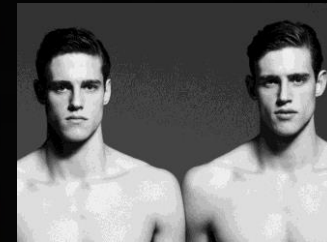


Ikerkutatások a komplex betegségek esetén (kardiovaszkuláris, légzőrendszeri, daganatos betegségek)



Dr. Tárnoki Ádám Domonkos PhD
Dr. Tárnoki Dávid László PhD
Semmelweis Egyetem, Budapest
Radiológiai és Onkoterápiás Klinika
Magyar Ikerregiszter



Komplex betegségek

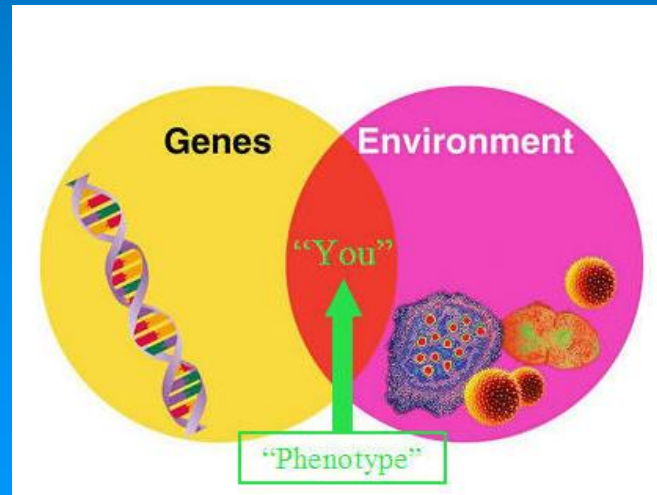
Öröklődő betegségek

- ▶ (mindig van **környezeti** komponense)



Nem öröklődő betegségek

- ▶ (mindig van **öröklődő** komponense)



Fertőzés (?), Baleset, Rákkeltő anyagok(??)

Klasszikus ikervizsgálati modell

MENNYIRE HASONLÍTANAK?

•Egypetējű ikrek?

•Kétpetējű ikrek

Ha MZ hasonlóság >> DZ hasonlóság



a kérdéses vonás részleges genetikai kontroll alatt áll.

ACE modell:

A: öröklődés (Additive genetics) (%)

C: közös környezet (Common environment) (%)

E: egyéni környezet (unique/unshared environment) (%)



