

## I. INFORMAZIONI PRELIMINARI PER I PAZIENTI

L'anamnesi personale o familiare indica che esiste il rischio di trasmettere alterazioni genetiche ereditarie o cromosomiche gravi alla nostra prole.

L'equipe medica ha quindi indicato di eseguire la diagnosi preimpianto (PGT) su i pre-embrioni/embrioni<sup>1</sup> come opzione riproduttiva per ridurre significativamente questo rischio.

Siamo stati informati che il rischio può essere ridotto realizzando un'analisi PGT sui nostri pre-embrioni, generati mediante fecondazione in vitro. Siamo inoltre stati informati delle procedure e dei metodi di diagnosi che possono essere impiegati per testare i pre-embrioni, delle probabilità di successo e dei limiti e rischi associati a questo tipo di test.

## II. IN COSA CONSISTE IL TEST GENETICO PREIMPIANTO (PGT)

Il Test Genetico Preimpianto (PGT) è una tecnica di analisi genetica eseguita su un campione biotico del pre-embrione prima del trasferimento in utero. Il PGT viene realizzato per pazienti a rischio di trasmettere alla prole alterazioni cromosomiche e/o genetiche; per contribuire a migliorare le possibilità di selezionare pre-embrioni non affetti da tali alterazioni per il trasferimento in utero.

La procedura di PGT è composta da:

- A. Studi preliminari al PGT (Pre-PGT) ove opportuno,
- B. la fecondazione in vitro,
- C. la biopsia delle cellule del pre-embrione mediante micromanipolazione, e
- D. tecniche di diagnosi genetica (con metodiche di genetica molecolare)
- E. trasferimento del pre-embrione

## III. QUANDO È INDICATO IL PGT?

Questa tecnica è indicata per l'individuazione di pre-embrioni portatori di malattie ereditarie gravi, alterazioni cromosomiche strutturali o numeriche, che possono avere un impatto significativo sulla qualità della vita e/o sull'aspettativa di vita, nonché sull'impianto del pre-embrione.

## IV. TRATTAMENTO

- A. Fase preliminare (Pre-PGT).** In questa fase vengono effettuati test di caratterizzazione molecolare sui pazienti portatori dell'alterazione genetica da diagnosticare, allo scopo di disporre del maggior numero di informazioni prima dello svolgimento del PGT su i pre-embrioni.
- B. Ottenere i pre-embrioni.** L'obiettivo di questa fase è ottenere pre-embrioni che saranno oggetto dell'analisi PGT. A tale scopo verranno impiegate tecniche di procreazione assistita in vitro. Ciò è necessario anche quando i pazienti non presentano alcun tipo di anomalia riproduttiva, dato che non è possibile ottenere in altro modo pre-embrioni in questa fase precoce di sviluppo. Nei casi in cui esistano embrioni crioconservati (vitrificati) non analizzati provenienti da uno o più cicli precedenti, tali pre-embrioni potrebbero essere utilizzati per l'analisi. In tali casi, i pre-embrioni dovranno essere scongelati (de-vitrificati) e la loro idoneità va confermata prima della biopsia.
- C. Biopsia dei pre-embrioni.** La biopsia di solito viene realizzata il quinto, sesto o settimo giorno dopo la fecondazione, quando il pre-embrione è allo stadio di blastocisti. La biopsia embrionale è una procedura mediante la quale vengono prelevate approssimativamente cinque cellule dal trofoectoderma del pre-embrione. Come detto precedentemente, la biopsia può essere realizzata su pre-embrioni generati durante il ciclo di IVF in corso, o su pre-embrioni crioconservati in cicli precedenti. In ogni caso, quando la biopsia è stata realizzata, i pre-embrioni verranno vitrificati, fino a quando si otterrà il risultato dell'analisi.
- D. Diagnosi genetica.** Le cellule ricavate dalla biopsia saranno sottoposte all'analisi genetica. A seconda dell'indicazione clinica possono essere eseguite differenti strategie di analisi PGT o una combinazione di esse. Si spiegano brevemente qui di seguito.

### Diagnosi genetica preimpianto per aneuploidie (PGT-A)

Nei pazienti con indicazione ad analizzare le alterazioni cromosomiche di tipo numerico, viene eseguito il PGT-A (Test Genetico Preimpianto per Aneuploidie). Questa tecnica permette di determinare il numero di copie di ciascuna delle 23 coppie di cromosomi nella biopsia del pre-embrione e di identificare sia i pre-embrioni negativi per aneuploidia cromosomica (normali per il numero di cromosomi, euploidi) sia i pre-embrioni positivi per aneuploidia cromosomica (con alterazione del numero di cromosomi, aneuploidi). È stato dimostrato che il PGT-A rileva tutte le aneuploidie di cromosomi interi e determinate aneuploidie segmentali. Si possono inoltre rilevare alcune anomalie che coinvolgono un set completo di 23 cromosomi in eccesso o mancanti (triploidia o aploidia). Il PGT-A viene realizzato mediante NGS (Next Generation Sequencing), con la piattaforma PGTseq. La biopsia del pre-embrione viene realizzata allo stadio di blastocisti.

