

Convegno Nazionale di Epidemiologia  
Congresso del Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica  
3-4 ottobre 2002

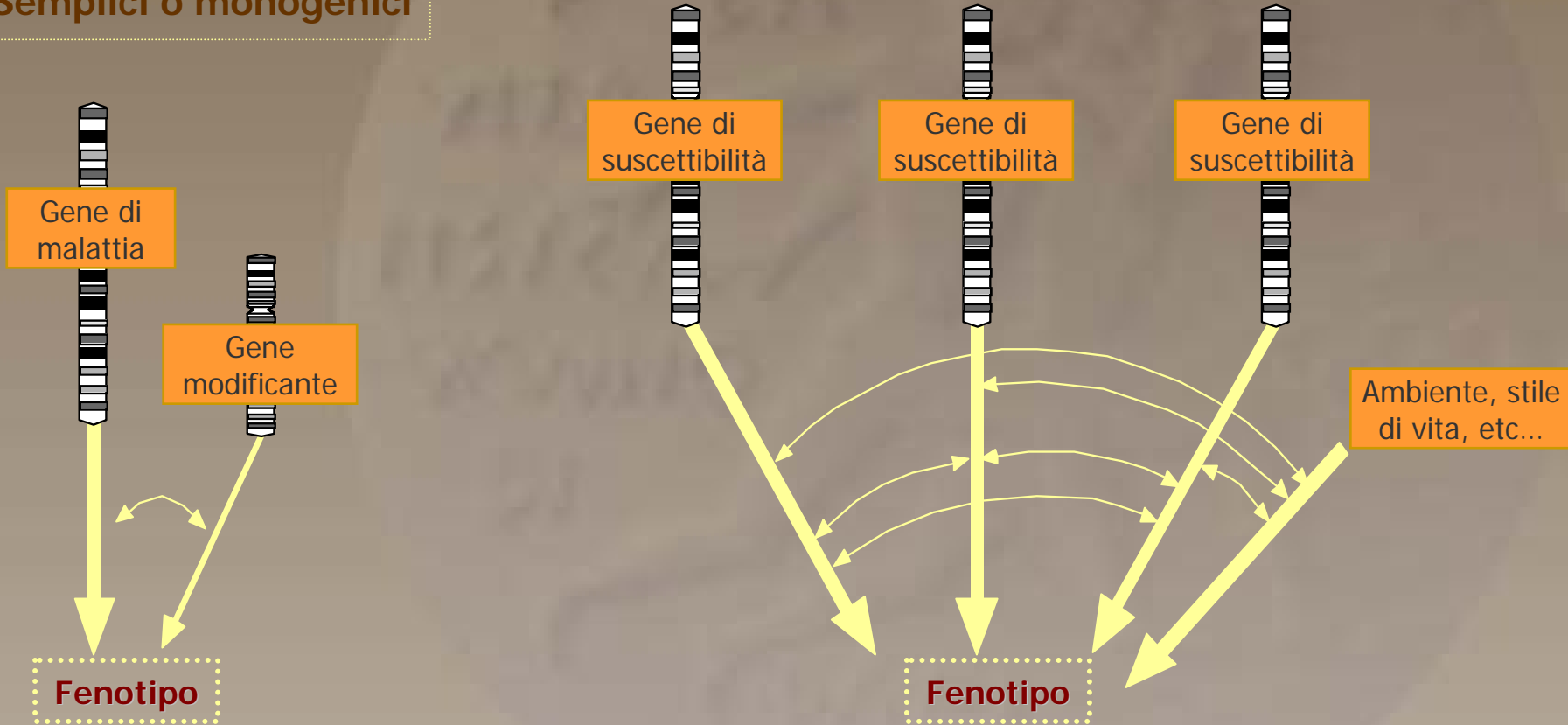
## Uso del Registro Gemelli nell'epidemiologia genetica

Lorenza Nisticò, Rodolfo Cotichini, Corrado Fagnani, Valeria Patriarca,  
Cristina D'Ippolito, Lia Cirrincione, Antonia Stazi  
*Reparto di Epidemiologia Clinica*

