

# IGENOMIX ITALIA MANUALE DELL'UTENTE *(Carta dei Servizi)*



<b>IGENOMIX ITALIA MANUALE DELL'UTENTE (Carta dei Servizi)</b> .....	<b>1</b>
<b>Presentazione</b> .....	<b>4</b>
<b>1 IGENOMIX ITALIA</b> .....	<b>5</b>
1.1 <i>POLITICA DELLA QUALITA'</i> .....	5
1.2 <i>INTRODUZIONE</i> .....	5
1.3 <i>RESPONSABILITÀ DEL PERSONALE</i> .....	7
1.4 <i>ORARI DI APERTURA</i> .....	7
1.5 <i>COME CONTATTARCI</i> .....	8
1.6 <i>COME RAGGIUNGERCI</i> .....	8
1.7 <i>INFORMAZIONI SUL LABORATORIO</i> .....	9
<b>2 INFORMAZIONI GENERALI</b> .....	<b>10</b>
2.1 <i>POLITICA DI LABORATORIO SULLA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI</i> .....	10
2.2 <i>REQUISITI NECESSARI PRIMA DI INVIARE UN CAMPIONE</i> .....	10
2.3 <i>PROCEDURA PER I RECLAMI</i> .....	11
<b>3 ESAMI OFFERTI</b> .....	<b>12</b>
3.1 <i>TEST GENETICO PREIMPIANTO PER MALATTIE MONOGENICHE (PGT-M)</i> .....	12
3.2 <i>TEST GENETICO PREIMPIANTO PER ANEUPLOIDIE (PGT-A)</i> .....	13
3.3 <i>TEST GENETICO PREIMPIANTO PER RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI (PGT-SR)</i> .....	14
3.4 <i>TEST GENETICO PREIMPIANTO PER PLOIDIA</i> .....	15
3.5 <i>TEST PLOIDIA PER L'ANALISI DELL'ASSETTO CROMOSOMICO EMBRIONALE E ANALISI DI CONTAMINAZIONE E TEST DI CORRELAZIONE GENETICA TRA EMBRIONI DI UNA COORTE (PGT-A/SR PLUS)</i> .....	15
3.6 <i>TEST PGT-A NON INVASIVO DA TERRENO DI COLTURA EMBRIONALE (EMBRACE)</i> .....	17
3.7 <i>TROMBOFILIA EREDITARIA</i> .....	18
3.8 <i>ANALISI FIBROSI CISTICA</i> .....	20
3.9 <i>TEST GENETICO CARRIER SCREENING (CGT) Essential</i> .....	22
3.10 <i>ANALISI DELLA RICETTIVITÀ ENDOMETRIALE (ERA)</i> .....	23



3.11	ANALISI METAGENOMICA DEL MICROBIOMA ENDOMETRIALE (EMMA) .....	24
3.12	ANALISI DI ENDOMETRITE INFETTIVA CRONICA (ALICE).....	25
3.13	NACE & NACE24 .....	26
3.14	TEST GENETICO CARRIER SCREENING (CGT) PLUS E CGT EXOME .....	27
3.15	TEST PER L'ANALISI DI ANEUPLOIDIE SU LIQUIDO SEMINALE (SAT) .....	28
3.16	ANALISI DEI PRODOTTI DI CONCEPIMENTO (POC) .....	28
3.17	WES (WHOLE EXOME SEQUENCING) E GPDY .....	29
3.18	ANALISI DEL CARIOTIPO SU SANGUE PERIFERICO .....	30



# Presentazione

## **Gentile Paziente/Clinica,**

*Le presentiamo la Carta dei Servizi del laboratorio Igenomix Italia, 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 perfezionabile.*

*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 e UNI EN ISO 15189, 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 Clienti.*

*Vi preghiamo ed invitiamo, al fine di mantenere sempre vivi i nostri principi/obiettivi, di compilare il questionario valutativo, che potete scaricare dal nostro sito web, 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 nostro Laboratorio.**

I nostri migliori auguri.

Il Direttore di Laboratorio

Dott.ssa Cristina Patassini



# 1 IGENOMIX ITALIA

## 1.1 POLITICA DELLA QUALITA'

Il nostro obiettivo è fare ricerca sulla riproduzione umana e cambiare la vita di quelle coppie che tentano di concepire, in modo che l'infertilità non costituisca più una barriera insormontabile.

La *mission* di Igenomix Italia è permettere la nascita di bambini sani grazie a screening di alta qualità.

Perciò, per assicurare il raggiungimento di questo obiettivo, la politica del laboratorio è quella di mantenere l'accuratezza dei risultati, attraverso l'adozione di metodiche e di strumentazioni innovative ed efficienti, e mediante la formazione continua del personale.

Lo staff, infatti, è composto da personale di provata professionalità nell'ambito della biologia molecolare e della genetica umana, specificamente formato per l'esecuzione delle prestazioni offerte.

Igenomix Italia ha acquisito riferibilità per il supporto alle indagini genetiche nel campo della PMA grazie alla continua attività di ricerca supportata da pubblicazioni scientifiche. Il laboratorio si impegna da sempre nella condivisione dei risultati delle attività di ricerca tramite la partecipazione a convegni e congressi nazionali e internazionali.

Inoltre, al fine di garantire l'adeguatezza delle prestazioni erogate attraverso una efficace attuazione di tutti i processi e attività, il laboratorio ha pianificato e implementa un sistema di gestione basato sui requisiti della norma UNI EN ISO 15189, risultando pertanto conforme anche alla norma UNI EN ISO 9001.

La politica completa e la documentazione relativa all'accreditamento UNI EN ISO 15189 sono consultabili visitando il sito [www.igenomix.it](http://www.igenomix.it).

## 1.2 INTRODUZIONE

<b>Ragione sociale</b>	Igenomix Italia S.r.l. Società Unipersonale
<b>Sede legale ed amministrativa</b>	Via Fermi, 1 - 36063 Marostica (VI)
<b>Città</b>	Marostica (VI)
<b>Partita IVA e C.F.</b>	03793960240
<b>PEC</b>	igenomix.italia@legalmail.it
<b>Sitoweb</b>	www.igenomix.it



## PRESENTAZIONE DEGLI ESAMI OFFERTI

Igenomix Italia è autorizzato alle attività di laboratorio di analisi cliniche dal Comune di Marostica.

Il Laboratorio svolge in particolare analisi genetiche molecolari in ambito biomedico e prevede l'accettazione di campioni esterni.

