

## Lo studio dei gemelli

Il metodo gemellare è un affascinante disegno di studio in epidemiologia. Esso permette applicazioni efficaci in tutte le fasi del ragionamento epidemiologico, offrendo soluzioni uniche nel processo di inferenza causale. E' fondamentale sottolineare subito che i risultati derivanti dagli studi gemellari sono ampiamente trasferibili alla popolazione generale, della quale i gemelli assicurano la rappresentatività rispetto a numerose caratteristiche di interesse nella ricerca biomedica<sup>1</sup> e psico-sociale.<sup>2</sup> Sulla base di queste evidenze, i gemelli - considerati come individui - possono infatti essere utilizzati anche per classici studi epidemiologici di tipo descrittivo o analitico, sfruttando il vantaggio di una disponibilità ed una sensibilità verso la ricerca scientifica generalmente maggiori in confronto ai soggetti non gemelli.

Il metodo gemellare, nello specifico, consiste nel confronto tra gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ) allo scopo di investigare l'influenza che geni ed ambiente esercitano su un certo carattere di interesse, normale o patologico. Tale confronto riguarda il livello di somiglianza fenotipica tra i gemelli: poiché i gemelli MZ sono geneticamente identici e i gemelli DZ condividono in media il 50% del loro patrimonio genetico (come i normali fratelli), una maggiore correlazione tra i MZ rispetto ai DZ per uno specifico fenotipo è indice di un contributo genetico nell'espressione del fenotipo, mentre valori simili di correlazione tra i due gruppi sono consistenti con un ruolo predominante dell'ambiente. Il ragionamento ha alla base una assunzione teorica di fondo, che i gemelli MZ condividono le esperienze ambientali, rilevanti per la caratteristica in esame, nella stessa misura dei DZ (*Equal Environments Assumption*).<sup>3</sup>

Sfruttando il diverso grado di correlazione genetica dei MZ e dei DZ, è possibile decomporre la varianza totale di una certa caratteristica in (i) una componente genetica, (ii) una componente ambientale dovuta a fattori condivisi dai gemelli all'interno della coppia (indicativa del possibile ruolo della vita intra-uterina, dell'educazione parentale, o comunque di esperienze maturate nel gruppo familiare nella prima infanzia fino almeno alla adolescenza), e (iii) una componente ambientale individuale (indicativa del possibile ruolo, ad esempio, di malattie intervenute, eventi traumatici o esperienze sociali proprie del singolo gemello). Gli studi classici sui gemelli possono stimare, quindi, l'*heritability* ("ereditabilità"), definita come proporzione della varianza fenotipica spiegata dalla componente genetica, e misurare così il contributo dei fattori genetici alle differenze inter-individuali osservate per la caratteristica in studio.<sup>3</sup> Analogamente, questi studi possono stimare la proporzione di varianza spiegata dalle componenti ambientali, che costituisce un'informazione utile per individuare programmi di intervento (es. prevenzione e promozione della salute) basati su fattori modificabili, ad esempio nell'ambito dei comportamenti e degli stili di vita.

Le implicazioni più dirette degli studi sui gemelli in sanità pubblica riguardano la produzione di evidenze su interazioni geni-ambiente. Il disegno si presta in modo naturale a verificare se le componenti di varianza genetica e ambientale sono eterogenee tra gli strati di un putativo modificatore di effetto; in questo modo, ad esempio, è possibile testare se ad un determinato stile di vita corrisponde una ridotta ereditabilità per un tratto patologico, ovvero se quello stile di vita è in grado di attenuare l'espressione della suscettibilità genetica individuale alla patologia.

Attraverso lo studio dei gemelli si può anche investigare, con un approccio multivariato, se diverse caratteristiche condividono una base genetica o ambientale comune. Nel caso di patologie, ciò si traduce nel testare l'origine genetica o ambientale della eventuale comorbidità osservata tra le patologie. In particolare, la stima della correlazione ambientale fornisce il razionale per l'identificazione di fattori eziologici su cui incentrare interventi di prevenzione trasversali, che

abbiano cioè un impatto simultaneo sulle diverse patologie in questione. Quando per uno o più fenotipi sono disponibili misurazioni ripetute nel tempo (disegno longitudinale), il modello gemellare consente di esplorare il grado di variabilità o di stabilità delle influenze genetiche ed ambientali; così, ad esempio, si possono individuare particolari periodi della vita o fasi della storia naturale di una patologia che riconoscono un ruolo predominante dell'ambiente, e nei quali, quindi, vi sarebbero maggiori margini per strategie di intervento.

Il classico disegno di studio dell'epidemiologia analitica dato dal *caso-controllo appaiato* diventa notevolmente più efficace nella popolazione dei gemelli MZ quando si considerino come casi i gemelli con diagnosi di patologia e come controlli i rispettivi co-gemelli sani (coppie MZ discordanti per patologia). In questo modo l'appaiamento, automaticamente garantito per età e sesso, è realizzabile non solo per variabili note e misurabili ma anche per il background genetico individuale nonché per fattori imponderabili (es. vita intra-uterina, esposizioni familiari nella prima infanzia e nell'adolescenza) difficili da controllare nella popolazione generale. Un'eventuale differenza rilevata per una certa esposizione nella speciale diade gemellare del caso e del controllo costituisce un'evidenza forte a supporto del ruolo eziologico di quell'esposizione. Inoltre, se i gemelli malati e i co-gemelli sani sono simili rispetto all'esposizione, mentre emergono differenze tra il gruppo dei gemelli - considerati come individui - appartenenti alle coppie discordanti ed un gruppo esterno di gemelli appartenenti a coppie sane, ciò costituisce una prova elegante che il fattore di esposizione (es. marker biologico) è legato al substrato genetico della patologia (ovvero si tratta di un *endofenotipo*).<sup>4</sup>

Infine, confrontando coppie di gemelli dello stesso sesso con coppie di sesso diverso, indipendentemente dalla zigosità, si possono esplorare le differenze di genere nell'espressione di un fenotipo, ed in particolare nell'eziologia di una malattia oppure nel processo causale sottostante un comportamento.

## **Bibliografia**

1. Öberg S, Cnattingius S, Sandin S, Lichtenstein P, Morley R, Iliadou AN. Twinship influence on morbidity and mortality across the lifespan. *Int J Epidemiol* 2012; 41(4): 1002-9.
2. Klemmensen R, Hobolt SB, Dinesen PT, Skytthe A, Nørgaard AS. The Danish political twin study: political traits in Danish twins and the general population. *Twin Res Hum Genet* 2012; 15(1): 74-8.
3. Neale MC, Cardon LR. *Methodology for genetic studies of twins and families*. Dordrecht, Kluwer Academic Press, 1992.
4. Fagnani C, Bellani M, Soares JC, Stazi MA, Brambilla P. Discordant twins as a tool to unravel the aetiology of bipolar disorder. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2014; 23(2): 137-40.