100%



SZÍV-ÉRRENDSZERI IKERVIZSGÁLATOK



A metabolikus szindróma összetevőinek genetikai meghatározottsága

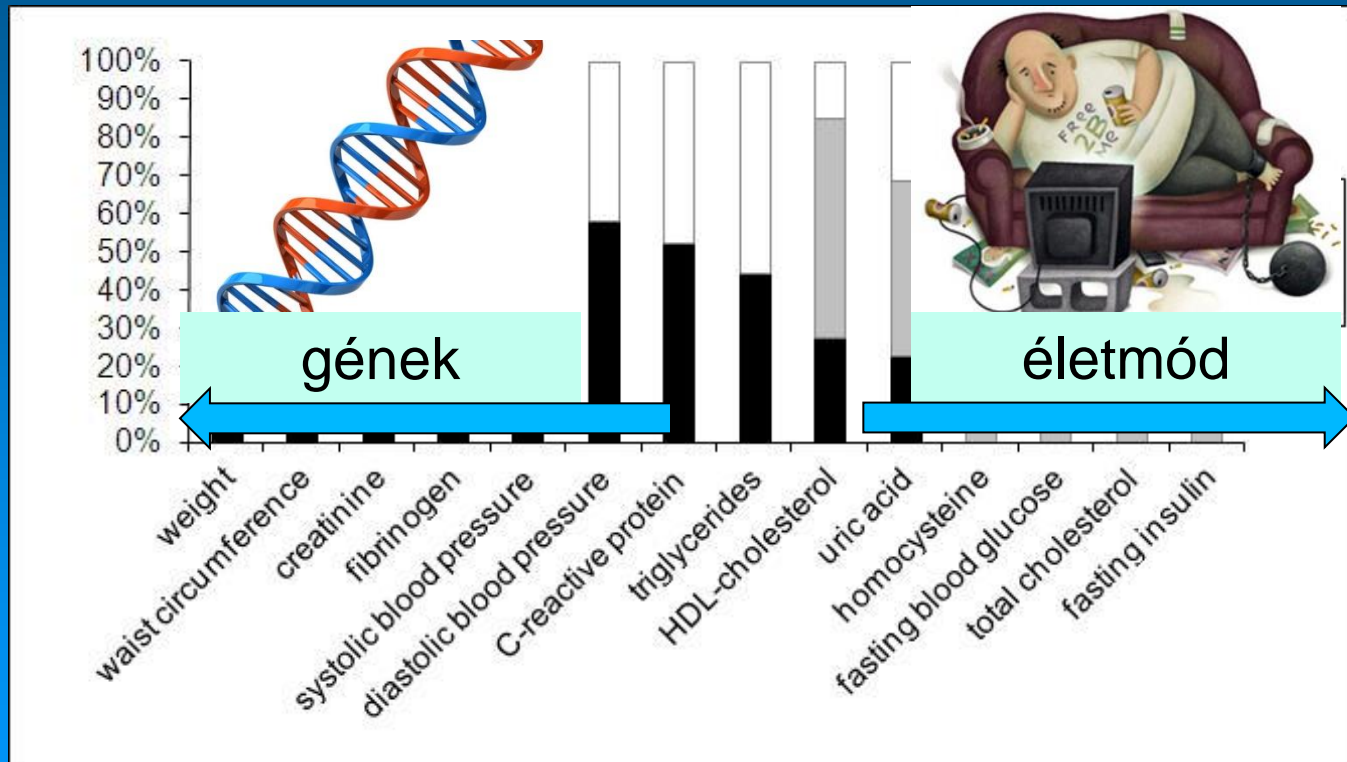


Prof. Dr. Jermendy György, Dr. Littvay Levente, Dr. Horvath Tamás, Dr. Steinbach Rita, Dr. Jermendy Ádám, Dr. Tárnoki Ádám Domonkos, Dr. Tárnoki Dávid László, Dr. Métneki Júlia, Dr. Osztovits János



Kardiometabolikus rizikófaktorok

Additív genetikai (A), közös (C) és egyéni környezeti (E) faktorok (101 ikerpár). Testsúlyra, nemre, életkorra és BMI-re korrigált értékek



- **Genetikai tényezőknek** meghatározó szerepe van a haskörfogat és a vérnyomás szabályozásában
- A szérum triglicerid-, a HDL-koleszterin- és éhomi vércukorérték alakulására **környezeti tényezők** vannak elsősorban befolyással.



International Twin Study 2009

OLASZ-ORSZÁG



MAGYAR-ORSZÁG





International Twin Study 2009

USA (Twinsburg, OH)