Igenomix Italia eroga le seguenti prestazioni:

- Test pre PGT-M per patologie monogeniche,
- Test Genetico pre-impianto per patologie monogeniche (PGT-M),
- Karyomapping per patologie monogeniche,
- Carrier Screening Test (CGT) Essential, composto dai seguenti test:
  - Quantificazione del numero di copie di regioni geniche,
  - Analisi di espansione di triplette,
  - Analisi di mutazioni/varianti puntiformi,
- Test genetico preimpianto per identificare alterazioni cromosomiche numeriche del cariotipo embrionale (PGT-A in NGS),
- Test genetico preimpianto per identificare alterazioni cromosomiche strutturali del cariotipo embrionale (PGT-SR in NGS),
- Test ploidia per l'analisi dell'assetto cromosomico embrionale mediante tecnologia SNP-Array o NGS §,
- Test Ploidia per l'analisi dell'assetto cromosomico embrionale e analisi di contaminazione (PGT-A/SR Plus) §,
- Test di correlazione genetica tra embrioni di una coorte (PGT-A/SR Plus) §,
- Test PGT-A non invasivo da terreno di coltura embrionale (EMBRACE) §,
- Analisi di ricettività endometriale (ERA) (eseguito presso laboratorio di riferimento del gruppo Igenomix)§,
- Analisi del microbioma endometriale (EMMA-ALICE) (eseguiti presso laboratorio di riferimento del gruppo Igenomix)§,
- Analisi molecolare di trombofilia ereditaria§,
- Analisi molecolare di fibrosi cistica,
- Analisi molecolare di microdelezioni del cromosoma Y (eseguita presso laboratorio esterno)§,
- Cariotipo standard e cariotipo molecolare array-CGH (eseguiti presso laboratorio esterno)§,
- Test prenatale non invasivo (NACE/NACE 24) (eseguito presso laboratorio di riferimento del gruppo Igenomix)§,
- Carrier Screening Test (CGT) Plus ed Exome, (eseguiti presso laboratorio di riferimento del gruppo Igenomix)§,
- Test per l'analisi dei prodotti del concepimento (POC) (eseguito presso laboratorio di riferimento del gruppo Igenomix)§,
- Test per l'analisi delle aneuploidie su liquido seminale (SAT) (eseguiti presso laboratorio di riferimento del gruppo Igenomix)§,
- Test di sequenziamento dell'intero esoma (WES) (eseguito presso laboratorio di riferimento del gruppo Igenomix)§,
- Genomics Precision Diagnostic Panels (GPDx) (eseguito presso laboratorio di riferimento del gruppo Igenomix)§.



Il simbolo § indica i test che non fanno parte dell'accreditamento ISO15189.

Gli esami inclusi nell'accreditamento UNI EN ISO 15189 sono riportati nell'elenco pubblicato da Accredia e disponibile al link:

[https://services.accredia.it/accredia\\_labsearch.jsp?ID\\_LINK=1734&area=310&numeroaccr=0012&classificati on=A&isRestricted=false&dipartimento=M](https://services.accredia.it/accredia_labsearch.jsp?ID_LINK=1734&area=310&numeroaccr=0012&classificati on=A&isRestricted=false&dipartimento=M)

L'accreditamento UNI EN ISO 15189 è l'attestazione, da parte di un Ente che agisce quale garante super partes (Accredia), della competenza e imparzialità del laboratorio. L'accreditamento ISO 15189 rappresenta infatti il riconoscimento formale relativo alla competenza del Laboratorio Igenomix Italia, unendo il sistema di gestione alla parte prettamente tecnica rispetto all'intero ciclo delle attività del laboratorio: dalla richiesta del medico o della clinica, alla verifica di soddisfazione di quest'ultimo.

A garanzia della qualità del risultato d'esame, il Laboratorio Igenomix Italia provvede ed implementa processi di monitoraggio e controllo delle performance tramite controlli interni (CQI) e partecipazione a circuiti interlaboratorio (VEQ).

### 1.3 RESPONSABILITÀ DEL PERSONALE

La struttura organizzativa del Laboratorio Igenomix Italia è riportata nel funzionigramma di seguito:

RUOLO	NOME E COGNOME
Direttore del laboratorio	Cristina Patassini
Responsabile Gestione Qualità	
Direttore Sanitario	Costantino Bardi
<i>Lab Manager, R&amp;D Supervisor &amp; Scientific Advisor</i>	Laura Girardi
Office Manager	Alessandra Carlotto
Lab specialist	Martina Bazzega
Lab specialist	Paola Zambon
Assistente Gestione Qualità	Matteo Nichele
Tecnico di laboratorio	Marianna Vedove
R&D Specialist/Lab Specialist	Francesco Cogo
Tecnico di laboratorio	Sara Volpato
Customer Support & Logistics	Serena Degano
Key Account Manager	Silvia Tomasini

### 1.4 ORARI DI APERTURA

GIORNI	ORARIO DI APERTURA DEL LABORATORIO
Lunedì—Venerdì	9:00 ÷ 18:00
Sabato e Domenica	Chiuso



## 1.5 COME CONTATTARCI

### Per informazioni di carattere generale o effettuare prenotazioni:

**Telefono** 0424.472449

**E-mail:** [supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)

### Per le richieste di laboratorio:

**Telefono** 0424.472449

**E-mail:** [laboratorioitalia@igenomix.com](mailto:laboratorioitalia@igenomix.com)

### Per le richieste di carattere amministrativo:

**Telefono** 0424.472449

**E-mail:** [amministrazione@igenomix.com](mailto:amministrazione@igenomix.com)

### Per le richieste relative alla documentazione:

**E-mail:** [qualityitaly@igenomix.com](mailto:qualityitaly@igenomix.com)

## 1.6 COME RAGGIUNGERCI

Il laboratorio Igenomix Italia si trova presso il Centro Salus, situato in Via Fermi, 1 Marostica (VI) ed è facilmente raggiungibile mediante la SS 248 Viale Vicenza.





## 1.7 INFORMAZIONI SUL LABORATORIO

Il laboratorio Igenomix Italia, vista la complessità delle analisi 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 18-25° C.
- umidità relativa estiva e invernale 40-60%
- ricambi aria/ora (aria esterna senza ricircolo) 8-10v/h
- filtraggio aria 99.97%

### 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 e umidità, impianto elettrico con nodi equipotenziali, gruppo di continuità, gruppo elettrogeno e attrezzature tecnologicamente avanzate.



## 2 INFORMAZIONI GENERALI

### 2.1 POLITICA DI LABORATORIO SULLA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI

Il laboratorio segue rigide politiche in materia di governance delle informazioni e mantiene un'infrastruttura di protezione dei dati in linea con il REGOLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO ("GDPR").

Sono disponibili ulteriori informazioni circa la politica sulla privacy sulla pagina web di IGENOMIX Italia ([www.igenomix.it](http://www.igenomix.it)).

### 2.2 REQUISITI NECESSARI PRIMA DI INVIARE UN CAMPIONE

Data la complessità dei test genetici e le implicazioni significative dei risultati, essi devono essere prescritti da professionisti medico-sanitari competenti. Inoltre, i report emessi da Igenomix Italia non includono alcun giudizio diagnostico e i risultati ottenuti devono essere interpretati da professionisti sanitari qualificati insieme ad altri dati clinici.

Quando sono attivati servizi per centri esterni nuovi, le cliniche devono completare il "Clinic Enrollment Form (CEF)" che può essere richiesto via e-mail a [supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com). Una volta compilato il modulo, è necessario inviarlo per e-mail agli indirizzi [supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com) e [amministrazione@igenomix.com](mailto:amministrazione@igenomix.com).

