

# I gemelli nella ricerca pediatrica: l'esperienza del Registro Nazionale Gemelli



Sonia Brescianini  
Istituto Superiore di Sanità  
Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute

I gemelli in età pediatrica: epigenetica, epidemiologia e clinica.

Roma, 4 ottobre 2013



## Parleremo di:

---

- **Metodo gemellare in epidemiologia genetica**
- **Registro Nazionale Gemelli**
- **Studi sui gemelli in Pediatria**



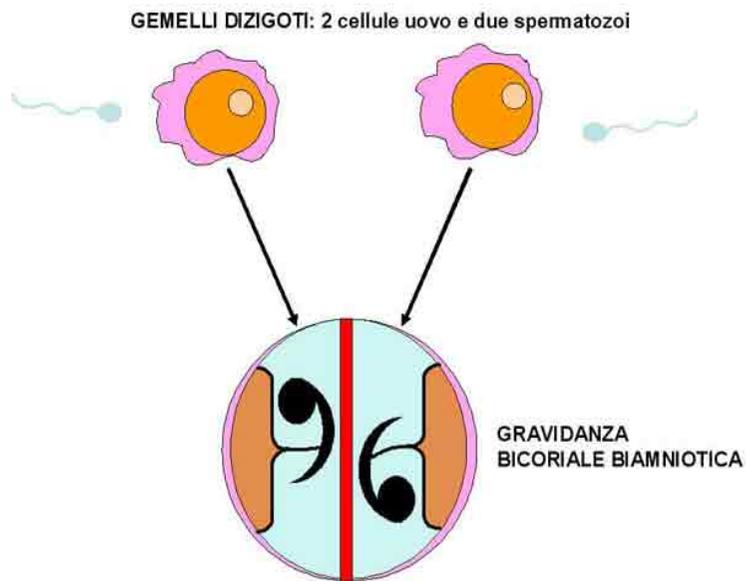
# Caratteristiche dei gemelli MZ e DZ

---

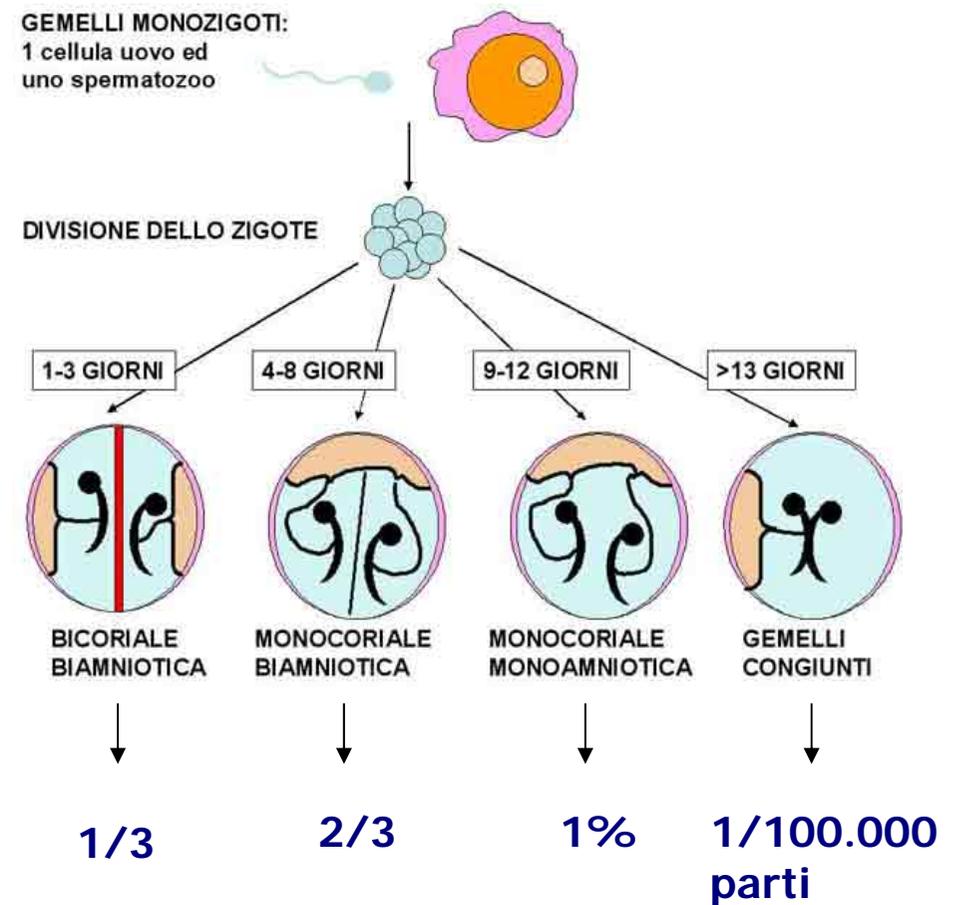
- ❑ **I gemelli MZ**, derivando dalla divisione di un unico ovulo fecondato, sono geneticamente identici e, quindi, dello stesso sesso.
- ❑ **I gemelli DZ**, derivando dalla fecondazione di due ovuli distinti, sono geneticamente equivalenti a normali fratelli (condividono, in media, il 50% del loro patrimonio genetico) e possono essere dello stesso sesso oppure di sesso diverso.