# Caratteri genetici

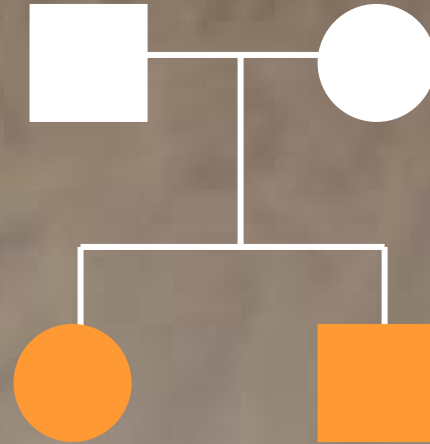
## Complessi o multifattoriali

## Semplici o monogenici

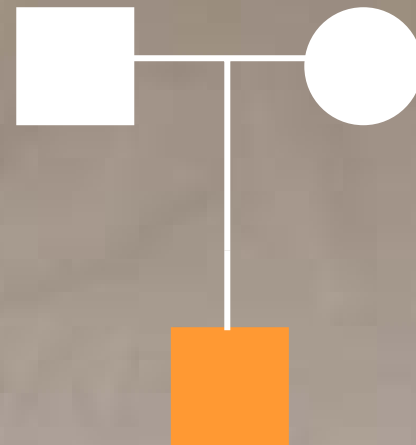


# Strategie per l'identificazione dei geni di malattie complesse

Studi di linkage

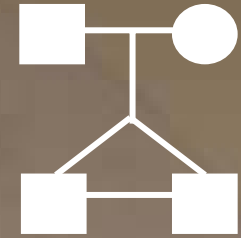


Studi di associazione



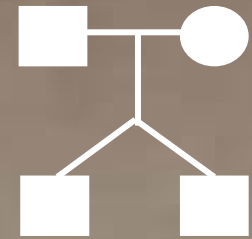
## GEMELLI MONOZIGOTICI (MZ)

