel test è sempre incluso un DNA controllo (calibratore) con 2 copie della regione di interesse e il calcolo del numero di copie della regione di interesse è realizzato applicando il metodo comparativo $-\Delta\Delta Ct$.
- Analisi di Curva di Melting per la Sindrome dell'X-fragile, patologia causata dall'espansione delle triplette CGG (> 54 ripetizioni) nella regione 5'UTR del gene FMR1. Metodo di analisi post-PCR dell'amplificato basato sull'uso del fluoroforo SYBR Green eseguito con tecnologia CE/IVD.

Requisiti del campione:

2x 4 ml di sangue periferico in provette con EDTA fornite dal laboratorio. Il "Modulo di richiesta del test" (che può essere richiesto tramite e-mail) deve essere compilato e inserito nel kit CGT-ReproGene.

Trasporto in laboratorio:

la clinica deve avvisare il laboratorio prima che un campione sia pronto e il laboratorio si offrirà di organizzare la raccolta del campione. Il trasporto è a temperatura ambiente.

Tempi di consegna:

il tempo di consegna del referto (TAT) è di 20 giorni lavorativi dalla ricezione del campione.

TEST IN OUTSOURCING

Analisi della ricettività endometriale (ERA)


Descrizione:

Si ritiene che la mancanza di sincronizzazione tra l'embrione pronto per essere impiantato e la recettività dell'endometrio sia una delle cause del ripetuto fallimento dell'impianto. L'ERA è un test che è stato sviluppato e brevettato nel 2009 da IGENOMIX dopo più di 10 anni di ricerca e sviluppo. Il test ERA aiuta a valutare la recettività endometriale della donna e quindi a identificare una "finestra di impianto" da una prospettiva molecolare. Il test analizza i livelli di espressione di 248 geni legati allo stato di recettività endometriale, utilizzando il sequenziamento dell'RNA (NGS) su materiale biotico dall'endometrio. Dopo l'analisi, uno specifico predittore computazionale classifica i campioni in base al loro profilo di espressione come "Ricettivo" o "Non ricettivo". Questi dati consentiranno un trasferimento embrionale personalizzato (pET), sincronizzando la ricettività endometriale con un embrione preparato per l'impianto.

Requisiti del campione:

tessuto endometriale (~ 50mg in massa o ~ 5mm in base alle dimensioni) inserito in una criovial contenente una soluzione di stabilizzazione dell'RNA fornita dal laboratorio. La criovial contenente il campione deve essere refrigerata (4-8 ° C) per almeno 4 ore prima della spedizione. Il "Modulo di richiesta esame" (che può essere scaricato dal sito Web o richiesto tramite e-mail) deve essere completato e inserito nel kit ERA.

Trasporto in laboratorio:

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 19 of 24	

la clinica deve avvisare il laboratorio prima che un campione sia pronto e il laboratorio si offrirà di organizzare la raccolta del campione. Il trasporto avverrà in kit personalizzati forniti dal laboratorio. Il trasporto è a temperatura ambiente.

Tempi di consegna: il tempo di consegna del referto (TAT) è di 10 giorni lavorativi dalla ricezione del campione.

Analisi metagenomica del microbioma endometriale (EMMA)

Descrizione:

un "microbioma endometriale" è composto da vari microrganismi che coesistono in proporzioni equilibrate nella cavità uterina / endometriale. Di questi microrganismi, il batterio *Lactobacillus* è essenziale nel predire una cavità uterina "sana" quando presente a determinati livelli. Recenti studi hanno dimostrato che la disbiosi della cavità uterina è associata a scarsi risultati riproduttivi nei pazienti con trattamento riproduttivo assistito. Ciò suggerisce che i livelli di *Lactobacilli* dell'endometrio alterato (e la presenza di altri batteri) potrebbero avere un ruolo nella sterilità.

L'indicazione per EMMA è ricorrente in caso di fallimento dell'impianto (RIF); tuttavia, EMMA può essere utile per qualsiasi paziente che desideri concepire.

L'EMMA può essere eseguita tra i giorni 15 e 25 del ciclo naturale o durante la fase secretoria uterina in un ciclo di terapia ormonale sostitutiva.