# Zigosità e corionicità

70%  
DIZIGOTI



30%  
MONOZIGOTI



# Primi studi sui gemelli



• Sir Francis Galton

• Una maggiore concordanza fenotipica tra gemelli MZ che tra gemelli DZ indica che la componente genetica è importante nella determinazione del carattere

• NATURE

• Una concordanza uguale tra gemelli MZ e gemelli DZ indica che la componente ambientale è più importante di quella genetica nella determinazione del carattere

• NURTURE

# Il metodo gemellare classico

---

Stima della “somiglianza” tra i gemelli MZ e tra i gemelli DZ

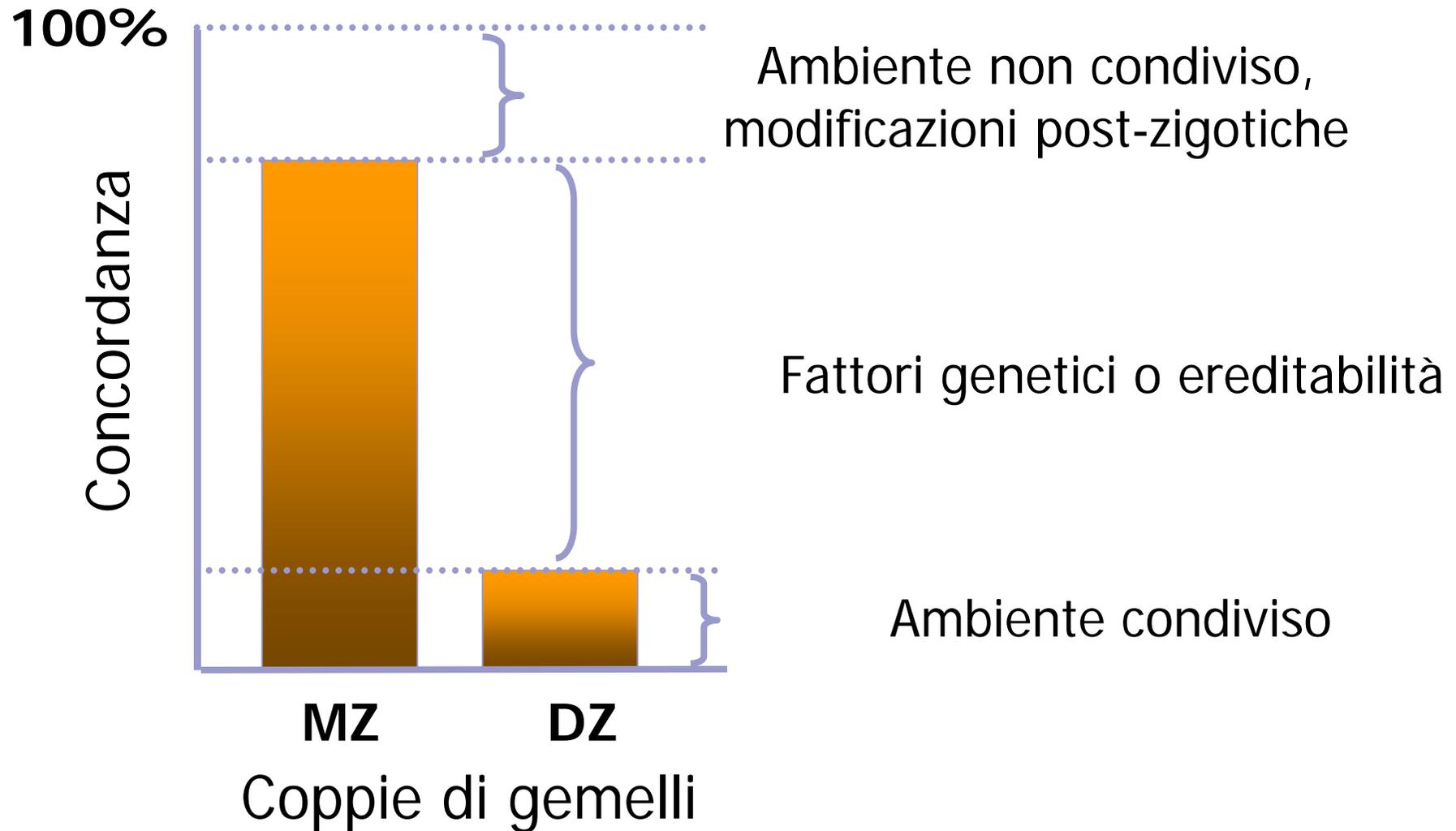


Confronto MZ-DZ



Inferenza sulle influenze genetiche ed ambientali, sotto la “Equal Environments Assumption”: i gemelli MZ condividono le esperienze ambientali nella stessa misura dei DZ

# Confronto delle concordanze





# Il contributo dei gemelli allo studio di caratteri multifattoriali

---

- ✓ **Stima dell'ereditabilità**
- ✓ **Identificazione dei geni**  
(linkage/associazione in gemelli DZ)
- ✓ **Espressione genica**  
(Microarray, PCR quantitativi, etc... in coppie di gemelli MZ discordanti)