condividono lo stesso patrimonio genetico



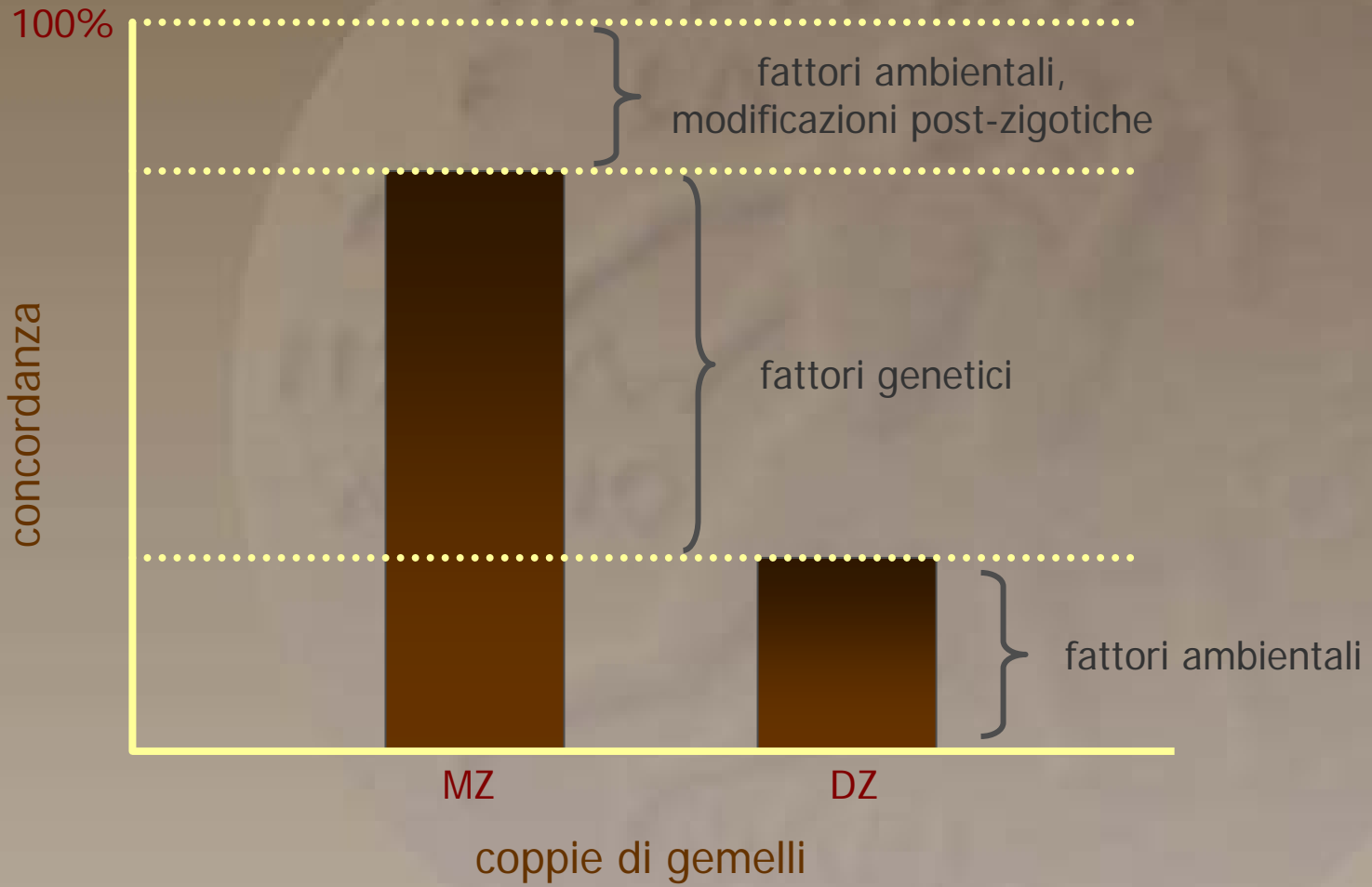
## GEMELLI DIZIGOTICI (DZ)

hanno circa il 50% dei geni in comune



MZ e DZ sono appaiati per:

- Età
- Ambiente intrauterino
- Condizioni socio-culturali della famiglia
- Esposizioni ambientali nell'infanzia



# Il contributo dei gemelli allo studio dei caratteri multifattoriali

## Caratteri e malattie complesse nei gemelli

### Fattori genetici

#### ▶ Confronto dei fenotipi nei gemelli MZ e DZ:

- Ereditabilità
- Pleiotropismo e interazioni fenotipiche

#### ▶ Studi genetici nei gemelli DZ

- Linkage
- Associazione (twin-TDT)

#### ▶ Espressione genica in coppie MZ discordanti

- Funzione dei geni correlati alla malattia

### Fattori ambientali

#### ▶ Gemelli MZ e DZ discordanti per esposizione o malattia

- Associazione tra esposizione e malattia

### Geni e ambiente

#### ▶ Variabilità nei gemelli MZ

- Sensibilità ambientale

$$V = G + C + E$$

V = varianza fenotipica

G = componente genetica

C = componente ambientale condivisa dai due gemelli

E = componente ambientale non condivisa

# Pleiotropismo



G = fattori genetici  
E = fattori ambientali



# Interazioni Fenotipiche



G = fattori genetici  
E = fattori ambientali

# Il contributo dei gemelli allo studio dei caratteri multifattoriali

## Caratteri e malattie complesse nei gemelli

### Fattori genetici

→ Confronto dei fenotipi nei gemelli MZ e DZ:

- Ereditabilità
- Pleiotropismo e interazioni fenotipiche

→ Studi genetici nei gemelli DZ

- Linkage
- Associazione (twin-TDT)