Nel caso in cui il Cliente richieda test PGT, che prevedono tecniche di biopsia embrionale, il laboratorio Igenomix Italia provvederà a effettuare una gap analysis per valutare eventuali necessità di training a supporto del Cliente stesso.

Per tutti i test, devono essere compilati il modulo di richiesta del test e il modulo di consenso informato. Questi documenti devono essere inseriti in una custodia di plastica e inclusi nel kit insieme al campione da inviare al laboratorio oppure inviati in forma criptata tramite e-mail a [supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com). Questi moduli possono essere richiesti tramite e-mail a [qualityitaly@igenomix.com](mailto:qualityitaly@igenomix.com).

Per PGT-SR e PGT-M: il modulo di richiesta del test e il referto genetico (che specifica la/e mutazione/i e patogenicità/anomalie cromosomiche) devono essere inviati via e-mail a [laboratorioitalia@igenomix.com](mailto:laboratorioitalia@igenomix.com) prima dell'invio del campione (chiamare il n. 0424.472449 per ulteriori informazioni). In questo modo il personale del laboratorio potrà valutare la fattibilità del caso e comunicarla alla Clinica/Medico inviante.

Igenomix Italia raccomanda di leggere attentamente le istruzioni fornite, reperibili nel sito web (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o che possono essere richieste, al nostro servizio di customer support via e-mail, prima di inviare i campioni. Questi documenti forniscono informazioni relative ai requisiti dei campioni, alla documentazione richiesta, alle modalità di raccolta e di spedizione dei campioni per i diversi test offerti.

Inoltre, il Laboratorio sottolinea che, ai fini della corretta processazione dei campioni, è necessario che tutta la documentazione allegata sia aggiornata e correttamente compilata per i campi richiesti. In caso contrario, il Laboratorio provvederà alla sospensione dell'analisi fino alla ricezione della modulistica mancante.

Per quanto riguarda i criteri di accettabilità del campione, il mancato rispetto dei requisiti specifici del test indicati nelle istruzioni (ad esempio, assenza di identificazione, tempi per la raccolta del campione, quantità minime di campione, stato biologico specifico del paziente, ecc.) comporterà il rifiuto dello stesso.



### 2.3 PROCEDURA PER I RECLAMI

Per la segnalazione di disservizi o reclami è possibile inviare una e-mail a [qualityitaly@igenomix.com](mailto:qualityitaly@igenomix.com).

Il Laboratorio prenderà in carico tutte le segnalazioni e provvederà a gestirle nel minor tempo possibile.

I reclami sono revisionati e verificati dal Responsabile Gestione Qualità che, una volta confermata la fondatezza, coinvolge le risorse interessate per la predisposizione di adeguate azioni correttive. I reclami vengono gestiti come situazioni non conformi, secondo le modalità stabilite nel merito del sistema di gestione qualità implementato. La verifica dell'efficacia delle azioni intraprese e quindi del reclamo, viene effettuata da personale non direttamente coinvolto nell'oggetto del reclamo o comunque in modo tale da garantire una valutazione imparziale.

Ove possibile e opportuno, il laboratorio conferma al Cliente la ricezione del reclamo e ne comunica l'esito (se del caso, il Cliente viene aggiornato anche sullo stato di avanzamento delle azioni implementate).



## 3 ESAMI OFFERTI

### 3.1 TEST GENETICO PREIMPIANTO PER MALATTIE MONOGENICHE (PGT-M)

#### **Descrizione:**

Il test PGT-M può essere eseguito sugli embrioni durante il trattamento di fecondazione in vitro (IVF) per testare le malattie dei singoli geni. Il test 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 le analisi riflettono l'eterogeneità delle mutazioni causative. Prima di procedere con il test 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.

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

PATOLOGIA	SNP DA SCEGLIERE
<b>AUTOSOMICA DOMINANTE CON MUTAZIONE IDENTIFICABILE</b>	3 SNP INFORMATIVI SOPRA LA MUTAZIONE 3 SNP INFORMATIVI SOTTO LA MUTAZIONE
<b>AUTOSOMICA DOMINANTE CON MUTAZIONE NON IDENTIFICABILE</b>	6 SNP INFORMATIVI SOPRA LA MUTAZIONE 6 SNP INFORMATIVI SOTTO LA MUTAZIONE
<b>AUTOSOMICA RECESSIVA</b>	3 SNP INFORMATIVO PER LEI SOPRA LA MUTAZIONE 3 SNP INFORMATIVO PER LEI SOTTO LA MUTAZIONE 3 SNP INFORMATIVO PER LUI SOPRA LA MUTAZIONE 3 SNP INFORMATIVO PER LUI SOTTO LA MUTAZIONE
<b>X-LINKED CON MUTAZIONE IDENTIFICABILE</b>	3 SNP INFORMATIVI PER LEI SOPRA LA MUTAZIONE 3 SNP INFORMATIVI PER LEI SOTTO LA MUTAZIONE
<b>X-LINKED CON MUTAZIONE NON IDENTIFICABILE</b>	6 SNP INFORMATIVI PER LEI SOPRA LA MUTAZIONE 6 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 rilascerà un referto di fattibilità. I pazienti potranno quindi iniziare il ciclo di PMA e procedere con il test PGT-M.



Per il test PGT-M sono necessarie 5-6 cellule di trofoectoderma ottenute da blastocisti nei giorni 5, 6 o 7 dello sviluppo embrionale aliquotate in provette da PCR (0,2 ml) chiaramente identificate.

**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, imballati secondo il requisito di imballaggio P650 e chiaramente etichettati campione UN3373.

Per il test PGT-M, la clinica può contattare il laboratorio che organizzerà il ritiro dei campioni. Per la spedizione deve essere utilizzato il kit per PGT fornito da Igenomix Italia.

Per ulteriori dettagli su come inviare i campioni, consultare le istruzioni incluse nel sito Web di IGENOMIX Italia (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o contattare il servizio di assistenza clienti di Igenomix Italia ([supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)).

**Tempi di consegna del referto:**

Tempo di consegna (TAT): le tempistiche di refertazione sono di 40 giorni lavorativi per il test pre PGT-M e di 10 giorni lavorativi per il test PGT-M, dalla ricezione dei campioni presso il laboratorio.

### 3.2 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. Il test PGT-A aiuta i medici e i pazienti sottoposti a IVF a decidere quali embrioni trasferire. Questo test permette di analizzare tutti i 24 cromosomi e di valutare il numero di copie cromosomiche mediante Next Generation Sequencing (NGS).

**Prerequisiti per accettare un caso di PGT-A:**

Non sono necessari prerequisiti specifici per accettare un caso di PGT-A. Indicazioni specifiche e informazioni cliniche rilevanti possono essere riportate nel modulo di richiesta del test.

**Requisiti del campione:**

Per il test PGT-A sono necessarie 5-6 cellule di trofoectoderma ottenute da blastocisti nei giorni 5, 6 o 7 dello sviluppo embrionale aliquotate in provette da PCR (0,2 ml) chiaramente identificate.