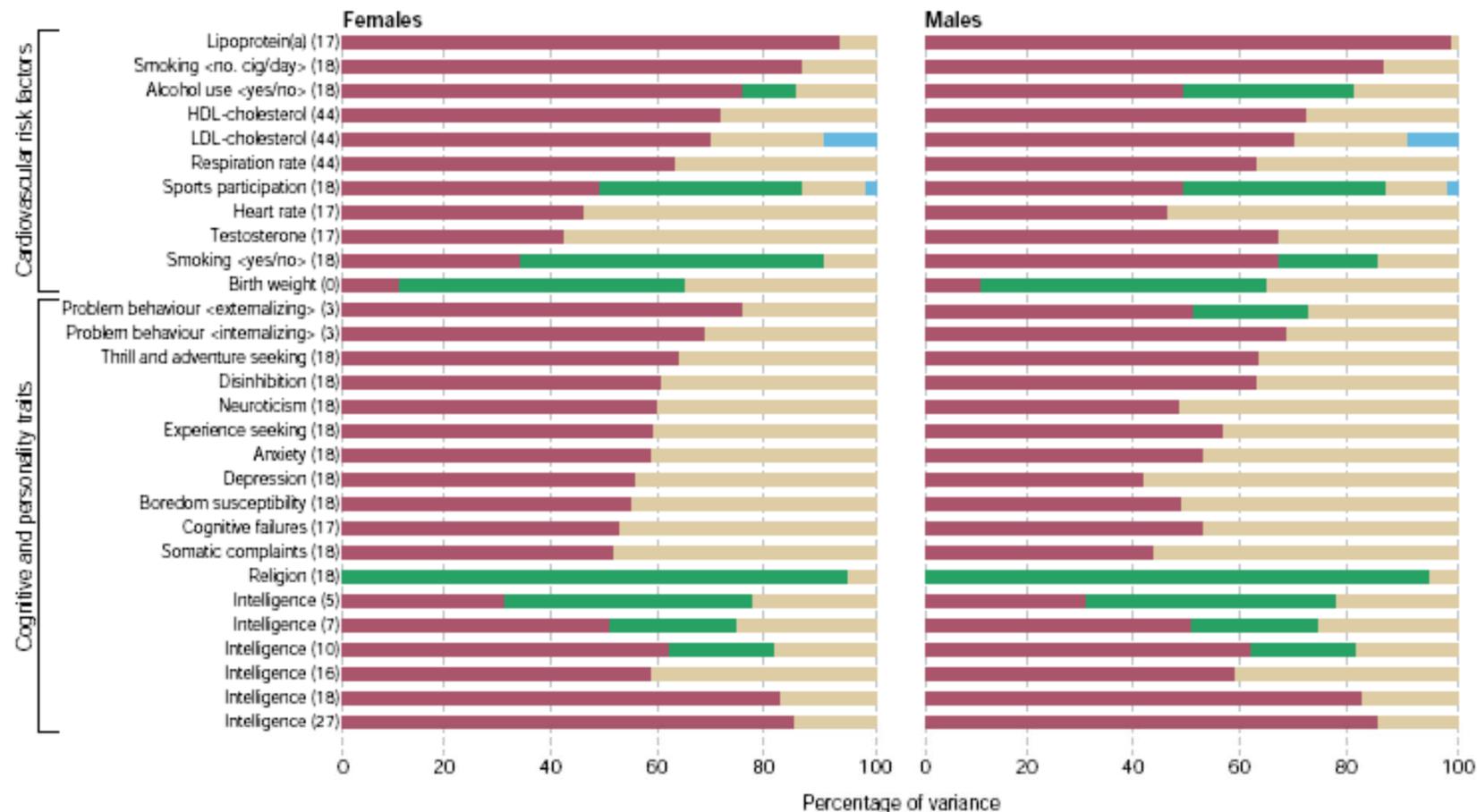


Figure 2 | **Examples of results from classical twin analysis.** Percentage of variances explained by genetic factors (purple), by shared environmental factors (green), by unique environmental influences (beige) and by differences in age (blue). The phenotypes were assessed in Dutch female and male twins (and in some cases also in their parents and siblings). The number in the brackets gives the modal age of the sample in years. Phenotypes include cardiovascular risk factors, and personality and cognitive traits. The heritability for a behavioural as well as cardiovascular risk factor, such as the number of cigarettes smoked per day, is nearly as high as for lipoprotein(a) levels. For personality traits and indices of psychopathology, heritability is ~50%, with a higher estimate for internalizing and externalizing problems in young children. Heritability of intelligence is age dependent and increases rapidly between 5 and 18 years of age. There are few differences in heritability between females and males. HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein. Modified with permission from RER 23 © (1999) Australian Academic Press.

# Il sito web del Registro Nazionale Gemelli

M Inbox - sonia.bresciniani x 26 Google Calendar x Istituto Superiore di Sanità x

www.iss.it/gemelli/

**Registro Nazionale Gemelli**

(IT) **Responsabile: Maria Antonietta Stazi**

Sei in: **ISS > RNG**

**In questo sito...**

- Home
- FAQ
- Per aderire al registro
- Chi siamo
- In rilievo
- Attività di ricerca
- Pubblicazioni
- Banca biologica
- Il registro in cifre
- Un po' di storia
- Area riservata

**Utilità**

- Contattaci
- Link

**Visualizzazione**

- Testo piccolo
- TESTO GRANDE
- Versione stampabile

**RSS feed**

Sottoscrivi l'RSS di questo sito per essere informato sugli aggiornamenti

**Accessibilità**

**In rilievo**

**Convegno "I gemelli in età pediatrica: Epigenetica, Epidemiologia e Clinica" - Roma, 4-5 ottobre 2013**

 Il Registro nazionale gemelli (Rng) dell'Iss, in collaborazione con il dipartimento di Pediatria dell'Università La Sapienza, organizza la seconda edizione del convegno nazionale sui gemelli con l'obiettivo di presentare l'attività del Registro, finalizzata a definire il ruolo che la genetica, le abitudini di vita e l'esposizione a fattori ambientali giocano nel determinare lo stato di salute.

...  
Pubblicato il 07-08-2013 in In rilievo , aggiornato al 06-09-2013 Leggi...