Nei casi in cui verrà richiesta l'analisi combinata di una malattia monogenica e di aneuploidie, verrà realizzata un'unica biopsia del pre-embrione e sulla stessa biopsia si potranno eseguire entrambi i tipi di analisi.

<sup>1</sup> In Paesi come la Spagna, la legislazione si riferisce agli embrioni in vitro con meno di 14 giorni di sviluppo come "pre-embrioni", mentre in altri Paesi la legislazione li definisce "embrioni" dal momento della fecondazione, senza fare questa distinzione. Ai fini dei test di diagnosi genetica preimpianto, non c'è differenza, dato che la biopsia per ottenere il campione avviene tra i giorni 5 e 7 dopo la fecondazione.

**Diagnosi Genetica Preimpianto per riarrangiamenti cromosomici strutturali (PGT-SR)**

Nei pazienti in cui l'indicazione è un riarrangiamento cromosomico strutturale, come traslocazioni o inversioni cromosomiche, viene eseguito il PGT-SR (Test Genetico Preimpianto per riarrangiamenti strutturali) allo scopo di identificare i pre-embrioni negativi/bilanciati per le regioni cromosomiche coinvolte nel riarrangiamento. La biopsia del pre-embrione viene realizzata allo stadio di blastocisti. Come avviene nell'analisi PGT-A, il PGT-SR viene realizzato mediante NGS, con la piattaforma PGTseq.

Viene anche analizzato il numero di copie dei restanti cromosomi non interessati dal riarrangiamento, ovvero oltre ai cromosomi interessati dall'alterazione strutturale, viene analizzato anche il resto del set cromosomico per il rilevamento di aneuploidie.

**Diagnosi Genetica Preimpianto per malattie monogeniche (PGT-M)**

Nei pazienti in cui l'indicazione è una malattia monogenica, viene eseguito il PGT-M (Test Genetico Preimpianto per malattie monogeniche), tecnica di diagnosi molecolare che permette l'identificazione di pre-embrioni geneticamente normali per la specifica malattia genetica in esame, in modo da distinguerli dai pre-embrioni che invece hanno ereditato l'alterazione genetica associata alla malattia monogenica. Il PGT-M viene realizzato con il metodo *PGTseq-M* o alternativamente *Karyomapping*, associato all'analisi diretta della/e mutazione/i familiare/i quando possibile. La biopsia del pre-embrione viene realizzata allo stadio di blastocisti. L'analisi cromosomica PGT-A può essere eseguita in maniera combinata al PGT-M, allo scopo di rivelare anche i pre-embrioni che hanno un numero anomalo di cromosomi.

**E. Trasferimento del pre-embrione.** L'equipe medica del centro di PMA deciderà quali pre-embrioni trasferire in utero, dopo aver considerato la costituzione cromosomica e/o genetica e la vitalità dei pre-embrioni.

**V. RISULTATI**

I risultati dei test genetici devono essere interpretati nel contesto dei risultati di test di laboratorio supplementari, dell'anamnesi famigliare e di ulteriori informazioni cliniche. Si raccomanda la consulenza genetica per discutere le implicazioni dei risultati di questi test.

Nonostante l'elevata affidabilità dell'analisi PGT, la tecnica presenta dei limiti intrinseci. Pertanto, in qualsiasi gravidanza ottenuta dopo PGT, vi è l'indicazione ad eseguire un test prenatale di conferma, poiché il test PGT non deve essere considerato un sostituto del test prenatale. Si raccomanda di discutere questo punto con l'equipe di medicina materno-fetale nel caso di una gravidanza in corso.

L'efficacia complessiva dei test PGT dipende dal numero di pre-embrioni disponibili, dal grado di sviluppo e dall'accuratezza del metodo di diagnosi citogenetica o molecolare adottato. Inoltre, quando il test PGT viene utilizzato con l'obiettivo di rilevare una malattia monogenica, il risultato finale sarà condizionato dal tipo di ereditarietà del gene (recessiva o dominante) e dal numero di pre-embrioni sani disponibili alla fine dell'analisi.

In generale, il tasso medio di gravidanza per trasferimento embrionale in cicli IVF+PGT si attesta tra il 50% e il 60%. Tale esito dipende in gran parte dall'età della donna, dalla qualità dei pre-embrioni e dalle concause che hanno determinato l'indicazione al trattamento. Le varie tecniche di PGT vengono utilizzate da più di 25 anni e non sono state descritte in letteratura anomalie dovute al loro impiego; pertanto, ci sono evidenze per considerare sicuro questo trattamento.