**Trasporto in laboratorio:**

La clinica può contattare il laboratorio che organizzerà il ritiro dei campioni. Per la spedizione deve essere utilizzato il kit per PGT fornito da Igenomix Italia.

Per ulteriori dettagli su come inviare i campioni, consultare le istruzioni incluse nel sito Web di IGENOMIX Italia (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o contattare il servizio di assistenza clienti di Igenomix Italia ([supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)).

**Tempi di consegna del referto:**

Il tempo di consegna del report (TAT) è di 10 giorni lavorativi dalla ricezione del campione presso il laboratorio.



### 3.3 TEST GENETICO PREIMPIANTO PER RIARRANGIAMENTI STRUTTURALI (PGT-SR)

#### **Descrizione:**

PGT-SR è un test genetico per rilevare specifici sbilanciamenti cromosomici negli embrioni derivanti da riarrangiamenti cromosomici parentali. Il test rileva anche anomalie cromosomiche numeriche non associate al riarrangiamento cromosomico dei genitori. Il test PGT-SR eseguito presso il laboratorio Igenomix Italia utilizza la tecnologia NGS ed è stato validato per rilevare anomalie cromosomiche  $\geq 6$  Mb.

#### **Prerequisiti per accettare un caso di PGT-SR:**

Prima di accettare un caso di PGT-SR, è richiesto il "report genetico" (cariotipo) che identifichi chiaramente il riarrangiamento cromosomico da testare, in modo tale che il personale del laboratorio possa valutarne la fattibilità. In alcuni casi, potrebbe essere necessario eseguire il test Pre-PGT-SR su un campione di DNA (estratto da sangue periferico) del soggetto portatore del riarrangiamento cromosomico per confermare la fattibilità del caso mediante tecnologia NGS.

#### **Requisiti del campione:**

**Per pre-PGT-SR (se richiesto)**, sono necessari 4 mL di sangue periferico (in provette EDTA) del soggetto portatore dell'anomalia cromosomica strutturale (e/o altri membri della famiglia, se richiesti). Sulla base dei risultati del test pre-PGT-SR, il laboratorio informerà via e-mail la clinica di PMA circa la fattibilità del test PGT-SR e rilascerà un referto.

**Per PGT-SR**, sono necessarie 5-6 cellule di trofoectoderma ottenute da blastocisti nei giorni 5, 6 o 7 dello sviluppo embrionale aliquotate in provette da PCR (0,2 ml) chiaramente identificate.

#### **Trasporto in laboratorio:**

Per la fase di **pre PGT-SR**, i campioni di sangue devono essere inviati al laboratorio Igenomix Italia tramite corriere, imballati secondo il requisito di imballaggio P650 e chiaramente etichettati campione UN3373.

**Per PGT-SR** La clinica può contattare il laboratorio che organizzerà il ritiro dei campioni. Per la spedizione deve essere utilizzato il kit per PGT fornito da IGENOMIX Italia.

Per ulteriori dettagli su come inviare i campioni, consultare le istruzioni incluse nel sito Web di IGENOMIX Italia (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o contattare il servizio di assistenza clienti di Igenomix Italia ([supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)).

#### **Tempi di consegna del referto:**

Il tempo di consegna del referto (TAT) è di 20 giorni lavorativi dalla ricezione del campione per il test pre PGT-SR e di 10 giorni lavorativi per il test PGT-SR.



### 3.4 TEST GENETICO PREIMPIANTO PER PLOIDIA

#### **Descrizione:**

In aggiunta al test PGT-A standard di primo livello, è possibile eseguire un test PGT-A di secondo livello per rilevare anche alterazioni della ploidia sulla stessa biopsia embrionale. Per alterazioni di ploidia si intendono variazioni del numero di assetti cromosomici rispetto al normale 2N (46 cromosomi totali, 2 copie di ciascun cromosoma, una di origine materna e una di origine paterna). Le variazioni del numero di assetti cromosomici possono essere: aploidia 1N (una singola copia di ciascun cromosoma per un totale di 23 cromosomi) o poliploidia (triploidia 3N, tetraploidia 4N). Tali variazioni comportano quadri estremamente anomali e compromettono lo sviluppo embrionale.

#### **Descrizione tecnica dell'analisi:**

Il test ploidia può essere eseguito mediante:

- SNP microarray, dove sono indagati i rapporti genotipici di circa 400.000 varianti polimorfiche sparse in tutto il genoma umano.
- Tecnologia NGS che include un pannello di 357 SNPs.

#### **Prerequisiti per accettare un caso di ploidia:**

Per eseguire il test ploidia è necessario fornire o meno il consenso addizionale sugli eventuali embrioni che risultano da ovociti con fecondazione atipica o in presenza di specifiche indicazioni cliniche.

#### **Requisiti del campione:**

Il test ploidia viene eseguito solo sui campioni risultati euploidi/bilanciati ai test PGT-A o PGT-SR. Quest'analisi non richiede una seconda biopsia embrionale in quanto la tecnologia sviluppata permette di eseguire il test sullo stesso campione utilizzato per l'analisi PGT-A o PGT-SR.

#### **Trasporto in laboratorio:**

Consultare la medesima sezione per i test di PGT-A e PGT-SR.

#### **Tempi di consegna del referto:**

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

### 3.5 TEST PLOIDIA PER L'ANALISI DELL'ASSETTO CROMOSOMICO EMBRIONALE E ANALISI DI CONTAMINAZIONE E TEST DI CORRELAZIONE GENETICA TRA EMBRIONI DI UNA COORTE (PGT-A/SR PLUS)

#### **Descrizione:**

Questo test è un'analisi opzionale che aggiunge ai test PGT-A e PGT-SR:

- la valutazione della ploidia, ovvero l'assetto cromosomico embrionale. La triploidia (presenza di un set aggiuntivo di tutti i cromosomi, 69) e l'aploidia (presenza di un solo set di tutti i cromosomi, 23) sono le anomalie della ploidia più comuni e sono incompatibili con la crescita e il normale sviluppo embrionale.



- l'identificazione di un'eventuale contaminazione di DNA.
- l'analisi della correlazione genetica tra embrioni della stessa coorte.

Quest'analisi può ridurre il rischio di risultati errati e fornire ulteriori rassicurazioni sul processo di fecondazione in vitro.

**Descrizione tecnica dell'analisi:**

**Test Ploidia:** la tecnologia NGS associata all'analisi dei polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) (PGT-A Plus) è in grado di rilevare la triploidia, dove sono presenti tre set di cromosomi, e l'aploidia, dove è presente un singolo set di cromosomi. Entrambe queste condizioni non sono compatibili con una crescita e uno sviluppo embrionale normale.