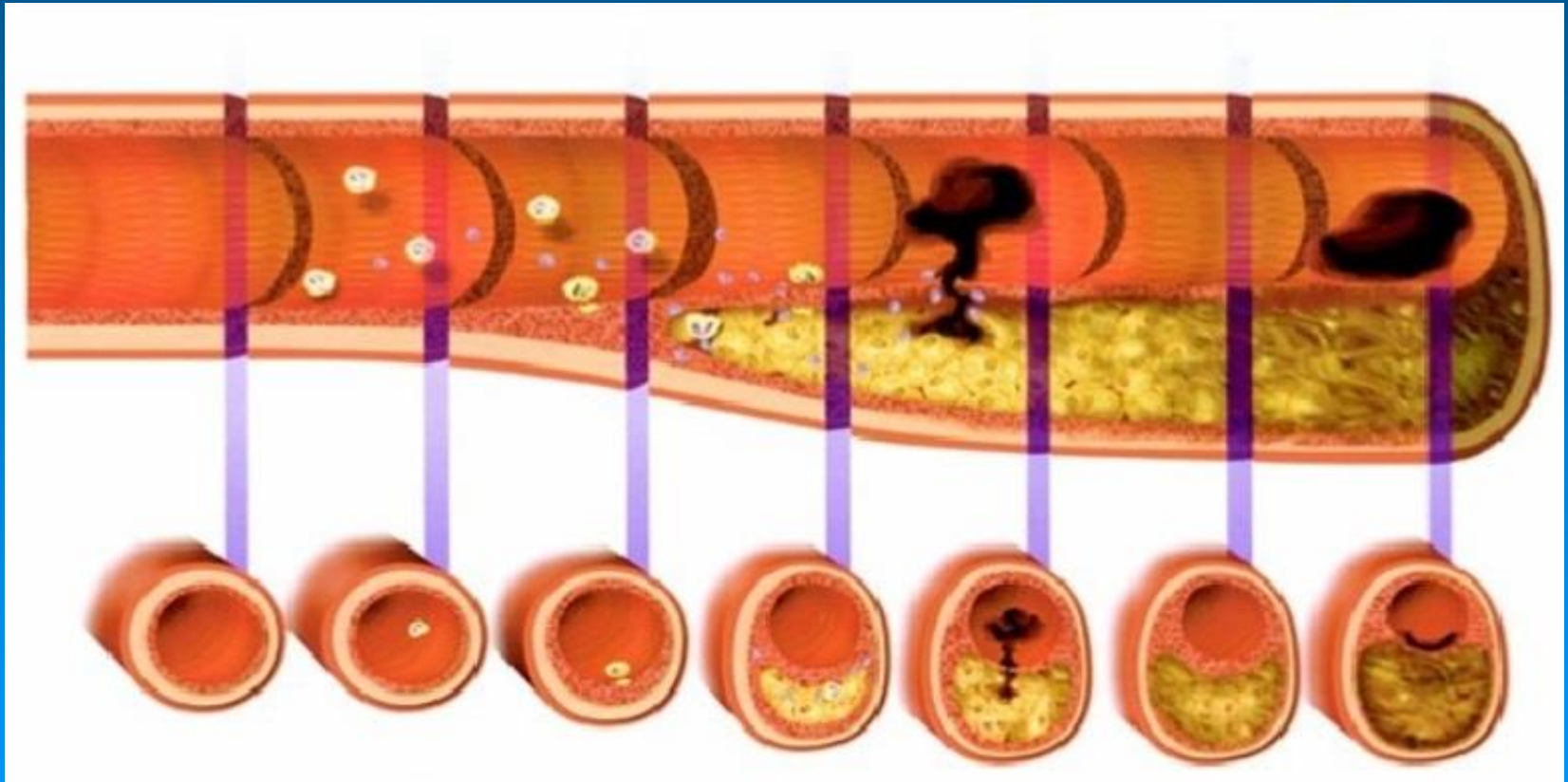
Olaszország (Róma, Padova, Perugia)