→ Espressione genica in coppie MZ discordanti

- Funzione dei geni correlati alla malattia

### Fattori ambientali

→ Gemelli MZ e DZ discordanti per esposizione o malattia

- Associazione tra esposizione e malattia

### Geni e ambiente

→ Variabilità nei gemelli MZ

- Sensibilità ambientale

# Il contributo dei gemelli allo studio dei caratteri multifattoriali

## Caratteri e malattie complesse nei gemelli

### Fattori genetici

→ Confronto dei fenotipi nei gemelli MZ e DZ:

- Ereditabilità
- Pleiotropismo e interazioni fenotipiche

→ Studi genetici nei gemelli DZ

- Linkage
- Associazione (twin-TDT)

→ Espressione genica in coppie MZ discordanti

- Funzione dei geni correlati alla malattia

### Fattori ambientali

→ Gemelli MZ e DZ discordanti per esposizione o malattia

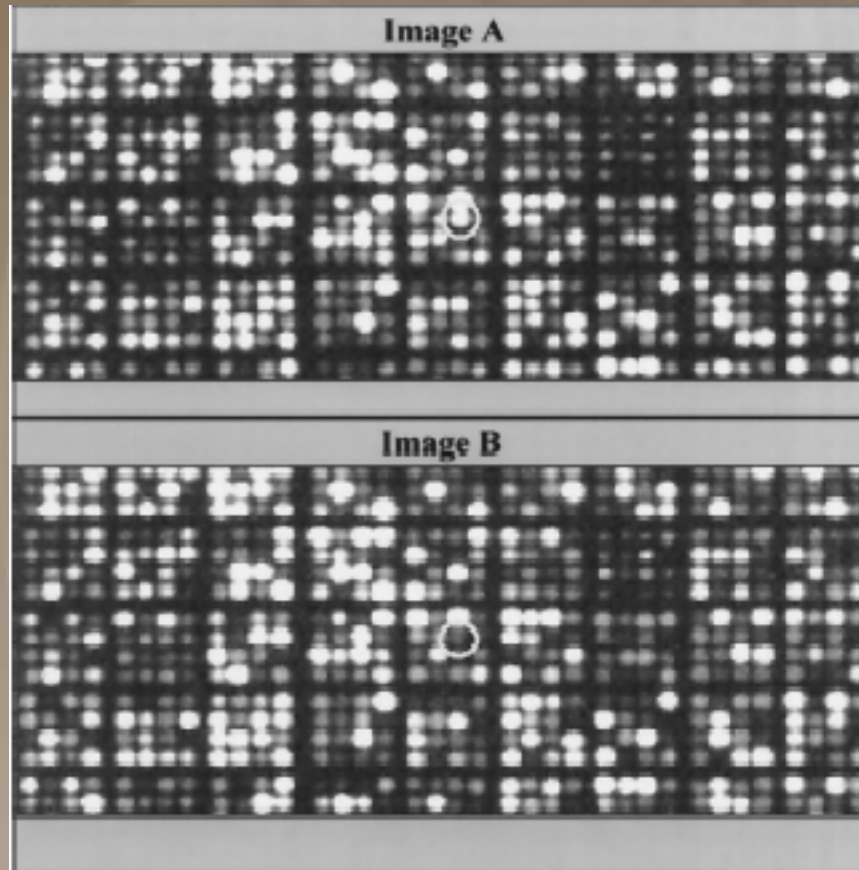
- Associazione tra esposizione e malattia

### Geni e ambiente

→ Variabilità nei gemelli MZ

- Sensibilità ambientale

# cDNA array



# Il contributo dei gemelli allo studio dei caratteri multifattoriali

## Caratteri e malattie complesse nei gemelli

### Fattori genetici

#### Confronto dei fenotipi nei gemelli MZ e DZ:

- Ereditabilità
- Pleiotropismo e interazioni fenotipiche

#### Studi genetici nei gemelli DZ

- Linkage
- Associazione (twin-TDT)