**Test CQ Embrionale:** la tecnologia NGS associata all'analisi dei polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) (PGT-A Plus) permette l'identificazione di un'eventuale contaminazione del DNA e della correlazione genetica tra embrioni dello stesso gruppo. Questo ulteriore controllo di qualità può essere eseguito senza la necessità di analizzare campioni di DNA della coppia e riduce il rischio di risultati errati:

- **Analisi di correlazione genetica tra embrioni della stessa coorte:** questa analisi permette di confermare la parentela degli embrioni all'interno di una coorte di due o più embrioni, offrendo un ulteriore controllo di qualità sull'analisi PGT. La correlazione genetica tra embrioni della stessa coorte fornisce un'ulteriore rassicurazione rispetto al processo di fecondazione in vitro. Un'eventuale mancanza di correlazione genetica potrebbe essere spiegata da una possibile contaminazione o da un errore procedurale.
- **Valutazione di eventuali contaminazioni:** questa analisi permette di rilevare un'eventuale contaminazione tra DNA embrionale e non embrionale nel campione analizzato (ad esempio materiale genetico aggiuntivo). In questi casi, il risultato dell'analisi potrebbe non essere rappresentativo dello stato cromosomico dell'embrione.

**Requisiti del campione:**

Per questo test sono necessarie 5-6 cellule di trofoectoderma ottenute da blastocisti nei giorni 5, 6 o 7 dello sviluppo embrionale aliquotate in provette da PCR (0,2 ml) chiaramente identificate.

**Trasporto in laboratorio:**

La clinica può contattare il laboratorio che organizzerà il ritiro dei campioni. Per la spedizione deve essere utilizzato il kit per PGT fornito da Igenomix Italia.

Per ulteriori dettagli su come inviare i campioni, consultare le istruzioni incluse nel sito Web di IGENOMIX Italia (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o contattare il servizio di assistenza clienti di Igenomix Italia ([supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)).

**Tempi di consegna del referto:**

Il tempo di consegna del report (TAT) è di 10 giorni lavorativi dalla ricezione del campione presso il laboratorio.





### 3.6 TEST PGT-A NON INVASIVO DA TERRENO DI COLTURA EMBRIONALE (EMBRACE)

#### **Descrizione:**

Gli embrioni rilasciano piccoli frammenti di DNA (DNA circolante) nei terreni di coltura in cui crescono e si sviluppano, i quali possono essere analizzati in laboratorio. Poiché gli embrioni costituiti da più cellule rilasciano una maggiore quantità di DNA nei terreni di coltura, l'analisi è più efficace durante la fase di blastocisti. L'analisi del DNA presente nel terreno di coltura fornisce una stima del contenuto cromosomico dell'embrione.

Ogni cellula del corpo possiede cromosomi, che sono strutture organizzate contenenti DNA e proteine. L'informazione contenuta nei cromosomi è necessaria per la crescita e lo sviluppo. Ci sono 24 diversi tipi di cromosomi nell'uomo, numerati da 1 a 22, più i cromosomi sessuali X e Y. La maggior parte delle cellule umane contiene un totale di 46 cromosomi: 22 coppie di cromosomi autosomici e una coppia di cromosomi sessuali XX per una femmina o XY per un maschio. Se è presente il numero corretto di cromosomi, tutte le istruzioni genetiche per la crescita e lo sviluppo sono presenti e l'embrione ha maggiori probabilità di svilupparsi in un bambino sano. Tra le cause più comuni di fallimento di impianto o di aborto sono presenti le anomalie cromosomiche. La possibilità di avere embrioni con cromosomi extra o mancanti aumenta con l'età della madre.

EMBRACE è un test non invasivo, effettuato in combinazione con trattamenti di fecondazione in vitro (IVF) per assegnare una priorità agli embrioni per il trasferimento. Il test EMBRACE analizza il DNA circolante rilasciato da un embrione in sesta o settima giornata nel mezzo di coltura. Il numero di cromosomi di un embrione è valutato senza effettuare alcuna biopsia, al fine di identificare gli embrioni con maggiori probabilità di dar vita a un bambino sano. Queste informazioni possono essere utilizzate per stabilire un ordine di priorità per il trasferimento degli embrioni. Il sistema di assegnazione delle priorità di Igenomix si basa su uno studio multicentrico che confronta i risultati dello screening cromosomico di biopsie trofoectodermiche e di DNA embrionale circolante, presente nei terreni di coltura, di oltre 1.300 blastocisti (Rubio et al., 2019, 2020). La probabilità che la blastocisti abbia un risultato trofoectodermico normale/euploide è stata calcolata e rappresentata come "punteggio di Euploidia". Gli embrioni con punteggi di euploidia più alti hanno la priorità come primi candidati al trasferimento. L'obiettivo è consentire a tutti gli embrioni di essere potenziali candidati per il trasferimento.

#### **Descrizione tecnica dell'analisi:**

Il DNA circolante raccolto dal mezzo di coltura è amplificato per aumentare la quantità di materiale genetico presente. Il campione è quindi analizzato mediante sequenziamento massivo (NGS) per tutti i 24 cromosomi. In base ai risultati NGS e alla loro elaborazione con un algoritmo bioinformatico sviluppato da Igenomix, a ciascun campione viene assegnato un punteggio di Euploidia, utilizzato per fornire un ordine di priorità per il trasferimento. Se il materiale genetico è presente in quantità o qualità insufficienti, il DNA circolante potrebbe non essere amplificato con successo e potrebbe non essere possibile ottenere un risultato informativo.

#### **Requisiti del campione (coltura dell'embrione e raccolta del mezzo di coltura):**

Nel laboratorio IVF, gli embrioni sono coltivati in condizioni standard e, dopo circa 4 giorni di sviluppo, ogni embrione sarà trasferito su una nuova goccia di terreno di coltura. Mentre l'embrione continua a crescere e a svilupparsi, il DNA embrionale è rilasciato lentamente nel mezzo di coltura. Al 6°/7° giorno (fase della blastocisti), l'embrione sarà rimosso dalla goccia di coltura e vitrificato. Un campione di circa 10 microlitri del mezzo di coltura rimanente sarà raccolto e posizionato in una singola provetta sterile, che sarà inviata al laboratorio Igenomix.



### **Trasporto in laboratorio:**

La clinica può contattare il laboratorio che organizzerà il ritiro dei campioni. Per la spedizione deve essere utilizzato il kit per PGT fornito da Igenomix Italia.

Per ulteriori dettagli su come inviare i campioni, consultare le istruzioni incluse nel sito Web di IGENOMIX Italia (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o contattare il servizio di assistenza clienti di Igenomix Italia ([supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)).

### **Tempi di consegna del referto:**

Il risultato del test sarà disponibile entro 10 giorni lavorativi dal ricevimento del campione presso Igenomix.

## 3.7 TROMBOFILIA EREDITARIA

### **Descrizione:**

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-reduttasi).

Lo studio delle varianti geniche di questi tre geni è indicato 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.

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. È 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 reductasi)

La metilentetraidrofolato reductasi (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 omocistinemia ed omocistinuria e bassi livelli plasmatici di acido folico. La sintomatologia clinica è grave con ritardo dello sviluppo psico-motorio 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:**

L'analisi 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 (Metilentetraidrofolato reductasi, 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.

#### **Requisiti del campione:**

Per effettuare il test Trombofilia sono necessari prelievi di sangue periferico (in provette EDTA) o campioni di saliva.