Condividi: [Share](#) [Tweet](#) 0 [+1](#) 0 [Mi piace](#) 0

**Intervista della Reuters Health a Sonia Brescinini sull'effetto di geni e ambiente sul sonno dei bambini**

Intervista della Reuters Health a Sonia Brescinini sull'effetto di geni e ambiente sul sonno dei bambini [leggi](#)

**Per info**  
Sonia Brescinini, Istituto Superiore di Sanità, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Reparto di Epidemiologia Genetica  
Viale Regina Elena, 299- 00161 Roma  
e-mail [Sonia.Brescinini](mailto:Sonia.Brescinini@iss.it)

## Iscritti al Registro Nazionale Gemelli

| Table1. Twins enrolled in the ITR by year of birth, gender and zygoty. |             |             |             |             |             |             |             |              |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| year of birth  | MZ          |             | DZ OS       |             | DZ SS       |             | NA          | Totale       |
|  | F           | M           | F           | M           | F           | M           |             |              |
| 1912-1921  | 7           | 2           | 3           | 2           | 3           |             | 12          | 29           |
| 1922-1931  | 63          | 50          | 47          | 39          | 47          | 50          | 101         | 397          |
| 1932-1941  | 162         | 134         | 95          | 113         | 110         | 91          | 472         | 1177         |
| 1942-1951  | 282         | 237         | 186         | 176         | 233         | 181         | 37          | 1332         |
| 1952-1961  | 397         | 306         | 236         | 198         | 253         | 194         | 55          | 1639         |
| 1962-1971  | 639         | 405         | 346         | 256         | 376         | 297         | 74          | 2393         |
| 1972-1981  | 673         | 384         | 262         | 241         | 373         | 243         | 48          | 2224         |
| 1982-1991  | 2057        | 1416        | 1030        | 1015        | 1354        | 1014        | 153         | 8039         |
| 1992-2001  | 675         | 700         | 567         | 564         | 768         | 797         | 108         | 4179         |
| 2002-2011  | 558         | 596         | 490         | 488         | 647         | 723         | 51          | 3553         |
| <b>Totale</b>  | <b>5513</b> | <b>4230</b> | <b>3262</b> | <b>3092</b> | <b>4164</b> | <b>3590</b> | <b>1111</b> | <b>24962</b> |
| NA: zygoty information not available                                   |             |             |             |             |             |             |             |              |



# Zigosità

---

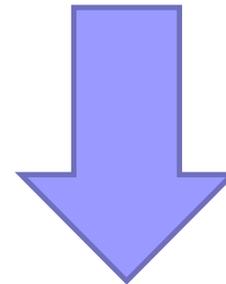
- La zigosità, nei gemelli arruolati alla nascita, viene determinata sulla base del numero di corion, del gruppo sanguigno e del test sul DNA
- Bicornali biamniotici: tutti i gemelli DZ e circa 1/3 dei MZ
  - Monocoriali Biamniotici sono circa 2/3 dei MZ
  - Monocoriali Monoamniotici circa 1% dei MZ



# Zigosità

---

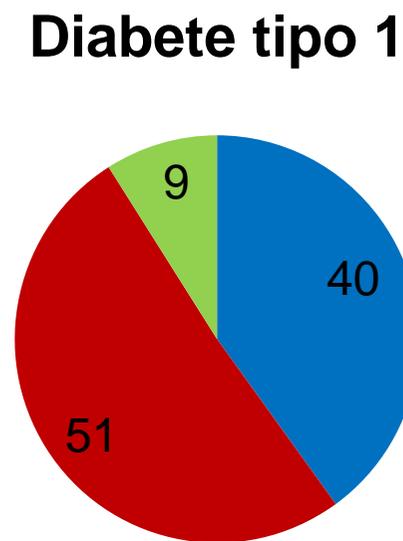
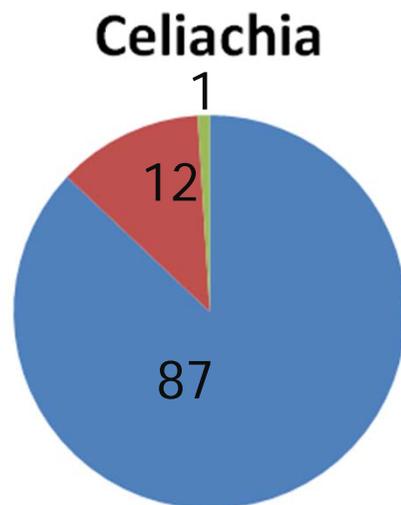
- Per le altre età
  - Questionario sulla somiglianza fisica
  - DNA

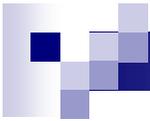


**Buona concordanza con i  
risultati del DNA dai 6 anni in su**

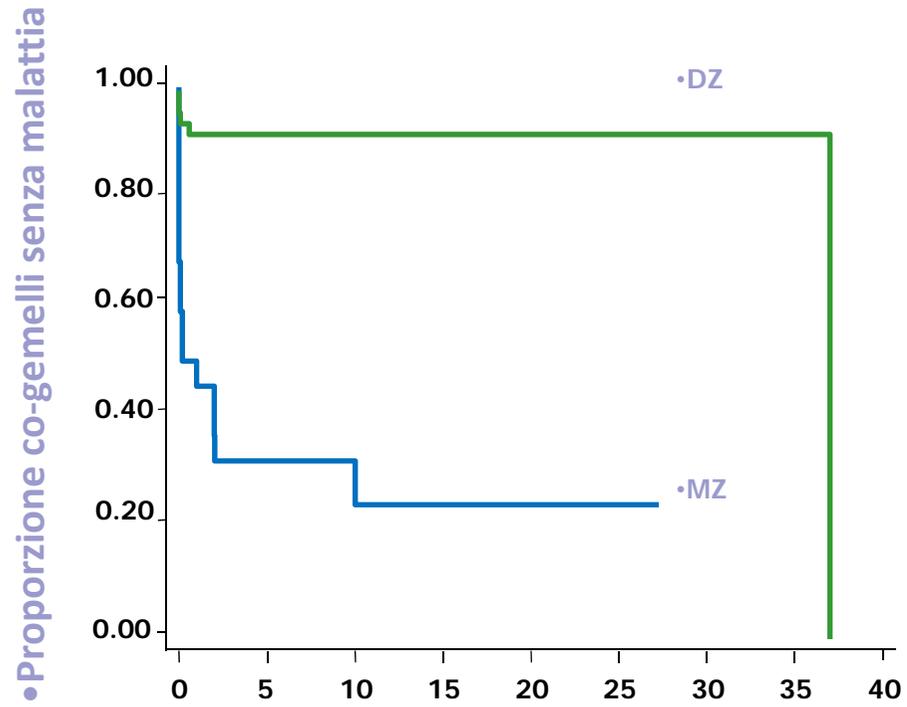
# Ereditabilità della celiachia e del diabete tipo 1