#### Espressione genica in coppie MZ discordanti

- Funzione dei geni correlati alla malattia

### Fattori ambientali

#### Gemelli MZ e DZ discordanti per esposizione o malattia

- Associazione tra esposizione e malattia

### Geni e ambiente

#### Variabilità nei gemelli MZ

- Sensibilità ambientale

# Il contributo dei gemelli allo studio dei caratteri multifattoriali

## Caratteri e malattie complesse nei gemelli

### Fattori genetici

→ Confronto dei fenotipi nei gemelli MZ e DZ:

- Ereditabilità
- Pleiotropismo e interazioni fenotipiche

→ Studi genetici nei gemelli DZ

- Linkage
- Associazione (twin-TDT)

→ Espressione genica in coppie MZ discordanti

- Funzione dei geni correlati alla malattia

### Fattori ambientali

→ Gemelli MZ e DZ discordanti per esposizione o malattia

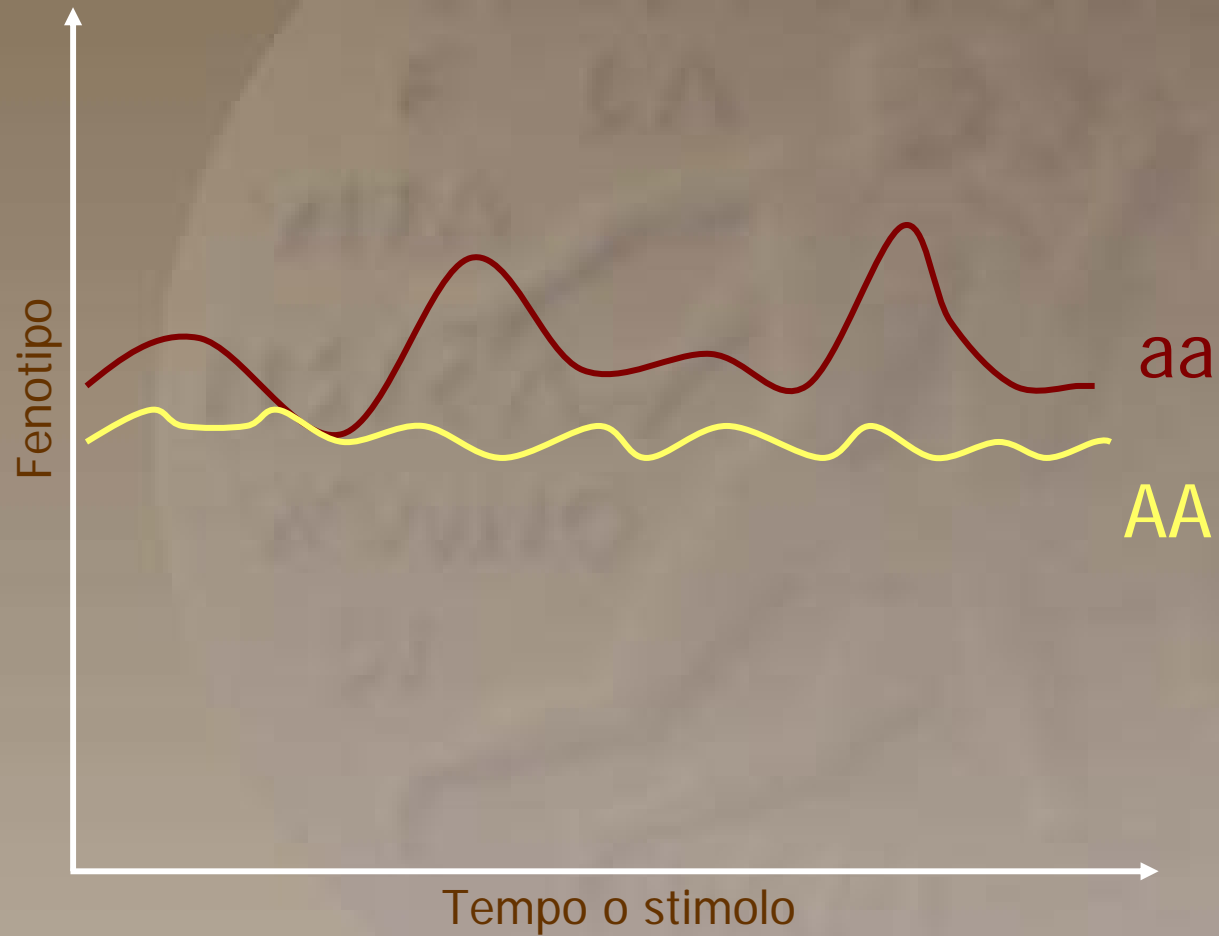
- Associazione tra esposizione e malattia