#### **Trasporto in laboratorio:**

La clinica deve avvisare il laboratorio il giorno prima del prelievo, così il laboratorio potrà organizzare il ritiro del campione nel migliore dei modi.

Per ulteriori dettagli su come inviare i campioni, consultare le istruzioni incluse nel sito Web di IGENOMIX Italia (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o contattare il servizio di assistenza clienti di Igenomix Italia ([supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)).

#### **Tempi di consegna del referto:**

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

### **3.8 ANALISI FIBROSI CISTICA**

Igenomix Italia offre sia il test di primo livello (144 varianti) che il sequenziamento completo del gene CFTR.

#### **Descrizione:**

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, il liquido seminale, 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 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 (Primo Livello). 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 (Sequenziamento Completo). 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.

#### 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 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.

È 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:**

1. Estrazione del campione di sangue/saliva.
2. Next Generation Sequencing (NGS) su piattaforma "Ion-S5 System (Thermo Fisher Scientific).
3. Analisi bioinformatica mediante la piattaforma IonTorrent Suite.

**Requisiti del campione:**

Per effettuare l'analisi del gene CFTR sono necessari prelievi di sangue periferico (in provette EDTA) o campioni di saliva.

**Trasporto in laboratorio:**

La clinica deve avvisare il laboratorio il giorno prima del prelievo, così il laboratorio potrà organizzare il ritiro del campione nel migliore dei modi.

Per ulteriori dettagli su come inviare i campioni, consultare le istruzioni incluse nel sito Web di IGENOMIX Italia (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o contattare il servizio di assistenza clienti di Igenomix Italia ([supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)).

**Tempi di consegna del referto:**

Il tempo di consegna del referto (TAT) della fibrosi cistica di primo livello è di 15 giorni lavorativi dalla ricezione del campione.

Il tempo di consegna del referto (TAT) del sequenziamento completo del gene CFTR è di 20 giorni lavorativi dalla ricezione del campione.

### 3.9 TEST GENETICO CARRIER SCREENING (CGT) Essential

**Descrizione:**

Il Carrier Genetic Test (CGT) è un test di screening che mira a identificare individui e coppie ad aumentato rischio di concepire bambini affetti da una malattia monogenica ereditaria. La conoscenza di questo rischio può influenzare la decisione di una coppia di concepire e/o incoraggiare la coppia ad adottare misure preventive, tra cui test genetici preimpianto per malattia monogenica (PGT-M) e test genetici prenatali, o ad effettuare fecondazione assistita con gameti provenienti da donatori. Il Test CGT Essential analizza le malattie più frequenti e gravi nella popolazione secondo le più recenti raccomandazioni delle società scientifiche (American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics; ACOG Committee Opinion No. 690. Obstet Gynecol. 2017).

**Descrizione tecnica dell'analisi:**

Il Test si basa su 3 differenti tecniche (Sequencing in NGS, Copy Number Variation e Analisi di Curve di Melting in Real Time PCR):

- Sequencing in NGS per le patologie dovute a mutazioni puntiformi o piccole ins/del. Per tale analisi viene effettuato il sequenziamento completo di 19 geni tramite NGS IonS5 (ThermoFisher).
- 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.

**Requisiti del campione:**

Per effettuare il test CGT sono necessari prelievi di sangue periferico (in provette EDTA) o campioni di saliva.

**Trasporto in laboratorio:**

La clinica deve avvisare il laboratorio il giorno prima del prelievo, così il laboratorio potrà organizzare il ritiro del campione nel migliore dei modi.

Per ulteriori dettagli su come inviare i campioni, consultare le istruzioni incluse nel sito Web di IGENOMIX Italia (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o contattare il servizio di assistenza clienti di Igenomix Italia ([supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)).

**Tempi di consegna del referto:**

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

### 3.10 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 recettività endometriale con un embrione preparato per l'impianto.

**Requisiti del campione:**

Biopsia di tessuto endometriale (~ 70mg) 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.

**Trasporto in laboratorio:**

La clinica deve avvisare il laboratorio almeno il giorno prima della biopsia endometriale, in modo da organizzare il ritiro del campione nel migliore dei modi. Il trasporto avverrà in kit personalizzati forniti dal laboratorio.



Per ulteriori dettagli su come inviare i campioni, consultare le istruzioni incluse nel sito Web di IGENOMIX Italia (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o contattare il servizio di assistenza clienti di Igenomix Italia ([supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)).

#### **Tempi di consegna del referto:**

Il tempo di consegna del referto (TAT) è di 15 giorni lavorativi dalla ricezione del campione.

### 3.11 ANALISI METAGENOMICA DEL MICROBIOMA ENDOMETRIALE (EMMA)

#### **Descrizione:**

EMMA è un test molecolare che fornisce informazioni sul microbiota presente nel tessuto endometriale tramite l'analisi di un pannello custom di batteri. Include informazioni su *Lactobacillus* e altri batteri potenzialmente patogeni per il tratto riproduttivo, alcuni dei quali associati all'Endometrite Cronica (EC). Questo test si basa sul rilevamento di DNA batterico tramite la tecnologia real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), che permette di identificare diversi profili correlati al successo della gravidanza.

Il test EMMA può essere utile in particolare in presenza di ripetuti fallimenti dell'impianto e di aborti spontanei ricorrenti, in quanto fornisce un'analisi della composizione microbica dell'ambiente uterino, comprendendo i batteri patogeni più frequentemente associati all'Endometrite Cronica (EC). Il test EMMA include sempre il test ALICE.

#### **Requisiti del campione:**

Per il test EndomeTRIO (che include i test ERA, EMMA e ALICE) è sufficiente una singola biopsia endometriale. Nel caso in cui il protocollo ERA standard della clinica preveda una doppia biopsia, la procedura di analisi del microbioma verrà effettuata solo sulla prima. Se la richiesta include un test ERA, la biopsia endometriale deve essere prelevata secondo le tempistiche ERA fornite nel manuale EndomeTRIO (120 ore di esposizione al progesterone in un ciclo TOS o 168 ore dopo la somministrazione di hCG in un ciclo naturale). È fondamentale controllare che i livelli di progesterone endogeno siano <1ng/ml nelle 24 ore precedenti la prima assunzione di progesterone esogeno.

Nel caso in cui venga richiesto solo il test EMMA, la biopsia endometriale dovrebbe essere prelevata seguendo lo stesso protocollo del test ERA oppure tra i giorni 15 e 25 del ciclo naturale (solo per le pazienti con ciclo regolare tra i giorni 26 e 32). Se la paziente non ha un ciclo regolare, si consiglia di effettuare un ciclo TOS e di prelevare la biopsia durante i giorni di assunzione di progesterone, preferibilmente P+5. In alternativa, la biopsia potrebbe essere prelevata mentre la paziente assume la Pillola Contraccettiva Orale (PCOs), tra i giorni 14 e 21, se la paziente assume pillole placebo, o in caso contrario dal giorno 14 in avanti (nota: non tutte le PCOs sono valide per il test EMMA, per conferma si consiglia di consultare Igenomix prima di programmare la biopsia).