EMMA utilizza NGS per analizzare il profilo completo del microbioma endometriale per un campione di tessuto endometriale. Il test si basa sull'estrazione del DNA seguita dall'amplificazione e sequenziamento con barcode del gene dell'RNA ribosomiale 16S batterico.

Requisiti del campione:

tessuto endometriale (~ 50mg in massa o ~ 5mm in base alle dimensioni) inserito in una criovial contenente una soluzione di stabilizzazione dell'RNA fornita dal laboratorio. La criovial contenente il campione deve essere refrigerata (4-8 ° C) per almeno 4 ore prima della spedizione. Il "Modulo di richiesta esame" (che può essere scaricato dal sito Web o richiesto tramite e-mail) deve essere completato e inserito nel kit EMMA.

Trasporto in laboratorio:

la clinica deve avvisare il laboratorio prima che un campione sia pronto e il laboratorio si offrirà di organizzare la raccolta del campione. Il trasporto avverrà in kit personalizzati forniti dal laboratorio. Il trasporto è a temperatura ambiente.

Tempi di consegna: il tempo di consegna del referto (TAT) è di 10 giorni lavorativi dalla ricezione del campione.

Analisi di endometrite infettiva cronica (ALICE)

Descrizione:

Il miglior esempio di patologia causata da un "microbioma endometriale" alterato è l'endometrite cronica (CE). CE è un'infezione persistente del rivestimento endometriale, causata dall'infezione della cavità uterina, principalmente da agenti patogeni batterici. ALICE rileva i batteri più frequenti che causano CE. È un test secondario di EMMA che può essere ordinato come test indipendente. L'indicazione per ALICE è Recurrent Implantation Failure (RIF); tuttavia, EMMA può essere utile per qualsiasi paziente che desideri concepire. ALICE può essere eseguito tra i giorni 15 e 25 del ciclo naturale o durante la fase secretoria uterina in un ciclo di terapia ormonale sostitutiva.

ALICE utilizza NGS per analizzare il profilo completo del microbioma endometriale per un campione di tessuto endometriale e riporta la presenza e la percentuale di specifici batteri patogeni. Il test si basa sull'estrazione del DNA seguita dall'amplificazione e sequenziamento con barcode del gene dell'RNA ribosomiale 16S batterico.

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 20 of 24	

Requisiti del campione:

tessuto endometriale (~ 50mg in massa o ~ 5mm in base alle dimensioni) inserito in una criovial contenente una soluzione di stabilizzazione dell'RNA fornita dal laboratorio. La criovial contenente il campione deve essere refrigerata (4-8 ° C) per almeno 4 ore prima della spedizione. Il "Modulo di richiesta esame" (che può essere scaricato dal sito Web o richiesto tramite e-mail) deve essere completato e inserito nel kit ALICE.

Trasporto in laboratorio:

la clinica deve avvisare il laboratorio prima che un campione sia pronto e il laboratorio si offrirà di organizzare la raccolta del campione. Il trasporto avverrà in kit personalizzati forniti dal laboratorio. Il trasporto è a temperatura ambiente.

Tempi di consegna: il tempo di consegna del referto (TAT) è di 10 giorni lavorativi dalla ricezione del campione.

NACE & NACE extended 24

Descrizione:

a differenza della diagnosi prenatale invasiva che può rappresentare un rischio per una gravidanza in corso, la NACE è un test di screening genetico prenatale non invasivo. NACE utilizza l'ultima versione della tecnologia di sequenziamento (NGS) per analizzare il DNA fetale rispetto al DNA materno al fine di rilevare alcune anomalie fetali con alta precisione e affidabilità. Esistono due versioni del test: NACE e NACE Extended 24. NACE è progettato per rilevare trisomia fetale 21, 18, 13 e aneuploidie del cromosoma sessuale e NACE Extended 24 è progettato per rilevare aneuploidie cromosomiche fetali in tutti i 24 cromosomi e sei microdelezioni aggiuntive.