**I possibili risultati nei casi di PGT-A sono:**

- **Negativo:** Non è stata rilevata alcuna aneuploidia completa o segmentale. Questo risultato indica che non sono stati rilevati cromosomi interi in più o in meno, né anomalie segmentali.
- **Positivo:** È stata rilevata aneuploidia completa e/o segmentale. Questo risultato indica che è stato rilevato almeno un cromosoma intero in più o in meno, e/o anomalie segmentali.
- **Nessun risultato:** Fa riferimento a un fallimento dell'amplificazione del DNA o a risultati inconclusivi. In questi casi, si raccomanda di realizzare una nuova biopsia per poter ripetere l'analisi, sempre che la qualità del pre-embrione lo permetta.

**I possibili risultati nei casi di PGT-SR sono:**

- **Negativo/bilanciato:** pre-embrione per il quale si prevede un numero normale di cromosomi (46,XX o 46,XY) o comunque un riarrangiamento cromosomico bilanciato nel campione bioptico (dato che la tecnologia utilizzata non permette di distinguere questi due stati).
- **Positivo:** pre-embrione per il quale si prevede un numero anormale di cromosomi nel campione bioptico. Si tratta di pre-embrioni per i quali è stato determinato un elevato rischio di anomalia cromosomica.
- **Positivo/Sbilanciato:** pre-embrione che ha ereditato il riarrangiamento cromosomico strutturale in maniera squilibrata. In tali pre-embrioni si identificano guadagni e/o perdite di frammenti cromosomici derivanti dall'alterazione strutturale di cui è portatore/portatrice il/la paziente.
- **Nessun risultato:** Fa riferimento a un fallimento dell'amplificazione del DNA o a risultati inconclusivi. In questi casi, si raccomanda di realizzare una nuova biopsia per poter ripetere l'analisi, sempre che la qualità del pre-embrione lo permetta.

I possibili risultati nei casi di PGT-M sono:

- **Negativo:** pre-embrione che non dovrebbe aver ereditato l'alterazione genetica associata alla condizione monogenica. Inoltre, pre-embriani nei quali non sono state identificate alterazioni cromosomiche.
- **Positivo:** pre-embrione che si prevede abbia ereditato l'alterazione genetica associata alla condizione monogenica. Rientrano in questa categoria anche i pre-embriani che presentano anomalie cromosomiche.
- **Portatore:** pre-embrione che si prevede sia portatore sano della malattia monogenica in esame. Si applica alle malattie autosomiche recessive e alle malattie recessive associate al cromosoma X. Inoltre, pre-embriani nei quali non sono state identificate alterazioni cromosomiche.
- **Nessun risultato:** Fa riferimento a un fallimento dell'amplificazione del DNA o a risultati inconclusivi. In questi casi, si raccomanda di realizzare una nuova biopsia per poter ripetere l'analisi, sempre che la qualità del pre-embrione lo permetta.
- **Non informativo:** L'accuratezza del test dipende dai risultati ottenuti dal Karyomapping o PGTseq-M, con o senza analisi diretta della/e mutazione/i. Se avvenisse un evento di ricombinazione tra la mutazione e i marcatori polimorfici fiancheggiati, ciò renderebbe i risultati del PGT-M non conclusivi, compromettendo l'accuratezza del test e facendo sì che il pre-embrione venga classificato come "non informativo". Lo stato genetico di un pre-embrione "non informativo" rimane sconosciuto. In tali casi, non si raccomanda di realizzare una seconda biopsia.

## VI. LIMITI DEL PGT

Limiti comuni a tutti i test PGT (PGT-A, PGT-SR, PGT-M)

Si raccomanda di evitare rapporti sessuali non protetti dai 15 giorni precedenti il prelievo degli ovociti fino a dopo l'esito del test di gravidanza, che viene eseguito circa due settimane dopo il trasferimento dei pre-embriani in utero. I rapporti sessuali entro questo periodo di tempo potrebbero portare ad una gravidanza naturale con un embrione non testato, invalidando i risultati di PGT.

Il PGT riduce al minimo la possibilità di trasferire pre-embriani portatori dell'alterazione cromosomica e/o genetica oggetto di studio. Come per qualsiasi tecnica di diagnosi medica, esiste un margine di errore del test: nel PGT la possibilità teorica di errore diagnostico sullo stato genetico del pre-embrione è stimata all'1-2%. Pertanto, in qualsiasi gravidanza ottenuta dopo PGT, vi è l'indicazione ad eseguire un test prenatale di conferma, poiché il test PGT non deve essere considerato un sostituto del test prenatale. Si raccomanda di discutere questo punto con l'équipe di medicina materno-fetale nel caso di una gravidanza in corso. Sebbene sia molto improbabile, c'è la possibilità che un campione biopsico venga perso o danneggiato in qualsiasi fase: in clinica, durante il trasporto o in laboratorio. In tali casi, non è possibile emettere un referto e sarà necessario eseguire una nuova biopsia del pre-embrione, purché la qualità embrionale lo consenta.