La biopsia endometriale deve essere prelevata dal *fundus* uterino. Il campione dev'essere approssimativamente di 70 mg e non deve superare la linea bianca segnata sulla criovial di Igenomix. Campioni di dimensioni superiori dovrebbero essere comunque valutati per verificare che il materiale genetico si sia conservato adeguatamente. In caso contrario, sarà richiesta una nuova biopsia. Si raccomanda che il campione sia costituito da tessuto endometriale e non solo da sangue e muco. Si chiede di etichettare la criovial con il nome completo della paziente la sua data di nascita e quella della biopsia. Siccome il microbioma può variare nel tempo, i campioni dovrebbero essere inviati il prima possibile, dopo essere stati conservati in frigo per almeno quattro ore.





### **Trasporto in laboratorio:**

La clinica deve avvisare il laboratorio Igenomix quando il campione è pronto almeno il giorno prima della biopsia endometriale, in modo da organizzare il ritiro del campione nel migliore dei modi. Il trasporto avverrà in kit personalizzati forniti dal laboratorio. Il trasporto è a temperatura ambiente. Si consiglia di spedire i campioni con dei siberini se la temperatura esterna supera i 35°C. Per mantenere la stabilità del campione, il trasporto a temperatura ambiente non dovrebbe superare i 5 giorni al fine di garantire l'efficacia del liquido presente nelle criovial.

Il campione dev'essere imballato secondo una serie di linee guida di ADR conosciuta come P650, o "Istruzioni per l'imballaggio P650" e chiaramente etichettato "*Exempt Human Specimen UN3373*".

Per ulteriori dettagli su come inviare i campioni, consultare le istruzioni incluse nel sito Web di IGENOMIX Italia (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o contattare il servizio di assistenza clienti di Igenomix Italia ([supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)).

### **Tempi di consegna del referto:**

Il medico che ha richiesto il test riceverà i risultati entro 15 giorni lavorativi dalla ricezione del campione da parte di Igenomix.

## 3.12 ANALISI DI ENDOMETRITE INFETTIVA CRONICA (ALICE)

### **Descrizione:**

ALICE è un test molecolare che, tramite tecnologia RT-PCR, rileva la presenza di DNA derivato da batteri potenzialmente patogeni che molto spesso sono causa di infiammazione cronica dell'endometrio, conosciuta come Endometrite Cronica (EC). Questa patologia è stata correlata a condizioni di infertilità e a complicanze ostetriche. Il test ALICE può essere utile per determinare quali batteri patogeni sono presenti nella cavità uterina come possibili cause dell'infiammazione cronica stessa. Questi risultati possono aiutare nel determinare il trattamento più appropriato per eliminare i potenziali patogeni causa della malattia.

### **Requisiti del campione:**

Per il test EndomeTRIO (che include i test ERA, EMMA e ALICE) è sufficiente una singola biopsia endometriale. Nel caso in cui il protocollo ERA standard della clinica preveda una doppia biopsia, la procedura di analisi del microbioma verrà effettuata solo sulla prima. Se la richiesta include un test ERA, la biopsia endometriale deve essere prelevata secondo le tempistiche ERA fornite nel manuale EndomeTRIO (120 ore di esposizione al progesterone in un ciclo TOS o 168 ore dopo la somministrazione di hCG in un ciclo naturale). È fondamentale controllare che i livelli di progesterone endogeno siano <1ng/ml nelle 24 ore precedenti la prima assunzione di progesterone esogeno.

Nel caso in cui venga richiesto solo il test ALICE, la biopsia endometriale dovrebbe essere prelevata seguendo lo stesso protocollo del test ERA oppure tra i giorni 15 e 25 del ciclo naturale (solo per le pazienti con ciclo regolare tra i giorni 26 e 32). Se la paziente non ha un ciclo regolare, si consiglia di effettuare un ciclo TOS e di prelevare la biopsia durante i giorni di assunzione di progesterone, preferibilmente P+5. In alternativa, la biopsia potrebbe essere prelevata mentre la paziente assume la Pillola Contraccettiva Orale (PCOs), tra i giorni 14 e 21, se la paziente assume pillole placebo, o in caso contrario dal giorno 14 in avanti (nota: non tutte le PCOs sono valide per il test EMMA, per conferma si consiglia di consultare Igenomix prima di programmare la biopsia).



La biopsia endometriale deve essere prelevata dal *fundus* uterino. Il campione dev'essere approssimativamente di 70 mg e non deve superare la linea bianca segnata sulla criovial di Igenomix. Campioni di dimensioni superiori dovrebbero essere comunque valutati per verificare che il materiale genetico si sia conservato adeguatamente. In caso contrario, sarà richiesta una nuova biopsia. Si raccomanda che il campione sia costituito da tessuto endometriale e non solo da sangue e muco. Si chiede di etichettare la criovial con il nome completo della paziente la sua data di nascita e quella della biopsia. Siccome il microbioma può variare nel tempo, i campioni dovrebbero essere inviati il prima possibile, dopo essere stati conservati in frigo per almeno quattro ore.

#### **Trasporto in laboratorio:**

La clinica deve avvisare il laboratorio Igenomix quando il campione è pronto almeno il giorno prima della biopsia endometriale, in modo da organizzare il ritiro del campione nel migliore dei modi. Il trasporto avverrà in kit personalizzati forniti dal laboratorio. Il trasporto è a temperatura ambiente. Si consiglia di spedire i campioni con dei siberini se la temperatura esterna supera i 35°C. Per mantenere la stabilità del campione, il trasporto a temperatura ambiente non dovrebbe superare i 5 giorni al fine di garantire l'efficacia del liquido presente nelle criovial.

Il campione dev'essere imballato secondo una serie di linee guida di ADR conosciuta come P650, o "Istruzioni per l'imballaggio P650" e chiaramente etichettato "*Exempt Human Specimen UN3373*".

Per ulteriori dettagli su come inviare i campioni, consultare le istruzioni incluse nel sito Web di IGENOMIX Italia (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o contattare il servizio di assistenza clienti di Igenomix Italia ([supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)).

#### **Tempi di consegna del referto:**

Il medico che ha richiesto il test riceverà i risultati entro 15 giorni lavorativi dalla ricezione del campione da parte di Igenomix.

### 3.13 NACE & NACE24

#### **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. Il test 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 24. Il test NACE è progettato per rilevare trisomie fetali dei cromosomi 21, 18, 13 e per determinare il sesso fetale. Il test NACE24 è progettato per rilevare le aneuploidie cromosomiche fetali e le delezioni/duplicazioni, maggiori di 7 MB in tutti i cromosomi, oltre che determinare il sesso fetale.

#### **Prerequisiti per l'accettazione di un caso di NACE® e NACE®24:**

Questo test è eseguito dalla 10° settimana gestazionale in poi. Qualsiasi caso che non soddisfi questo requisito verrà respinto.

Altre indicazioni specifiche e informazioni cliniche rilevanti possono essere riportate nel modulo di richiesta del test.



### **Requisiti del campione:**

Per effettuare i test NACE e NACE24 è necessario un prelievo di sangue periferico (10 ml) in una provetta Streck (o equivalente) fornita dal laboratorio.