### Geni e ambiente

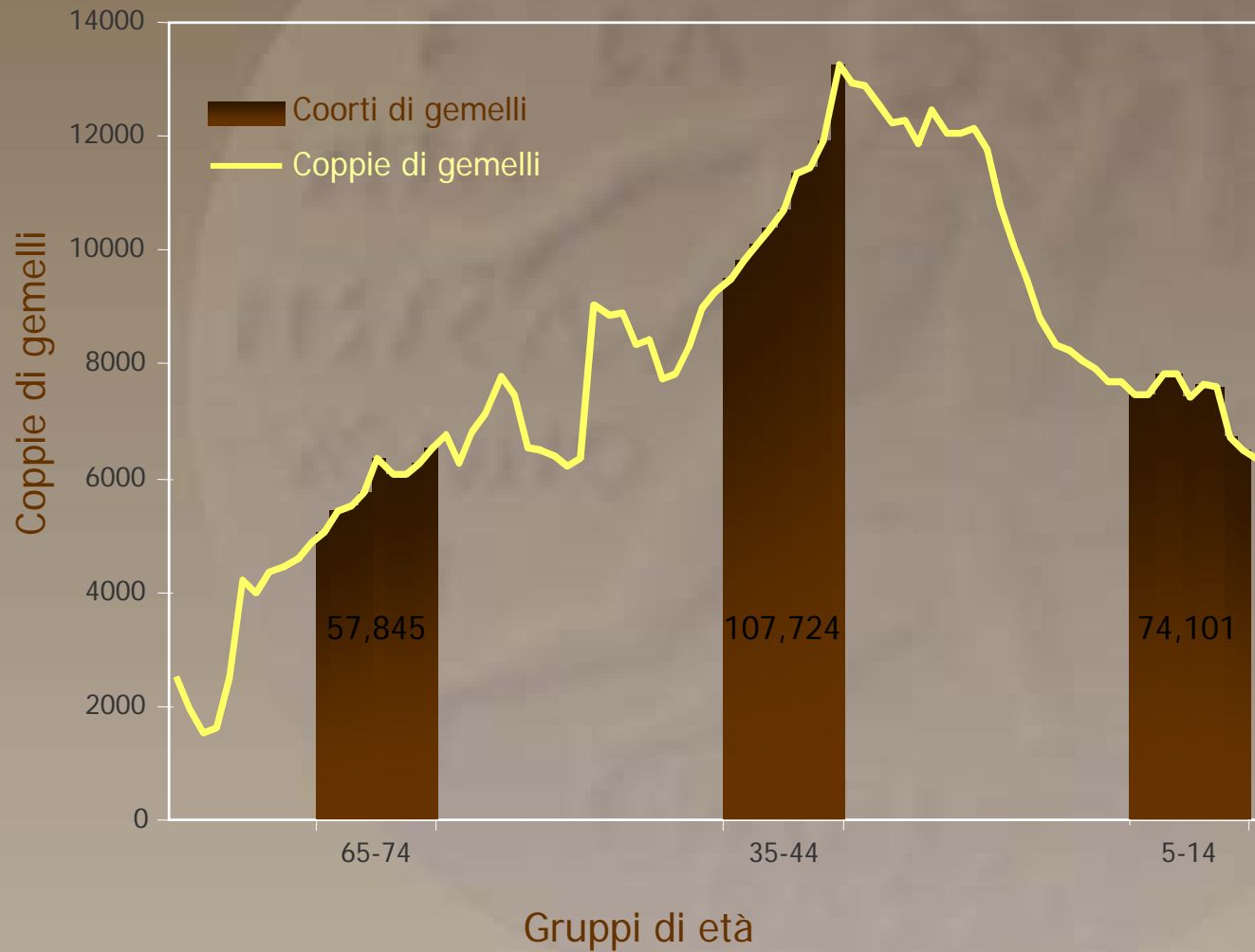
→ Variabilità nei gemelli MZ

- Sensibilità ambientale

# Effetto dell'ambiente sul fenotipo in relazione al genotipo

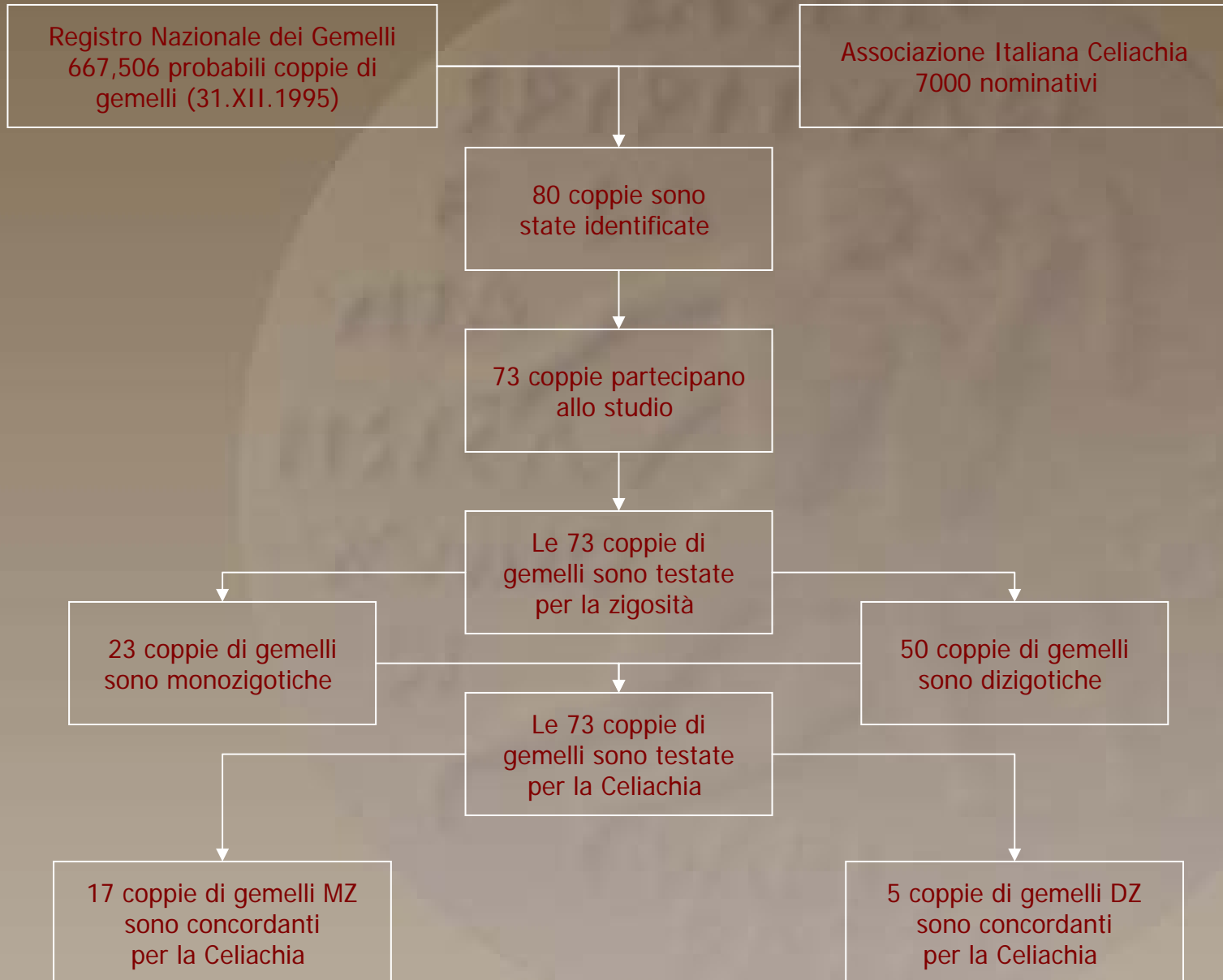


# Gruppi di età selezionati per il Registro Italiano dei Gemelli (667,605 twin pairs)





# Celiachia: procedura di arruolamento



# Descrizione delle 73 coppie di gemelli

Status di malattia celiaca	Coppie Monozigotiche			Coppie Dizigotiche			Totale
	Concordanti	Disconcordanti	Tot	Concordanti	Disconcordanti	Tot	
Numero di coppie	17	6	23	5	45	50	73
Probandwise Concordance (95% CI)		85.0 (73.1–96.9)			18.2 (4.4-31.9)		
Età media (anni) all'osservazione	---	---	21.1	---	---	18.5	19.3
Età media (anni) alla diagnosi							
- gemello indice	10.2	6.9	9.4	4.6	8.8	8.3	8.7
- cogemello	11.2	---	---	12.1	---	---	11.4