Come avviene per qualsiasi altra tecnica di laboratorio, il PGT può essere influenzato da errori che possono compromettere il risultato ottenuto. Le fonti più comuni di errori sono: errori umani durante la raccolta e l'elaborazione dei campioni, errori nelle attrezzature e nei materiali di laboratorio, contaminazione dei campioni da parte di altre cellule o materiale genetico esterno, o inosservanza delle condizioni preanalitiche stabilite per garantire la validità dei risultati ottenuti.

Il PGT non offre alcuna garanzia di avere una gravidanza o una prole sana (non affetta da difetti congeniti).

Poiché il PGT non analizza tutti i tipi di anomalie cromosomiche o genetiche, non è possibile escludere la possibilità che un embrione possa essere affetto da altri tipi di anomalie genetiche e/o difetti alla nascita. Nella popolazione generale, esiste un rischio del 3-5% che un bambino nasca con un difetto psicofisico congenito per cause genetiche e/o acquisite. L'uso del PGT non riduce tale rischio.

C'è la possibilità che non si ottenga un risultato conclusivo da un campione di biopsia, che in tal caso verrà refertato come "nessun risultato". Tale circostanza può verificarsi quando la biopsia contiene DNA degradato, oppure per limiti tecnici di altro tipo. Questo problema generalmente colpisce meno del 5% dei campioni. Se il risultato finale è "nessun risultato" il team medico consiglierà di non trasferire il pre-embrione. In questi casi verrà prescritta una nuova biopsia del pre-embrione, sempre che la qualità embrionale lo permetta.

Il PGT può indicare un numero di copie cromosomiche intermedio, risultato noto anche come "mosaicismo putativo". Per mosaicismo si intende una combinazione di cellule normali e anomale a livello cromosomico nel campione analizzato. Le biopsie dei pre-embriani che rientrano in questa categoria mostrano almeno un cromosoma intero o un segmento di un cromosoma nel range intermedio del mosaico. Juno Genetics non rivela, per routine, la presenza di mosaicismo putativo in biopsie di pre-embriani. I pre-embriani "mosaico", secondo le evidenze scientifiche attuali, hanno la stessa capacità di impianto e portare ad una gravidanza a termine di embriani senza mosaicismo; pertanto, il mosaicismo putativo viene considerato un risultato secondario e dal significato clinico incerto. In ogni caso, la decisione di riportare sul referto lo stato di mosaicismo può essere discussa con l'équipe medica che richiederà a Juno Genetics eventuali cambiamenti.

In ogni caso la raccomandazione clinica finale dei pre-embriani da trasferire in utero sarà di competenza del team medico.

Limiti comuni dei test PGT-A e PGT-SR

Questi test non analizzano alcuna condizione ereditaria/genetica o non genetica presente nell'anamnesi familiare di una persona.

Nel PGTseq-A e PGTseq-SR si analizzano le 23 coppie di cromosomi e si rileva la maggior parte delle anomalie nel numero di copie, o la perdita

di un set completo di cromosomi (aploidia). Tuttavia, determinate classi di anomalie non sono rilevabili, come ad esempio alcune forme di poliploidia (es. tetraploidia 92,XXXX).

Un'altra categoria di anomalie che potrebbero non essere rilevate sono le perdite o duplicazioni di piccoli frammenti di cromosomi, denominate anomalie segmentali. In generale le aneuploidie segmentali al di sotto di 3Mb non vengono rilevate; tuttavia, i limiti di rilevazione delle aneuploidie segmentali variano a seconda del cromosoma e della qualità del campione biotico. Non è possibile prevedere la probabilità che un'aneuploidia segmentale sia presente nel feto.

Non è possibile garantire il rilevamento di disomie uniparentali, ovvero quando entrambi i set di cromosomi provengono dallo stesso genitore invece di essere uno del padre e uno dalla madre.

La piattaforma utilizzata nei PGT (PGTseq) è stata validata utilizzando campioni di pre-embrioni generati mediante iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI). L'uso della fecondazione in vitro convenzionale potrebbe aumentare il rischio di contaminazione da fonti materne o paterne. Se la contaminazione non venisse rilevata, si potrebbe verificare un risultato falso negativo o falso positivo.