|                        | Celiachia |        | Diabete tipo 1 |        |
|------------------------|-----------|--------|----------------|--------|
|                        | Stima     | 95% CI | Stima          | 95% CI |
| Ereditabilità (Geni)   | 87%       | 49-100 | 40%            | 8-78   |
| Ambiente condiviso     | 12%       | 0-49   | 51%            | 14-77  |
| Ambiente non condiviso | 1%        | 0-5    | 9%             | 4-19   |

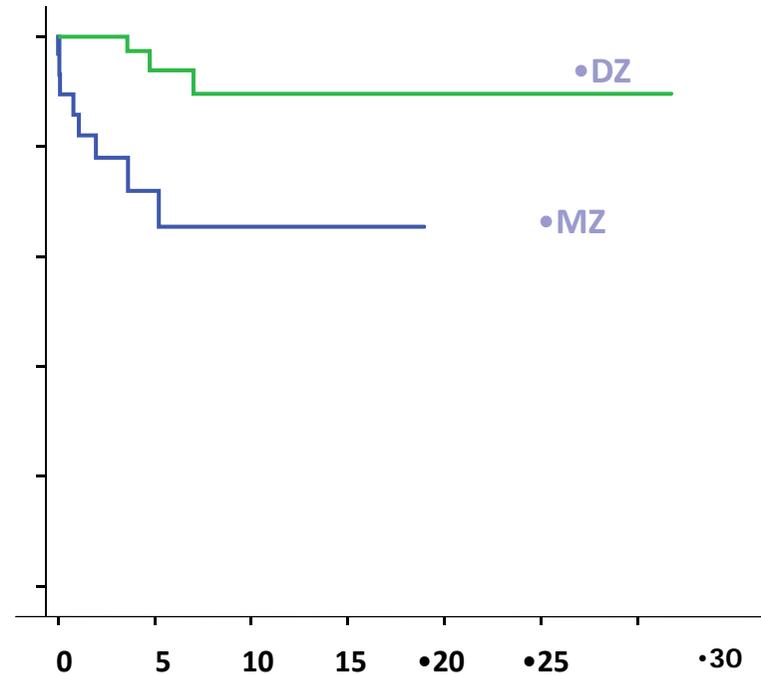




## •Celiachia



## •Diabete tipo 1



•Anni trascorsi dalla diagnosi nel gemello indice

# Studi di gemelli in Pediatria: Asma e rinite



■ **SPECIAL SECTION** UNDERSTANDING THE ASTHMA EPIDEMIC: CAN TWIN STUDIES HELP?

## Heritability and Shared Genetic Effects of Asthma and Hay Fever: An Italian Study of Young Twins

Corrado Fagnani,<sup>1</sup> Isabella Annesi-Maesano,<sup>2,3</sup> Sonia Brescianini,<sup>1</sup> Cristina D'Ippolito,<sup>1</sup> Emanuela Medda,<sup>1</sup>  
Lorenza Nisticò,<sup>1</sup> Valeria Patriarca,<sup>1</sup> Daniela Rotondi,<sup>1</sup> Virgilia Toccaceli,<sup>1</sup> and Maria Antonietta Stazi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Centre for Epidemiology, Surveillance and Health Promotion, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

<sup>2</sup> INSERM, Paris, France

<sup>3</sup> Université Pierre et Marie Curie – Paris 6, Paris, France



*Da Fagnani C et al. Twin Research and Human Genetics, 2008*



## Studi di gemelli in Pediatria: Asma e rinite

---

- Obiettivo: stimare la suscettibilità genetica dell'asma e della rinite individualmente e in comune
- Disegno dello studio: 141 coppie MZ e 251 coppie DZ arruolate nel nostro registro di età 8-17 anni
- Risultati: i fattori genetici contano per il 92% della variabilità dell'asma e per il 78% per la rinite. La correlazione genetica fra le due patologie è del 58%

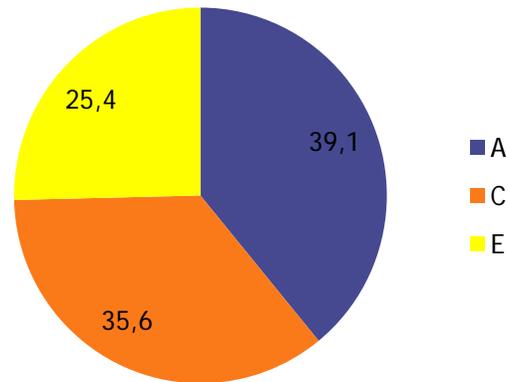
# Studi di gemelli in Pediatria: infezioni respiratorie sotto i 2 anni



- Le infezioni respiratorie precoci sono importanti fattori di rischio per malattie respiratorie nell'età adulta
- Obiettivi dello studio sono:
  - i) stimare le componenti genetiche e ambientali delle infezioni respiratorie
  - ii) verificare l'ipotesi che l'esposizione a **fumo passivo nel periodo post natale** possa modificare il peso relativo dei fattori genetici e ambientali nello sviluppo di tali patologie
- Studio effettuato su circa 1000 coppie di gemelli del RNG
- Infezioni respiratorie: bronchite, bronchiolite, bronchite asmatiche, polmonite/broncopolmonite