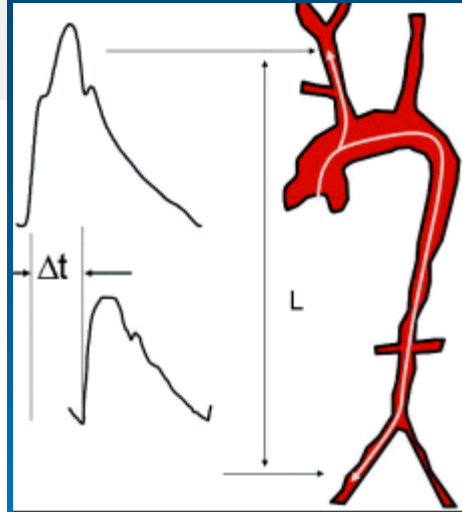
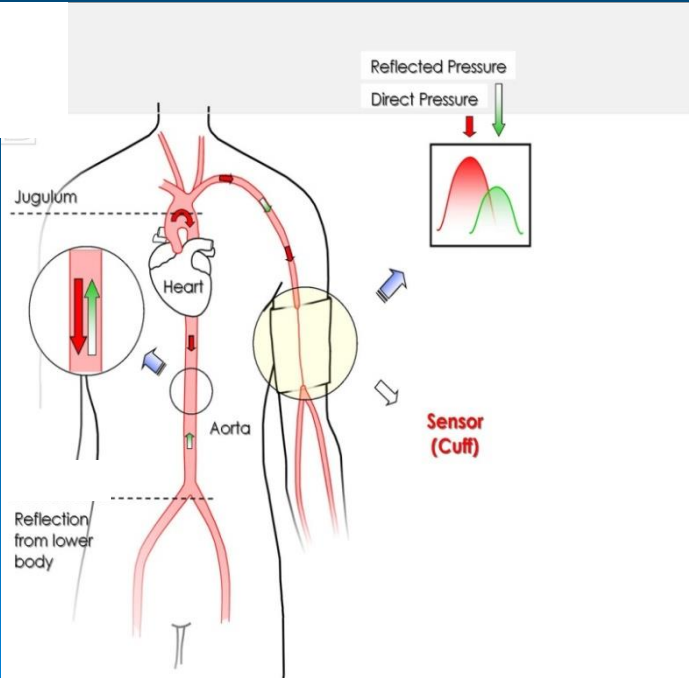
Magyarország (Ágfalva, Szigethalom, Budapest)



Érelmeszesedés kialakulása



ARTERIÁS STIFFNESS (ÉRRUGALMASSÁG) MÉRÉS



Original Article

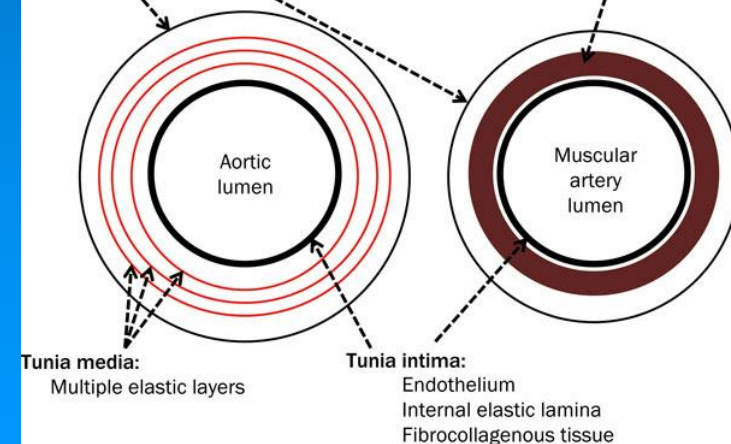
Heritability of central blood pressure and arterial stiffness: a twin study

Adam Domonkos Tarnoki^{a,*}, David Laszlo Tarnoki^{a,*}, Maria Antonietta Stazi^b, Emanuela Medda^b, Rodolfo Cotichini^b, Lorenza Nisticò^b, Corrado Fagnani^b, Pierleone Lucatelli^c, Emanuele Boatta^c, Chiara Zini^c, Fabrizio Fanelli^c, Claudio Baracchini^d, Giorgio Meneghetti^d, Janos Osztoivits^e, Gyorgy Jermendy^e, István Préda^{f,9}, Róbert Gábor Kiss^{f,9}, Julia Metneki^h, Tamas Horvath^l, Kinga Karlinger^o, Adel Racz^j, Agnes Lannert^k, Andrea Agnes Molnar^{f,9}, Levente Littvay^l, Zsolt Garami^m, Viktor Bercki^a, and Giuseppe Schillaciⁿ

Tunic adventitia:

Fibrocollagenous tissue
External elastic lamina

Tunica media: Smooth muscle



Az érrugalmasság (artériás stiffness) és a centrális/perifériás vérnyomáskomponensek öröklődése korra, nemre és országra korrigált értékek