La piattaforma PGTseq non è in grado di rilevare tutte le aneuploidie segmentali o varianti del numero di copie (CNV). Un risultato "Negativo" non elimina il rischio di aneuploidia segmentale. Si raccomanda una consulenza genetica per valutare la possibilità di eseguire una diagnosi prenatale di conferma. La maggior parte delle varianti del numero di copie (CNV) che sono identificate in fase prenatale e post-natale non sarebbero rilevabili dal test PGT-A poiché sono al di sotto del limite di rilevazione.

I punti di rottura (*breakpoint*) delle aneuploidie segmentali identificati con l'uso di PGTseq non risultano precisi. È possibile che il segmento del cromosoma deleto/duplicato sia più piccolo o più grande rispetto a quanto indicato nel referto di PGT-A e PGT-SR. Data questa limitazione, Juno Genetics non effettua una classificazione del significato clinico delle aneuploidie segmentali.

Talvolta i risultati dei test PGT-A ed SR possono essere indicativi di un'anomalia cromosomica ereditaria in uno dei membri della coppia, come un riarrangiamento cromosomico strutturale o del materiale cromosomico in eccesso/mancante. Questo tipo di risultato viene considerato come un risultato accidentale e sarà comunicato ai pazienti. In questo caso, è possibile che siano necessari test genetici supplementari.

#### Limiti specifici del test PGT-SR

Pur essendo generalmente possibile rilevare perdite e duplicazioni di frammenti di cromosomi nella biopsia del pre-embrione, non è possibile distinguere i pre-embrioni che hanno una forma bilanciata del riarrangiamento cromosomico (la stessa condizione del genitore portatore del riarrangiamento strutturale) da quelli con un set di cromosomi completamente normale. Ciò avviene perché in queste due situazioni la quantità di materiale cromosomico è la stessa.

L'accuratezza del PGT-SR dipende dalle informazioni genetiche fornite a Juno Genetics presenti nelle cartelle cliniche e nei referti dei test genetici precedentemente eseguiti. Le informazioni fornite a Juno Genetics vengono valutate per determinare se il metodo PGTseq-SR possa rilevare i prodotti sbilanciati derivanti dal riarrangiamento in esame. La definizione errata dei punti di rottura (*breakpoint*) cromosomici e/o errori nelle informazioni sull'anamnesi familiare fornite a Juno Genetics può influire sulla capacità del test PGT-SR di rilevare i prodotti sbilanciati del riarrangiamento.

Il PGTseq-SR è indicato per rilevare solo i prodotti sbilanciati del riarrangiamento cromosomico specifico indicato nelle informazioni fornite a Juno Genetics. L'accuratezza nel rilevare i prodotti sbilanciati del riarrangiamento è >98%, premesso che le informazioni sul cariotipo fornite a Juno Genetics siano accurate.

Questo test riduce, ma non elimina, il rischio di riarrangiamento sbilanciato negli embrioni identificati come "negativi/bilanciati".

#### Limiti specifici del test PGT-M

Le procedure eseguite per il PGT-M si concentrano sull'identificazione di specifiche patologie genetiche ereditarie, a seconda dell'indicazione. Comunque, in alcuni casi la tecnica utilizzata per il PGT-M permette di rilevare informazioni relative allo stato cromosomico del pre-embrione. Queste informazioni saranno fornite ai pazienti, qualora disponibili. Le anomalie cromosomiche avvengono frequentemente nel pre-embrione umano e possono potenzialmente provocare un fallimento dell'impianto o un aborto. In ogni caso la raccomandazione clinica finale sulla selezione dei pre-embrioni da trasferire in utero sarà di competenza del team medico.

Questo test non esclude la possibilità di altre varianti nel gene studiato, comprese le mutazioni *de novo*.

Il test PGT-M utilizzato è specificamente progettato per analizzare la regione/gene di interesse indicato nella richiesta del test. Non verranno studiati altri geni/regioni aggiuntive.

Si stima che l'accuratezza del PGT-M per la rilevazione di una patologia monogenica sia >95% a seconda della metodologia utilizzata. Tuttavia, è importante tenere in considerazione che il rischio di una gravidanza/prole affetta, dopo il trasferimento di un pre-embrione indicato come "normale" o "portatore" non è nullo. L'obiettivo del test non è garantire una gravidanza/prole non affetta, ma di ridurre il rischio che un embrione affetto venga trasferito in utero. Nonostante l'elevata affidabilità dell'analisi PGT-M, la tecnica presenta delle limitazioni intrinseche. Pertanto, vi è l'indicazione ad eseguire un test prenatale di conferma, poiché il test PGT non deve essere considerato un sostituto del test prenatale. Si raccomanda di discutere questo punto con l'équipe di medicina materno-fetale nel caso di una gravidanza in corso.