Requisiti del campione:

1x10 ml di sangue periferico in una provetta Streck (o equivalente) fornita dal laboratorio. Il "Modulo di richiesta esame" (che può essere scaricato dal sito Web o richiesto tramite e-mail) deve essere compilato e inserito nel kit NACE.

Trasporto in laboratorio:

la clinica deve avvisare il laboratorio prima che un campione sia pronto e il laboratorio si offrirà di organizzare la raccolta del campione. Il trasporto avverrà in kit personalizzati forniti dal laboratorio. Il trasporto è a temperatura ambiente.

Tempi di consegna: il tempo di consegna del referto (TAT) è di 10 giorni lavorativi dalla ricezione del campione.

Test genetico carrier screening (CGT)

Descrizione:

CGT è un test genetico progettato per rilevare portatori di mutazioni patogenetiche note che pongono rischi per la futura progenie di avere un disturbo genetico grave. Un risultato "positivo" indica la presenza di una o più mutazioni nell'individuo. In tal caso, il test è altamente raccomandato al partner della persona se la coppia desidera avere un figlio. In alternativa, entrambi i partner possono essere testati contemporaneamente.

Se entrambi sono portatori di una mutazione nello stesso singolo gene, c'è un alto rischio di avere un bambino affetto da una malattia genetica. In questi casi, ci sono opzioni per concepire bambini sani, come PGT-M o donazione di gameti. È anche possibile concepire in modo naturale e ricorrere alla diagnosi prenatale. Un risultato negativo indica che la persona non porta nessuna delle mutazioni studiate. Il test utilizza NGS.

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 21 of 24	

Requisiti del campione:

2x 4 ml di sangue periferico in provette con EDTA fornite dal laboratorio. Il "Modulo di richiesta ESAME" (che può essere scaricato dal sito Web o richiesto tramite e-mail) deve essere compilato e inserito nel kit CGT.

Trasporto in laboratorio:

la clinica deve avvisare il laboratorio prima che un campione sia pronto e il laboratorio si offrirà di organizzare la raccolta del campione. Il trasporto avverrà in kit personalizzati forniti dal laboratorio. Il trasporto è a temperatura ambiente.

Tempi di consegna: il tempo di consegna del referto (TAT) è di 20 giorni lavorativi dalla ricezione del campione.

Test aneuploidie dello sperma (SAT)

Descrizione:

Il test aneuploidie dello sperma (SAT) è un test diagnostico che aiuta a valutare l'infertilità maschile misurando la percentuale di spermatozoi con anomalie cromosomiche in un campione di sperma. Il risultato SAT fornisce una stima del rischio di trasmissione delle anomalie cromosomiche alla prole. Il test analizza in modo specifico i cromosomi più comunemente osservati negli aborti spontanei e progenie affetta da anomalie cromosomiche (cromosomi 13, 18, 21, X e Y). Il test utilizza l'ibridazione in situ fluorescente (FISH).

Requisiti del campione:

1x 10 ml di liquido seminale sospeso in mezzo di coltura in un tubo conico posto all'interno di un involucro imbottito (non fornito dal laboratorio). Il "Modulo di richiesta esame" (che può essere scaricato dal sito web o richiesto via e-mail) deve essere compilato e inserito nel kit SAT.

Trasporto in laboratorio:

la clinica deve avvisare il laboratorio prima che un campione sia pronto e il laboratorio si offrirà di organizzare la raccolta del campione. Il trasporto è a temperatura ambiente.

Tempi di consegna: il rapporto TAT è di 10 giorni lavorativi.

Note importanti:

- I campioni non etichettati o danneggiati non saranno accettati.
- I campioni non accompagnati dal relativo "Modulo di richiesta esame" non saranno elaborati. Il report per i campioni accompagnato da un "Modulo di richiesta esame" incompleto non sarà rilasciato fino a quando il modulo non sarà completato.
- Quando la temperatura ambiente esterna supera i 35°C, contattare il laboratorio per ulteriori istruzioni su come inviare i campioni.
- Igenomix Italia è responsabile nel garantire che i report per i test in outsourcing siano forniti al medico / operatore sanitario che effettua la richiesta iniziale

CLINICHE/LABORATORI CLIENTI

Prima che si possano eseguire analisi cliniche per centri esterni, le cliniche devono completare il "Clinic Enrollment Form (CEF)" che può essere scaricato dal sito Igenomix Italia o richiesto via email a supportitalia@igenomix.com.