	A	C	E
Perifériás SBP, Hgmm	50.9 (30.2-63.9)	0.0 (0.0-47.8)	49.1 (37.1-60.3)
Perifériás DBP, Hgmm	63.9 (46.5-74.4)	0.0 (0.0-46.4)	36.1 (27.0-44.7)
Centrális SBP, Hgmm	60.0 (44.8-69.6)	0.0 (0.0-0.0)	40.0 (30.5-50.1)
Perifériás PP, Hgmm	30.0 (0.0-53.4)	13.8 (0.0-45.7)	56.2 (43.3-68.7)
Centrális PP, Hgmm	46.7 (12.4-61.4)	1.2 (0.0-46.2)	52.1 (39.9-66.0)
Perifériás Alx, %	46.8 (1.1-73.8)	20.5 (0.0-62.2)	32.7 (23.9-42.2)
Centrális Alx, %	48.7 (1.7-74.0)	19.2 (0.00-63.8)	32.1 (23.5-41.1)
Aortikus PWV, m/s	50.1 (26.0-66.8)	0.0 (0.0-0.0)	49.9 (33.3-71.8)

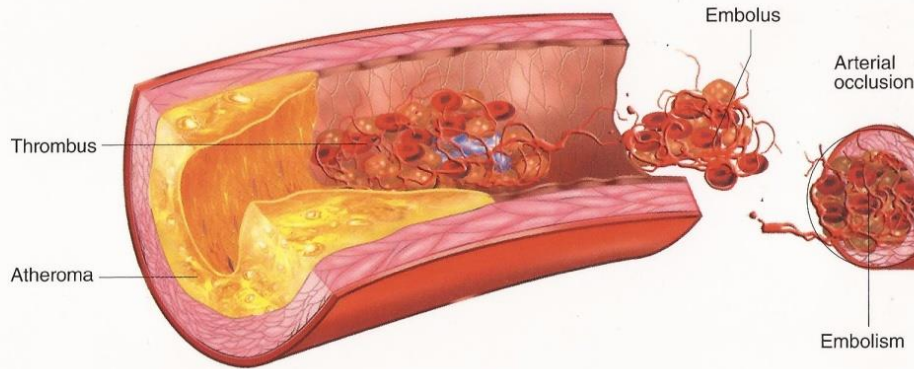
SBP: systolés vérnyomás
 DBP: diasztolés vérnyomás
 PP: pulzusnyomás
 Alx: Augmentációs index
 PWV: pulzushullám terjedési sebesség



Érelmeszesedés

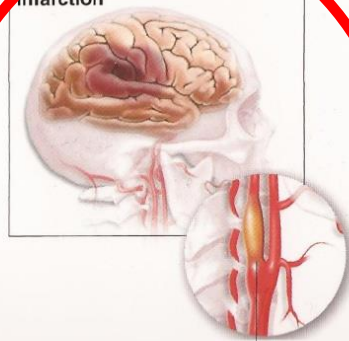
Atherosclerosis and cardiovascular disease