L'uso dell'iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI) come metodo di fecondazione è altamente raccomandato per i casi di PGT-M, in quanto aiuta a ridurre il rischio di contaminazione del DNA da parte degli spermatozoi. Se la contaminazione fosse presente ma non venisse

rilevata, si potrebbero verificare diagnosi errate.

## VII. ALTERNATIVE ALLA TECNICA DI PGT

- Concepimento naturale seguito da diagnosi prenatale, premesso che la coppia consideri la possibilità di interruzione volontaria della gravidanza se venissero rilevate delle anomalie del feto.
- Uso dei gameti (ovociti e/o spermatozoi) di donatore, a seconda del portatore della malattia.
- Adozione legale

## VIII. ASPETTI ECONOMICI

I prezzi e le condizioni vigenti presso il centro per l'esecuzione di questi test, qualora esistenti, verranno spiegate in dettaglio presso il centro stesso in cui la coppia è in cura per il trattamento di IVF.

Il laboratorio JUNO non si occupa di casi di PGT trattando direttamente con i pazienti per cui non sarà possibile in nessun caso fornire un preventivo o un costo approssimativo di questo servizio.

## IX. ASPETTI LEGALI GENERALI CONNESSI CON LA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA E SPECIFICI SULLA DIAGNOSI E SUL TRATTAMENTO PREIMPIANTO

Il campione biologico, assieme ai dati personali necessari per la prestazione del servizio, sarà inviato per l'analisi alle strutture di Juno Genetics España, S. L., presso il Parco tecnologico di Paterna (46980), Valencia, España, Ronda de Guglielmo Marconi, 11, edificio A, secondo piano, locali A-1-2 e A-2-2. Le analisi genetiche del campione verranno svolte secondo quanto stabilito dalle pertinenti leggi spagnole, in particolare la Legge 14/2006 sulle tecniche di procreazione umana medicalmente assistita e la Legge 14/2007 sulla ricerca biomedica.

Fermo restando quanto sopra, si informa che in caso di qualsiasi impedimento o incidente temporaneo in questo Laboratorio che possa ritardare l'esito del Suo test (ad esempio: guasto alle apparecchiature di analisi genetica, fermi di manutenzione tecnica, interruzioni nella fornitura di materiali, ecc.) al fine di fornire il servizio richiesto e ottenere il risultato dell'analisi nel più breve tempo possibile, il Suo campione e i dati personali necessari per la fornitura del servizio saranno inviati al laboratorio Juno Genetics Ltd., Hayakawa Building, Edmund Halley Road, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GB, Regno Unito, senza alcun costo aggiuntivo. Questa circostanza sarà indicata nel referto emesso da questo Laboratorio, che avrà realizzato l'analisi in conformità con quanto stabilito dallo *Human Tissue Act* del 2004.

Nel caso in cui una parte o la totalità dei test non possa essere eseguita in nessuno dei suddetti laboratori, Juno Genetics si riserva la facoltà di effettuare le analisi presso un laboratorio di riferimento. Tale circostanza verrà indicata nel referto finale che verrà emesso.

In qualsiasi caso, sarà applicabile la Convenzione di Oviedo sui Diritti Umani e Biomedicina del 1997, che indica che si può procedere a test predittivi di condizione genetica solo se a fini medici o di ricerca medica, e sotto riserva di una consulenza genetica appropriata.

## X. RISERVATEZZA DEI DATI, CONSERVAZIONE E USO PER LO STUDIO DEI CAMPIONI

La privacy del paziente e dei donatori è una priorità per Juno Genetics. Tutte le informazioni personali e i risultati genetici sono strettamente confidenziali. Le uniche persone che possono accedere a queste informazioni sono il personale della clinica di riproduzione, il Laboratorio Juno Genetics che analizza il campione e le autorità competenti qualora la legislazione della giurisdizione competente lo preveda.

In conformità con l'attuale norma sulla protezione dei dati facente parte del Regolamento UE 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati, e con le leggi nazionali sulla protezione dei dati, come la Legge organica 3/2018, del 5 dicembre, Protezione dei dati personali e garanzia dei diritti digitali applicabile in Spagna e, se del caso, la *Data Protection Act* 2018 del Regno Unito, l'utente ha il diritto di esercitare, se lo desidera, il diritto di accesso ai Suoi dati personali. Ha il diritto di esercitare, se lo desidera, il diritto di accesso, rettifica, cancellazione e revoca dei consensi concessi, esercitare il Suo diritto alla limitazione del trattamento, alla portabilità e di non essere soggetto a una decisione basata unicamente sul trattamento automatizzato dei Suoi dati al seguente indirizzo postale:

- Juno Genetics España, S. L., Parco tecnologico di Paterna (46980), Valencia, España, Ronda de Guglielmo Marconi, 11, edificio A, secondo piano, locali A-1-2 e A-2-2 (nel caso in cui le Sue analisi venissero svolte presso tale Laboratorio).
- Juno Genetics Ltd., Hayakawa Building, Edmund Halley Road, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GB, Regno Unito (nel caso in cui la sua analisi sia effettuata in questo laboratorio per circostanze eccezionali riportate nel presente documento).
- E in entrambi i casi all'indirizzo DPO di Juno Genetics: [Juno.DPO@junogenetics.com](mailto:Juno.DPO@junogenetics.com)

I dati personali saranno trattati esclusivamente per i seguenti scopi: (1) ottemperare agli obblighi derivanti dalla prestazione dei servizi richiesti (liceità basata sull'art.6.1.b.e 9.2.h del RGPD); (2) rivedere e garantire la qualità dei servizi forniti (audit interni, controlli di qualità, studi di convalida di laboratorio la cui liceità si basa sull'articolo 6.1. f del RGPD); (3) scopi educativi/formativi, soggetti all'anonimizzazione previamente realizzata e costante, mediante la quale viene resa impossibile l'identificazione del paziente in questione; (4) scopi di ricerca, pubblicazioni scientifiche e presentazioni, soggette all'anonimizzazione previamente realizzata e costante, garantendo così l'impossibilità di identificazione della persona. La ricerca sarà condotta in conformità con il regolamento generale sulla protezione dei dati e le leggi nazionali

in materia di protezione dei dati; (5) dare una risposta personalizzata ai quesiti o suggerimenti sollevati dal paziente richiedente il test e verificare che il test sia stato eseguito correttamente e che i dubbi siano stati risolti (liceità basata sull'articolo 6.1.b del RGPD); e (6) follow-up dei pazienti in futuro per ottenere pareri sul servizio ricevuto (legittimazione basata sull'art. 6.1.f del RGPD). I dati saranno conservati per un minimo di cinque anni, a meno che le leggi locali della giurisdizione competente non indichino diversamente. Infine, si informa che qualora ritenga che i Suoi diritti in materia di protezione dei dati non siano stati rispettati, potrà presentare un reclamo presso il Garante di controllo competente in materia di protezione dei dati.

Oltre a quanto precedentemente specificato, Juno Genetics Ltd divulgherà i risultati delle Sue analisi solo al Suo medico, tranne che Lei (o una persona legalmente autorizzata ad agire a Suo nome) non specifichi altrimenti per iscritto, o che la rivelazione venga ingiunta da un tribunale.

#### Destinatari dei dati

Al fine di migliorare la ricerca e lo sviluppo delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, i dati personali e genetici potranno essere consultati da altri centri o entità del gruppo nei casi in cui le informazioni derivanti dai test effettuati siano suscettibili di essere utilizzate in studi clinici da uno qualsiasi di tali soggetti conformemente indicato nel regolamento generale sulla protezione dei dati e nelle legislazioni nazionali in materia di protezione dei dati. A tal fine, la informiamo che qualsiasi dato che possa rivelare la sua identità personale e/o quella della sua famiglia sarà dissociato, trattato con assoluta riservatezza e solo per le finalità di ricerca e sviluppo in relazione ai servizi prestati dal gruppo, implementando le misure di sicurezza necessarie per garantire la sicurezza e la riservatezza dei dati.

Per quanto riguarda la comunicazione di dati a scopo di ricerca e sviluppo:

- Sì, desidero che Juno Genetics condivida le mie informazioni per scopi di ricerca e sviluppo
- NO, non voglio che Juno Genetics condivida le mie informazioni per scopi di ricerca e sviluppo

## XI. AUTORIZZAZIONE ALL'USO DEI CAMPIONI IN ECCESSO O SCARTATI PER L'OTTIMIZZAZIONE E LA CONVALIDA DI NUOVI TEST

Per Juno Genetics è molto importante avere la possibilità di utilizzare campioni in eccesso o scartati per ottimizzare o convalidare nuovi test e sviluppare nuove metodologie di analisi, comprese le nuove tecnologie basate sullo sviluppo di applicazioni di Intelligenza Artificiale in modo che tali sviluppi e miglioramenti possano essere d'aiuto in futuro per altre coppie, per casi simili al Suo. I campioni in eccesso, utilizzati a tale scopo, verranno impiegati in forma anonima e selezionati in cieco e ciò esclude la possibilità di comunicarle quanto scoperto. Tali pratiche vengono realizzate esclusivamente nel laboratorio di Juno Genetics.

I risultati clinici, le informazioni e i dati grezzi possono essere rivisti e/o rielaborati per successive pubblicazioni e presentazioni scientifiche. Tali dati saranno soggetti costantemente a previa anonimizzazione, garantendo così che in nessuna circostanza sia possibile l'identificazione della persona. Tutti i trattamenti e le procedure saranno effettuati in conformità con il Regolamento generale sulla protezione dei dati e le leggi nazionali sulla protezione dei dati.