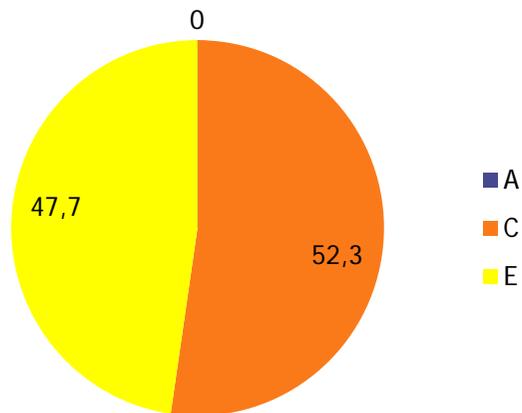
# Polmonite o broncopolmonite

Overall

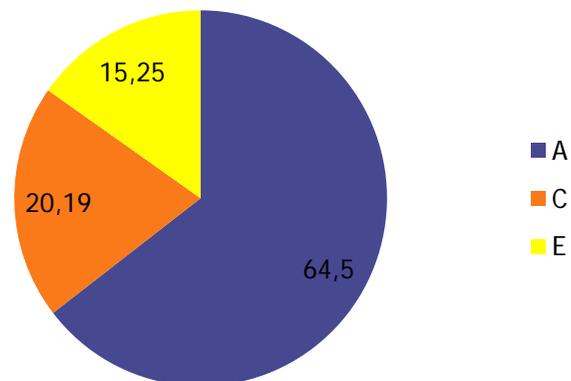


Rimuovendo l'esposizione a fumo passivo il peso dei fattori ambientali condivisi diminuisce del 43%

Passive smoking: YES

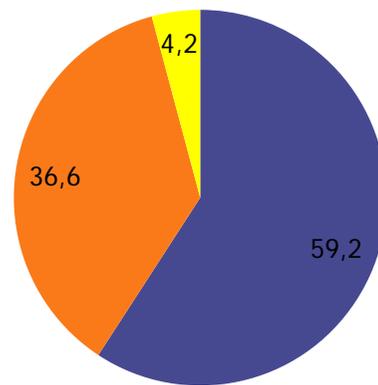


Passive smoking: NO



# Bronchite asmaticforme

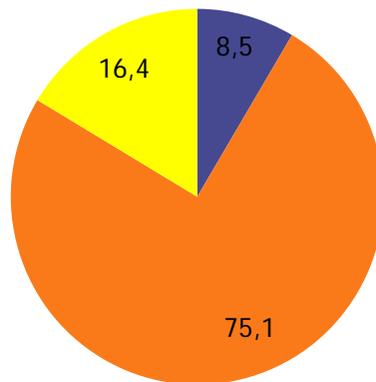
Overall



■ A  
■ C  
■ E

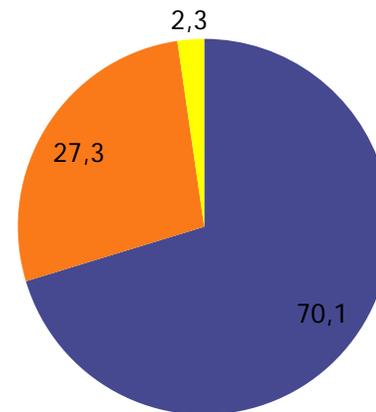
Rimuovendo l' esposizione a fumo passivo il peso dei fattori ambientali condivisi diminuisce del 25%

Passive smoking: YES



■ A  
■ C  
■ E

Passive smoking: NO



■ A  
■ C  
■ E

# Studi di gemelli in Pediatria: Abitudine al sonno a 18 mesi



## Genetic and Environmental Factors Shape Infant Sleep Patterns: A Study of 18-Month-Old Twins



**WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT:** Sleeping behavior is associated with health in general, behavioral disorders, and school performance. To distinguish between the genetic and environmental factors that influence sleeping behavior, twin studies can be of use, although few have been performed.



**WHAT THIS STUDY ADDS:** We evaluated the contribution of genetic and environmental factors to sleep measures in early childhood using a twin design. We found evidence of strong shared environmental influences, although heritability was not negligible. These results are important for choosing appropriate therapy.

abstract

**AUTHORS:** Sonia Brescianini, MSc,<sup>a</sup> Anna Volzone, MD,<sup>b</sup> Corrado Fagnani, BSc,<sup>a</sup> Valeria Patriarca, HSD,<sup>a</sup> Valentina Grimaldi, MD,<sup>c</sup> Roberta Lanni, MD,<sup>d</sup> Laura Serino, MD,<sup>e</sup> Pierpaolo Mastroiacovo, MD,<sup>f</sup> and Maria Antonietta Stazi, MSc<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy;

<sup>b</sup>Neurophysiology Unit, "E. Medea," Conegliano-Pieve di Soligo Research Centre, Conegliano, Italy; <sup>c</sup>ASL Roma B, Rome, Italy;

<sup>d</sup>ASL Roma E, Rome, Italy; <sup>e</sup>Department of Public Health, Tor Vergata University, Rome, Italy; and <sup>f</sup>"Alessandra Lisi" International Centre on Birth Defects, Roma, Italy

### KEY WORDS

twins, sleep, infants, genetic epidemiology

[www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-0858](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-0858)

doi:10.1542/peds.2010-0858

Accepted for publication Jan 27, 2011

Address correspondence to Sonia Brescianini, MSc, Istituto



# Studi di gemelli in Pediatria: Abitudini al sonno a 18 mesi

---

- Obiettivo: stimare la suscettibilità genetica delle abitudini al sonno nei bambini di 18 mesi
  - Cosleeping
  - Numero di risvegli notturni
  - Numero di ore dormite
    - Giorno
    - Notte
- Disegno dello studio: metodo gemellare, 127 coppie MZ e 187 coppie DZ arruolati nel RNG