CAROTIS



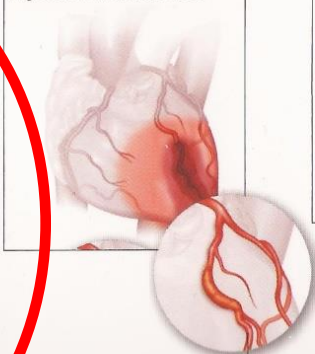
Atherosclerosis complications

Ischemia and cerebral infarction



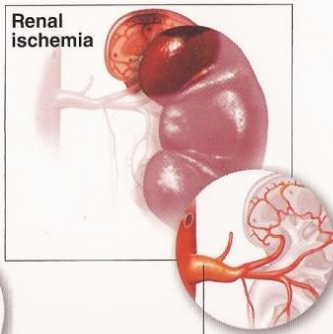
Internal carotid artery

Myocardial infarction



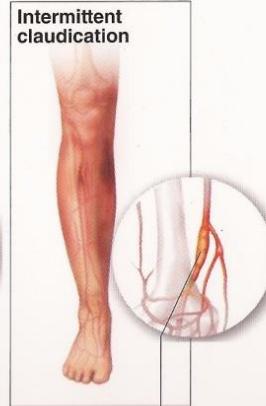
Anterior descending coronary artery

Renal ischemia

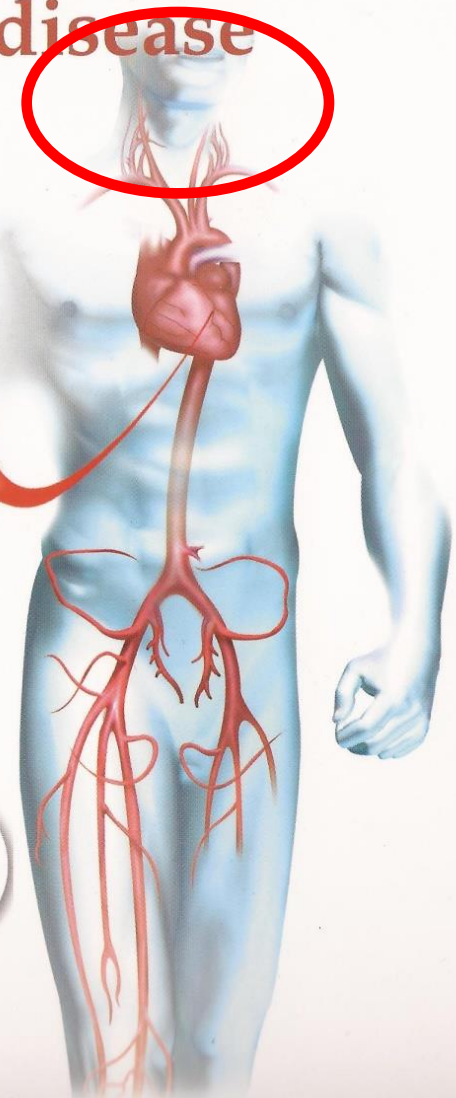


Renal artery

Intermittent claudication



Femoral artery



A CAROTIS PLAKKOK GENETIKAI HÁTTÉRÉNEK VIZSGÁLATA

192 egypetējű és 83 kétpetējű
magyar, olasz és amerikai
ikerpár
(49±15 év)

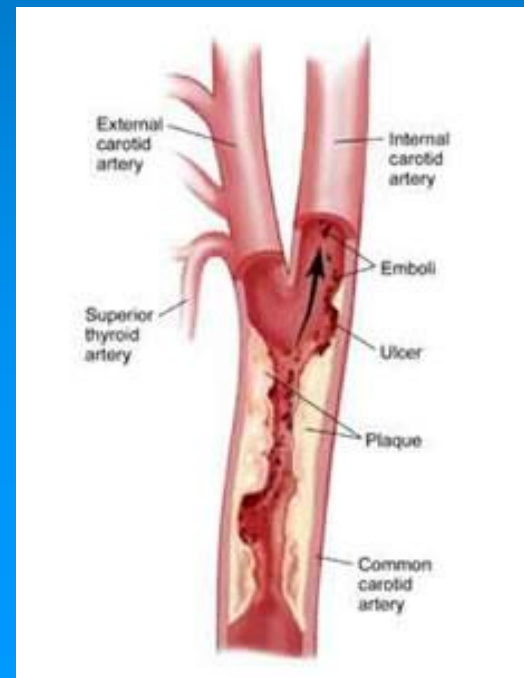
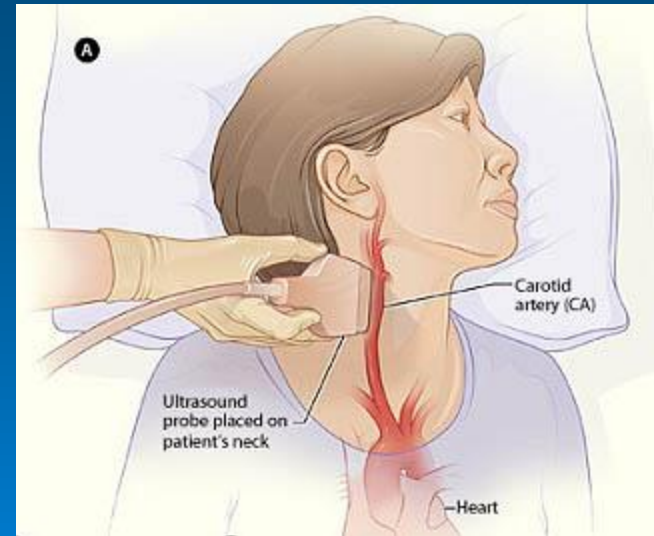