Una volta compilato il modulo, è necessario inviarlo per e-mail all'indirizzo supportitalia@igenomix.com. Per tutti i test, devono essere compilati il modulo di richiesta del test

	Titolo	CODICE Cds	REVISIONE
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 22 of 24	

e il modulo di consenso informato (se applicabile), inseriti in una custodia di plastica e inclusi nel kit insieme al campione da inviare al laboratorio. Questi moduli possono essere scaricati dal sito Igenomix Italia o richiesti tramite e-mail a supportitalia@igenomix.com.

Per PGT-SR e PGT-M: il modulo di richiesta del test e un report genetico (che specifica la / e mutazione / le patogenicità / anomalie cromosomiche) devono essere inviati via e-mail a laboratorioitalia@igenomix.com prima dell'invio del campione (chiamare il n. 0424.472449 per ulteriori informazioni). Tutte i documenti indicano chiaramente i campi obbligatori da compilare. Il modulo di richiesta esame deve essere firmato dal medico di riferimento. Il modulo di consenso informato (se applicabile) deve essere firmato sia dal paziente che dal medico di riferimento.

ACCREDITAMENTO E PARTECIPAZIONE A CIRCUITI DI VALUTAZIONE ESTERNA

Il laboratorio Igenomix Italia è certificato ISO 9001:2015 da parte di Certiquality e partecipa annualmente ai programmi di valutazione della qualità in ambito genetico (GenQA).

Sezione Terza

1 - Standard di Qualità

Il Centro ha individuato i seguenti indicatori per fornire servizi di alta qualità.

FATTORI DI QUALITÀ	INDICATORI DI QUALITÀ	STANDARD DI QUALITÀ
TEMPESTIVITÀ, PUNTUALITÀ E REGOLARITÀ DEL SERVIZIO		
TEMPI DI ACCETTAZIONE ED EROGAZIONE DELLA PRESTAZIONE RICHIESTA	Regolarità nella accettazione delle prestazioni da erogare	N° 15 minuti
	Tempo di attesa medio fra la richiesta e l'effettuazione della prestazione	Diagnostica genetica 15 giorni Diagnosi pre-impianto 10 giorni
	Tempo di attesa per la risoluzione dei reclami	Per il 100% dei reclami presentati sono rispettati i tempi previste per la risoluzione
	Disponibilità di numeri telefonici dedicati	Negli orari di apertura del laboratorio
SEMPLICITÀ DELLE PROCEDURE		
PRESENTAZIONE DEI RECLAMI	Esistenza di moduli reclami e soddisfazione Pazienti	I moduli sono disponibili nel 100% dei casi
	Esistenza personale addetto a ricevere i reclami dei Pazienti	Il responsabile gestione qualità è disponibile nel 100% dei casi per tali esigenze
EROGAZIONE DELLE PRESTAZIONI	Esistenza personale addetto all'accettazione	La Segreteria accettazione è disponibile nel 100% dei casi a tale scopo
ORIENTAMENTO ACCOGLIENZA E INFORMAZIONE SUI SERVIZI		
SERVIZI OFFERTI E	Disponibilità presso l'accettazione di materiali	Nel 100% dei casi sono disponibili le