# Curva di sopravvivenza



# Stato di malattia nel cogemello e fenotipo HLA

HLA di rischio	Coppie Monozigotiche		Coppie Dizigotiche			
			Identità della regione HLA			
	DQ2 e/o DQ8	Altro	HLA Identica		HLA Diversa	
	DQ2 e/o DQ8	Altro	DQ2 e/o DQ8	Altro	DQ2 e/o DQ8	Altro
Status di malattia celiaca						
- Concordante	15	2	2	0	3	0
- Discordante	6	0	10	2	20	13
Totale	21	2	12	2	23	13
Probandwise Concordance (95% CI)	83.3 (70.2-96.5)		28.6 (2.4-59.6)		23.1 (1.5-44.6)	

# Modello dei rischi proporzionali di Cox per stimare il rischio di Celiachia nel cogemello

Caratteristiche	Coppie concordanti per malattia celiaca		Rischio Relativo		
	n	(%)	Grezzo	Aggiustato	(95%CI)
<b>Zigosità e Identità della regione HLA</b>					
- DZ e HLA Diversa	3/36	(8.3)	1.0	1.0	
- DZ e HLA Identica	2/14	(14.3)	2.6	2.9	(0.4-22.3)
- MZ	17/23	(73.9)	19.2	24.5	(4.8-125.9)
<b>HLA di rischio</b>					
- Altro	2/17	(11.8)	1.0	1.0	
- DQ2 e/o DQ8	20/56	(35.7)	3.2	0.8	(0.2-4.3)
<b>Sesso</b>					
- Maschio	8/37	(21.6)	1.0	1.0	
- Femmina	14/36	(38.9)	2.2	0.7	(0.3-1.9)

# Studio GenomEUtwin

- Finanziato dall'Unione Europea come uno dei tre centri di eccellenza in genomica
- Coorti di gemelli da Danimarca, Finlandia, Italia, Olanda, Norvegia e Svezia
- Coorti Morgam da nove paesi europei

# Obiettivi del GenomEUtwin

- Armonizzare e standardizzare le banche dei dati epidemiologici, fenotipici e genotipici tra i vari centri partecipanti, incluso le banche biologiche
- Sviluppare gli strumenti matematici e statistici per stimare il ruolo dei fattori genetici e ambientali e per l'analisi dei dati longitudinali
- Sviluppare metodi di genotipizzazione efficienti e a basso costo
- Identificare i geni di tratti (statura, BMI, longevità) e di malattie complessi (malattie cardiovascolari, emicrania)
- Approfondire gli aspetti di confidenzialità, etici e legali