Evidence for a Strong Genetic Influence on Carotid Plaque Characteristics

An International Twin Study

Adam Domonkos Tarnoki, MD*; Claudio Baracchini, MD, PhD*; David Laszlo Tarnoki, MD*;
Pierleone Lucatelli, MD; Emanuele Boatta, MD; Chiara Zini, MD; Fabrizio Fanelli, MD, PhD, DSc;
Andrea Agnes Molnar, MD, PhD; Giorgio Meneghetti, MD, PhD, DSc; Maria Antonietta Stazi, MSc;
Emanuela Medda, BSc; Rodolfo Cotichini, BSc; Lorenza Nisticò, MD, PhD; Corrado Fagnani, BSc;
Janos Osztoivits, MD, PhD; Gyorgy Jermendy, MD, PhD, DSc; Istvan Preda, MD, PhD, DSc;
Robert Gabor Kiss, MD, PhD; Julia Metneki, PhD; Tamas Horvath, MD; Giacomo Pucci, MD;
Pal Bata, MD; Kinga Karlinger, MD, PhD; Levente Littvay, PhD; Viktor Bercezi, MD, PhD, DSc;
Zsolt Garami, MD; Giuseppe Schillaci, MD, PhD

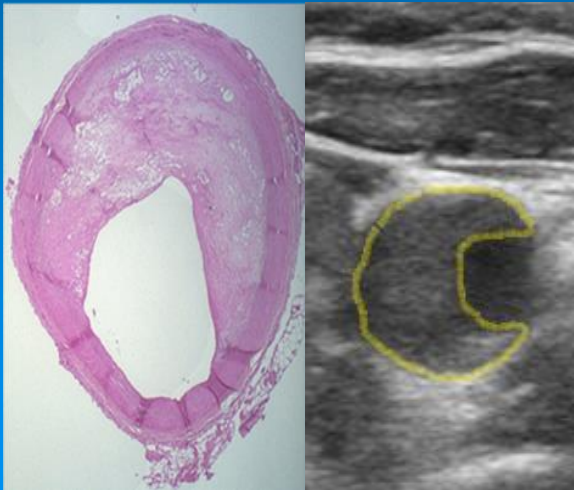
Nyaki érultrahang



Plakk morfológia

Plakk: endoluminalis protrusio > 1.5mm vagy >50%-os focalis IMT megvastagodás

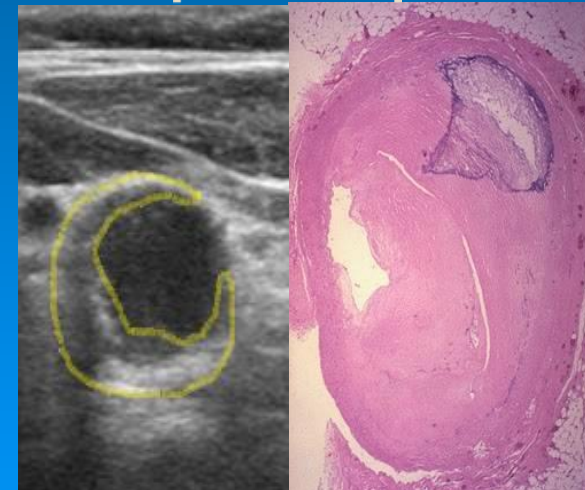
Lágy plakk



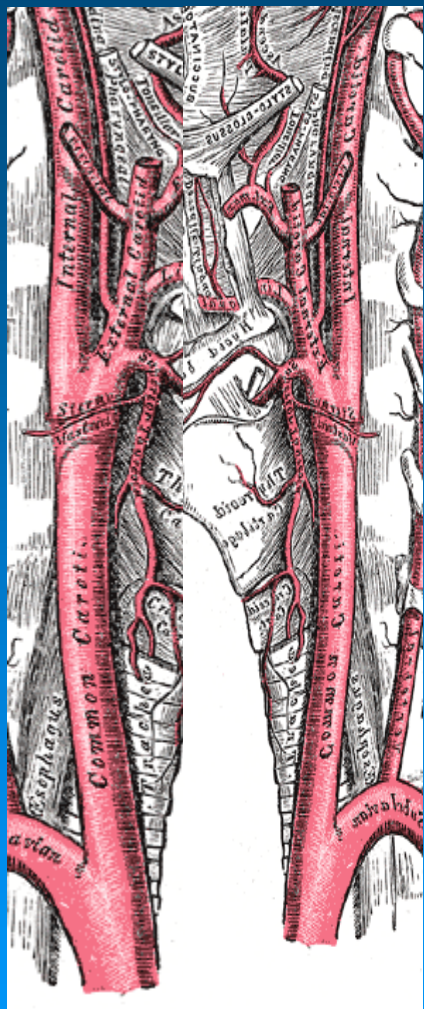
Meszes plakk



Vegyes plakk