# Studi di gemelli in Pediatria: Abitudini al sonno a 18 mesi

**TABLE 4** Estimates of Twin Correlations and Genetic and Environmental Proportions of Variance for the Sleep Measures

| Sleep Measure                     | Correlations |           | Proportions of Variance (95% CI) |                                 |                                   |
|-----------------------------------|--------------|-----------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
|                                   | Monozygotic  | Dizygotic | Additive Genetic Influences      | Shared Environmental Influences | Unshared Environmental Influences |
| Cosleeping                        | 0.996        | 0.972     | — <sup>a</sup>                   | 0.983 (0.962–0.994)             | 0.017 (0.006–0.038)               |
| Sleep duration (h)                |              |           |                                  |                                 |                                   |
| Night                             | 0.946        | 0.808     | 0.308 (0.226–0.411)              | 0.641 (0.537–0.722)             | 0.051 (0.039–0.068)               |
| Day                               | 0.977        | 0.797     | 0.363 (0.281–0.469)              | 0.612 (0.506–0.696)             | 0.025 (0.018–0.032)               |
| 7 or more night awakenings weekly | 0.990        | 0.790     | 0.353 (0.141–0.684)              | 0.632 (0.303–0.836)             | 0.015 (0.002–0.056)               |

<sup>a</sup> Fixed to 0 in the best model.



## Commenti

---

- L'implicazione clinica di questi risultati è che il pediatra deve insistere sull'educazione all'igiene del sonno dei genitori, data l'importanza dell'ambiente familiare nell'influenzare questo fenotipi.
- D'altra parte bisogna però essere anche consapevoli che l'ereditabilità non è trascurabile, infatti si aggira intorno al 35%.

# Studi di gemelli in Pediatria: Crescita neonatale nei neonati pretermine

ARTICLE

## Genetic and Environmental Components of Neonatal Weight Gain in Preterm Infants

**AUTHORS:** Sonia Brescianini, MSc,<sup>a</sup> Silvia Giampietro, MD,<sup>b</sup> Rodolfo Cotichini, BSc,<sup>a</sup> Renato Lucchini, MD,<sup>b</sup> and Mario De Curtis, MD<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy; and*  
<sup>b</sup>*Dipartimento di Pediatria, "Sapienza" Università di Roma, Rome, Italy*

**KEY WORDS**

twins, growth, preterm infants

**ABBREVIATIONS**

CI—confidence interval  
GV—growth velocity



**WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT:** Several studies have focused on birth weight heritability, reporting results that range between 40% and 80%. Few studies have focused on the process of weight gain and were mainly based on heterogeneous samples of infants.



**WHAT THIS STUDY ADDS:** The present work looks at a uniform set of healthy preterm newborn twins. The resulting high heritability estimate could suggest using the inclusion criteria to identify genes that regulate postnatal weight gain or failure.

# Studi di gemelli in Pediatria: Crescita neonatale nei neonati pretermine

---

- Obiettivo: stimare l'ereditabilità della crescita neonatale
- Disegno dello studio: metodo gemellare, 13 coppie MZ e 15 coppie DZ



*Da Brescianini S, Giampietro S, Cotichini R, Lucchini R, De Curtis M. Pediatrics 2012*



## Criteria di esclusione, 404 coppie di gemelli

- Trasferiti o deceduti dopo la nascita -> 51
- GA<30 o >36 settimane -> 121
- BW<1250 o >2200 g -> 145
- Sesso opposto -> 24
- BW discordance >20% -> 11
- LOS <12 giorni -> 5
- Asfissia, RDS, BPD, malformazioni, IVN, IVH-> 19



## Studi di gemelli in Pediatria: Crescita neonatale

---

$$GV = [1000 * \ln(W_n / W_1)] / (D_n - D_1)$$

dove

$W_n$  = peso alla dimissione

$W_1$  = peso alla nascita

$(D_n - D_1)$  = numero di giorni fra le 2 misurazioni

# Studi di gemelli in Pediatria: Crescita neonatale

Table 2. Average daily inpair differences and intraclass correlations

|                        | MZ twins    |         | DZ twins    |         |
|------------------------|-------------|---------|-------------|---------|
|                        | Mean        | SD      | Mean        | SD      |
| Intrapair difference   |             |         |             |         |
| GV (g/kg/day)          | 1.1         | 1.0     | 2.5         | 2.1     |
| birth weight (g)       | 155.4       | 114.7   | 108.3       | 103.0   |
|                        | Correlation | 95% CI  | Correlation | 95% CI  |
| Intraclass correlation | 0.95        | 0.8-1.0 | 0.46        | 0.0-0.8 |

## Correlazione





## Commenti allo studio

---

- l'ereditabilità risulta essere alta nonostante gli intervalli di confidenza siano molto ampi.
- I criteri di esclusione utilizzati in questo studio potrebbero essere i fattori di cui tenere conto quando si effettuano studi di ricerca di geni associati alla crescita postnatale o come fattori predittivi della crescita

# Studio longitudinale multicentrico in corso: MUBICOS

---

- Arruolamenti alla nascita
- Studio longitudinale (follow-up a 6, 12 e 18)
- DNA: costruiamo un banca biologica di gemelli e dei loro genitori
- Studio multicentrico: sono coinvolti 8 centri nascita italiani
- A oggi sono state arruolate circa 360 famiglie