### **Trasporto in laboratorio:**

La clinica deve avvisare il laboratorio almeno il giorno prima del prelievo, in modo da organizzare il ritiro del campione nel migliore dei modi. Il trasporto avverrà in kit personalizzati forniti dal laboratorio.

Per ulteriori dettagli su come inviare i campioni, consultare le istruzioni incluse nel sito Web di IGENOMIX Italia (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o contattare il servizio di assistenza clienti di Igenomix Italia ([supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)).

### **Tempi di consegna del referto:**

Il tempo di consegna del referto (TAT) è di 7 giorni lavorativi per il test NACE e di 10 giorni lavorativi per il test NACE24 dalla ricezione del campione.

## 3.14 TEST GENETICO CARRIER SCREENING (CGT) PLUS E CGT EXOME

### **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.

### **Requisiti del campione:**

Per effettuare i test CGT PLUS e CGT EXOME sono necessari due prelievi di sangue periferico (4ml) in provette con EDTA fornite dal laboratorio.

### **Trasporto in laboratorio:**

La clinica deve avvisare il laboratorio almeno il giorno prima del prelievo, in modo da organizzare il ritiro del campione nel migliore dei modi. Il trasporto avverrà in kit personalizzati forniti dal laboratorio.

Per ulteriori dettagli su come inviare i campioni, consultare le istruzioni incluse nel sito Web di IGENOMIX Italia (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o contattare il servizio di assistenza clienti di Igenomix Italia ([supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)).

### **Tempi di consegna del referto:**

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



### 3.15 TEST PER L'ANALISI DI ANEUPLOIDIE SU LIQUIDO SEMINALE (SAT)

#### **Descrizione:**

Il test per l'analisi di aneuploidie su liquido seminale (SAT) aiuta a valutare l'infertilità maschile misurando la percentuale di spermatozoi con anomalie cromosomiche in un campione di liquido seminale. 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 fluorescente in situ (FISH).

#### **Requisiti del campione:**

Per effettuare il test SAT sono necessari 10 ml di liquido seminale sospeso in mezzo di coltura in un'apposita provetta.

#### **Trasporto in laboratorio:**

La clinica deve avvisare il laboratorio almeno il giorno prima della raccolta del liquido seminale, in modo da organizzare il ritiro del campione nel migliore dei modi.

Per ulteriori dettagli su come inviare i campioni, consultare le istruzioni incluse nel sito Web di IGENOMIX Italia (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o contattare il servizio di assistenza clienti di Igenomix Italia ([supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)).

#### **Tempi di consegna del referto:**

Il tempo di consegna del referto (TAT) è di 10 giorni lavorativi.

### 3.16 ANALISI DEI PRODOTTI DI CONCEPIMENTO (POC)

#### **Descrizione:**

Il POC è un test genetico che può fornire informazioni per determinare se la perdita di gravidanza è stata causata da un'anomalia cromosomica. Il test POC, eseguito su tessuto recuperato da materiale abortivo, è completo, in quanto analizza, tramite NGS, tutti i 24 cromosomi, evidenziando eventuali anomalie cromosomiche gravi.

#### **Prerequisiti per l'accettazione di un caso POC:**

Non sono necessari prerequisiti specifici per accettare un caso POC. Indicazioni di test specifici e informazioni cliniche pertinenti possono essere riportate nel modulo di richiesta del test.

#### **Requisiti del campione:**

Il test POC viene effettuato su materiale abortivo con dimensioni di almeno 3x3 mm, preferibilmente senza sangue, posto in un contenitore con una soluzione salina.

Inoltre, come controllo per testare la contaminazione materna e la poliploidia mediante analisi di microsatelliti (STR), sono richiesti 4 ml di sangue periferico della madre, raccolti in una provetta EDTA (fornita dal laboratorio).



### **Trasporto in laboratorio:**

La clinica deve comunicare al laboratorio quando sarà pronto il campione per organizzare la spedizione. Il trasporto verrà effettuato in kit personalizzati forniti dal laboratorio.

I campioni devono essere inviati al laboratorio Igenomix Italia tramite corriere e imballati secondo il requisito di imballaggio P650 e chiaramente etichettati campione UN3373.

Per ulteriori dettagli su come inviare i campioni, consultare le istruzioni incluse nel sito Web di IGENOMIX Italia (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o contattare il servizio di assistenza clienti di Igenomix Italia ([supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)).

### **Tempi di consegna del referto:**

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

## 3.17 WES (WHOLE EXOME SEQUENCING) E GPDx

### **Descrizione:**

Il WES 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.

Il WES è eseguito su DNA estratto da sangue o saliva. Circa 45 Mb del genoma, corrispondenti al 99% della Consensus Coding Sequence, sono arricchiti con sonde progettate per il genoma umano. La libreria così generata è sequenziata tramite piattaforma NGS e i dati grezzi, prodotti dal sequenziamento, sono elaborati con una pipeline bioinformatica sviluppata internamente da Igenomix.

### **Requisiti del campione:**

Per effettuare il test WES sono necessari due prelievi di sangue periferico (4 ml) in provette con EDTA fornite dal laboratorio.

### **Trasporto in laboratorio:**

La clinica deve avvisare il laboratorio almeno il giorno prima del prelievo, in modo da organizzare il ritiro del campione nel migliore dei modi. Il trasporto avverrà in kit personalizzati forniti dal laboratorio.

Per ulteriori dettagli su come inviare i campioni, consultare le istruzioni incluse nel sito Web di IGENOMIX Italia (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o contattare il servizio di assistenza clienti di Igenomix Italia ([supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)).

### **Tempi di consegna del referto:**

Il tempo di consegna del referto (TAT) è di 25 giorni lavorativi dalla ricezione del campione.



### 3.18 ANALISI DEL CARIOTIPO SU SANGUE PERIFERICO

#### **Descrizione:**

L'indagine citogenetica post-natale ha lo scopo di accertare la presenza o l'esclusione di anomalie cromosomiche numeriche e/o strutturali di dimensioni uguali o superiori alle 10Mb.

#### **Requisiti del campione:**

Per effettuare il test Cariotipo è necessario un prelievo di sangue periferico di almeno 5,5 ml, in una provetta di Lito Eparina correttamente etichettata.

#### **Trasporto in laboratorio:**

La clinica deve comunicare al laboratorio quando sarà pronto il campione per organizzare la spedizione. Il trasporto verrà effettuato in kit personalizzati forniti dal laboratorio.

I campioni devono essere inviati al laboratorio Igenomix Italia tramite corriere e imballati secondo il requisito di imballaggio P650 e chiaramente etichettati campione UN3373.

Per ulteriori dettagli su come inviare i campioni, consultare le istruzioni incluse nel sito Web di IGENOMIX Italia (al link <https://www.igenomix.it/come-inviare-un-campione/>) o contattare il servizio di assistenza clienti di Igenomix Italia ([supportitalia@igenomix.com](mailto:supportitalia@igenomix.com)).

#### **Tempi di consegna del referto:**

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