Comprendo anche che Juno Genetics può utilizzare le informazioni risultanti per pubblicazioni scientifiche di risultati e la relativa presentazione dopo aver reso anonime tutte le informazioni personali.

Comprendo e accetto che, poiché tutte le informazioni sono state precedentemente rese anonime, non potrò, né ora né in futuro, accedere a nuovi risultati o scoperte, né potrò trarre alcun beneficio economico dalle pubblicazioni e dalle presentazioni e che non riceverò alcun compenso per i prodotti sviluppati a partire dai suddetti risultati.

## XII. UNA VOLTA LETTO E COMPRESO QUANTO ANTERIORMENTE ESPOSTO, LE PARTI INTERESSATE RESTANO INFORMATE IN MERITO A:

- Mi è stato comunicato che non esiste alcun obbligo di sottopormi alle suddette analisi genetiche; pertanto, acconsento liberamente e volontariamente al loro svolgimento.
- Indicazione, procedure, probabilità di successo, rischi e complicazioni del programma di diagnosi preimpianto proposto.
- I risultati del mio test possono avere implicazioni per altri membri della mia famiglia. Riconosco che i miei risultati a volte possono essere utilizzati per fornire cure mediche adeguate ad altre persone. Ciò potrebbe avvenire previo colloquio con me, o in modo tale da non identificarmi personalmente in questo processo.
- Che i procedimenti possono essere sospesi in qualsiasi fase di realizzazione, sia per ragioni mediche, sia su richiesta della parte interessata, premesso che ciò non comporti nessun tipo di danno per i pazienti o per i pre-embrioni idonei già prodotti.
- La normale prassi nei laboratori di analisi genetica è quella di conservare il DNA estratto dai campioni ricevuti anche dopo il completamento del test richiesto. Il mio campione potrebbe essere utilizzato come "controllo di qualità" per altri test, ad esempio

quello dei membri della famiglia. La metodologia di analisi del DNA o dei "dati grezzi" generati può renderne impraticabile l'utilizzo da parte di laboratori terzi.

- Sia i risultati del mio test che il referto emesso entreranno a far parte della mia cartella clinica.
- Sono consapevole che il personale sanitario di questo centro è disponibile ad approfondire qualunque aspetto delle informazioni che non sia sufficientemente chiaro.

Ho compreso le spiegazioni che mi sono state fornite in un linguaggio chiaro e semplice. Nel caso in cui il test sia stato effettuato nel contesto di un trattamento di procreazione medicalmente assistita, il medico che ci ha assistito nella clinica di cui sono paziente mi ha permesso di effettuare tutte le osservazioni, mi ha chiarito tutti i dubbi che gli ho sottoposto e mi ha spiegato le implicazioni dei possibili risultati del test.

Comprendo anche che, in qualsiasi momento e senza necessità di dare alcuna spiegazione, potrò revocare il consenso che presto in questo momento. Tuttavia, siamo informati che, a seconda del momento in cui il test viene revocato, potrebbe essere richiesto il pagamento dei costi associati al test già sostenuti prima della revoca. Principalmente i materiali e i reagenti associati al test, nonché i costi di trasporto dei campioni.

Dichiaro pertanto la mia soddisfazione in merito alle informazioni ricevute e di comprendere la portata e i rischi del trattamento.

### XIII. DATI DEI PAZIENTI E DEL PERSONALE SANITARIO AUTORIZZATO

PAZIENTE 1	PAZIENTE 2 (tranne donna single)
Nome del PAZIENTE 1	Nome del PAZIENTE 2
Data di nascita del PAZIENTE 1	Data di nascita del PAZIENTE 2
Domicilio del PAZIENTE 1	Domicilio del PAZIENTE 2 ( <input type="checkbox"/> Stesso domicilio del PAZIENTE 1)
Numero documento di identità PAZIENTE 1	Numero documento di identità PAZIENTE 2

Autorizzazione:

Dopo aver letto il documento COMPLETO con un totale di 7 pagine e 13 (XIII) sezioni, autorizziamo il personale dell'Unità di Procreazione a realizzare con i nostri embrioni il programma di diagnosi preimpianto proposto.

Firma PAZIENTE 1	Firma PAZIENTE 2

Nome del PERSONALE SANITARIO AUTORIZZATO	N. iscrizione Ordine	Data e firma

Dichiaro che:

Ho spiegato i contenuti di questi test e i relativi rischi e ho chiarito i dubbi e risposto alle domande che l'interessato mi ha rivolto. Mi impegno inoltre a prestare la necessaria consulenza genetica posteriore in funzione dei risultati del test