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 23 of 24	

INDAGINI DI SODDISFAZIONE	informativi comprensivi di scheda soddisfazione paziente, prestazioni erogate dal laboratorio e modalità di accesso ai servizi.	informazioni necessarie oltre ai questionari per verificare il grado di soddisfazione
COMPLETEZZA E CHIAREZZA DELL'INFORMAZIONE SANITARIA		
INFORMAZIONI SUI SERVIZI SANITARI EROGATI	Esistenza di personale medico preposto all'erogazione di informazioni per una corretta interpretazione della documentazione sanitaria	Nel 100% dei casi è presente personale medico in grado di svolgere tali attività
COMFORT, PULIZIA E CONDIZIONI DI ATTESA		
COMFORT DELLA SALA DI ATTESA	Esistenza di una sala di attesa con servizi	Posti a sedere in numero adeguato, Televisore, Servizi igienici adiacenti e dotati dei comfort e del grado di pulizia necessari
PERSONALIZZAZIONE ED UMANIZZAZIONE		
UMANIZZAZIONE DELLE PRESTAZIONI E TUTELA DEI DIRITTI	Esistenza di zone predisposte per il rispetto della privacy	La Struttura dispone di aree ed ambulatori specifici
	Esistenza di un'area tranquilla e gradevole per l'erogazione delle prestazioni	Il 100% delle aree adibite a tali attività sono tranquille e gradevoli
	Esistenza di risorse disponibili per l'assistenza alle persone ed ai parenti	100% della presenza delle risorse
	Riservatezza dei dati sensibili	Modalità atte ad assicurare la riservatezza delle informazioni sanitarie

	Titolo	CODICE CdS	REVISIONE 3.2
	CARTA DEI SERVIZI	Autore (Nome): Cristina Patassini	Data di emissione 16/11/2018
		Autorizzato da (Nome): Antonio Capalbo	Data della revisione: 16/11/2019
		Page 24 of 24	

2 - Strumenti di Verifica per il rispetto degli standard

Gli standard sopra elencati vengono verificati e quindi aggiornati attraverso l'utilizzo delle Schede valutazione del grado soddisfazione paziente. Il Responsabile Gestione Qualità, analizza le Schede compilate, al fine di individuare eventuali scostamenti rispetto agli standard prefissati.

3 - Impegni e programmi per la Qualità

Il laboratorio garantisce a tutti i pazienti e clienti service, che usufruiscono delle prestazioni erogate:

- Completezza dell'informazione sul trattamento dei dati attraverso la relativa informativa e dichiarazione di consenso;
- Riservatezza e rispetto del Paziente nell'esecuzione delle indagini diagnostiche.
- Personalizzazione dell'assistenza per tutte le prestazioni erogate.

Il laboratorio si impegna al miglioramento continuo relativamente all'accuratezza dei servizi erogati ed all'accoglienza mediante le seguenti azioni:

- Stabilire procedure il più possibile vicino alle esigenze dell'utenza relative alla gestione dell'accettazione;
- Aggiornare la formazione del personale non solo relativamente alla buona prassi professionale ma anche al miglioramento relazionale con i Pazienti;
- Raccogliere ed analizzare le Schede di valutazione al fine di orientare l'organizzazione in funzione dei bisogni dei Pazienti.

Sezione Quarta

1 - Meccanismi di Tutela e Verifica

In caso di limitazione e/o esclusione dalla fruizione di prestazioni erogate e in generale per la segnalazione di disservizi il Paziente può utilizzare il modulo Reclamo messo a disposizione presso il punto di accettazione.

Quest'ultimo, compilato in ogni sua parte, deve essere consegnato al Responsabile Gestione Qualità. La Direzione mensilmente analizza i reclami; in quanto responsabile della gestione di questi ultimi. La Direzione ha stabilito in 30 giorni (dalla presentazione del reclamo) il tempo massimo per l'eliminazione del disservizio, qualora il reclamo si rivelasse fondato.

Nel caso in cui tale scadenza non dovesse essere rispettata sarà compito del responsabile accettazione informare il Paziente, che ha sollevato il reclamo, dei motivi che hanno portato alla non risoluzione del problema entro i tempi prima indicati.

2 - Indagine sulla Soddisfazione dei Clienti

Ad intervalli definiti il Responsabile Gestione Qualità raccoglie le Schede Soddisfazione Clienti e le analizza attraverso l'uso di tecniche statistiche.

Con la collaborazione dei Responsabili delle aree risultate inefficienti dopo i sondaggi, vengono programmate le Azioni Correttive finalizzate all'eliminazione delle cause delle Non Conformità riscontrate dai Pazienti.

In sede di Riesame da parte della Direzione, come stabilito dalla Politica della Qualità (parte iniziale della Carta dei Servizi), verranno stabilite le Azioni Correttive e/o Preventive necessarie all'eliminazione dei disservizi.