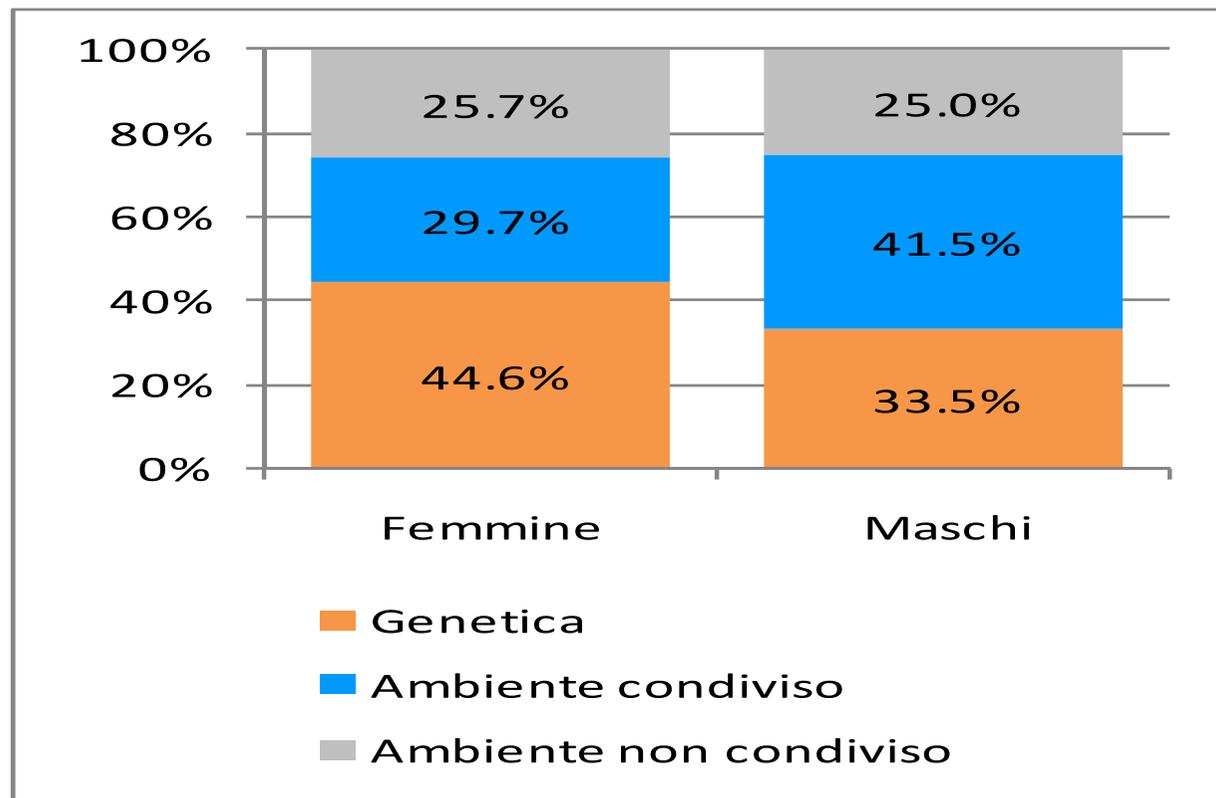


## Alcune descrittive

|                      | FF             | MM             | MF                                     |
|----------------------|----------------|----------------|--|
| EG (settimane)       | 35.6 (1.7)     | 35.4 (1.9)     | 35.7 (1.9)                             |
| Peso (gr)            | 2289.1 (441.3) | 2357.5 (505.1) | F: 2299.8 (415.4)<br>M: 2407.1 (520.1) |
| Età materna          | 33.7 (4.5)     | 34.8 (5.1)     | 35.0 (4.8)                             |
| Età paterna          | 36.3 (4.7)     | 36.8 (4.7)     | 37.8 (5.5)                             |
| % parti cesarei      | 84.5%          | 92.2%          | 93.8%                                  |
| % diff peso >20%     | 21.6%          | 25.6%          | 27.3%                                  |
| % pretermine         | 67.6%          | 68.1%          | 56.7%                                  |
| % allattati al seno* | 76.0%          | 68.5%          | 78.4%                                  |

\* Allattamento esclusivo e/o misto

# Ereditabilità del peso alla nascita





# Commento sugli studi di gemelli

---

- Una stima di ereditabilità elevata è indizio di suscettibilità genetica, e conduce allo studio di geni specifici associati alla patologia/tratto sotto studio.
- Questo renderebbe possibile la realizzazione di specifiche terapie e/o interventi di prevenzione che mirino a limitare l'effetto di potenziali fattori di rischio ambientali nei soggetti geneticamente predisposti



# HEALS

Health and Environment-wide Associations  
based on Large population Surveys

---

- Coordinatore: INSERM (Parigi, Dott.ssa Isabella Annesi-Maesano)
- Studio Multicentrico Europeo appena finanziato (Kick-off meeting 23 ottobre 2013)
- Numerosi gruppi di ricerca europei coinvolti nello studio
- L'ISS è uno dei partner (responsabile Scientifico Dott.ssa Gemma Calamandrei)
- Il RNG parteciperà con 2 tipi di contributi:
  - Utilizzo delle coorti di gemelli adulti esistenti
  - Costituzione di una coorte di gemelli (e singoli) alla nascita con raccolta di materiale biologico



# GRAZIE!

## Registro nazionale gemelli

- Sabrina Alviti
- Antonio Arnofi
- Rodolfo Cotichini
- Cristina D'Ippolito
- Corrado Fagnani
- Emanuela Medda
- Lorenza Nisticò
- Luana Penna
- Miriam Salemi
- Antonia Stazi
- Virgilia Toccaceli

## Studio MUBICOS

- S. Arduino
- A. Bartoli
- F. Bedetti
- E. Bertino,
- C. Bonacasa
- J. Bua
- V. Cardiello
- A.G. Cimatti
- G. Cocchi
- G. Corsello
- M. De Curtis
- A.M. Di Gianni
- S. Demarini
- P. Ghirri
- S. Giampietro
- M. Giuffrè
- R. Magaldi
- R. Lucchini
- G. Pinello
- I. Rovelli
- L. Serino
- T. Todros
- Carla Zicari
- A.A. Zuppa
- ..... e loro collaboratori