Életkor, nem, ország, testsúly-testmagasság index és dohányzás korrigált iker korrelációk, és legjobban illeszkedő univariáns ACE-modell eredményei



	Iker korrelációk		Variancia komponensek		
	rMZ	rDZ	A	C	E
Carotis plakk jelenléte	0.787 (0.561, 0.936)	0.147 (-1.000, 1.000)	77.4 (51.6, 90.4)	0.0 (0.0, 0.0)	22.6 (9.5, 47.5)
Plakk echogenitás	0.717 (0.506, 0.847)	0.111 (-0.685, 0.764)	69.9 (16.1, 86.4)	0.0 (0.0, 3.2)	30.1 (15.6, 49.8)
Plakk nagyság	0.693 (0.476, 0.841)	0.351 (-0.542, 1.000)	68.3 (20.2, 86.7)	1.1 (0.0, 81.6)	30.7 (15.2, 51.8)
Plakk oldaliság	0.709 (0.495, 0.844)	0.374 (-0.321, 0.996)	67.0 (0.0, 87.0)	3.8 (0.0, 76.6)	29.1 (15.2, 48.1)
Plakkok száma	0.723 (0.521, 0.838)	0.269 (-0.481, 0.759)	71.3 (30.3, 84.5)	0.0 (0.0, 14.3)	28.7 (16.4, 46.6)
Plakk jelenléte a carotis bulbusban	0.708 (0.459, 0.877)	-0.259 (-1.000, 0.281)	67.5 (40.4, 84.0)	0.0 (0.0, 0.0)	32.5 (16.1, 56.8)
Plakk jelenléte az art. carotis internában	0.667 (0.337, 0.841)	0.228 (-0.998, 1.000)	66.0 (32.3, 90.2)	0.0 (0.0, 0.0)	34.0 (13.7, 57.9)

Nyaki (carotis) ütőérplakkok

- **Roszbabb hír:**

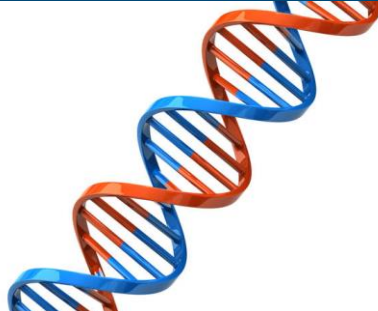
A megelőzés (környezeti faktorok, pl. dohányzás, étkezés, fizikai aktivitás) csupán **mérsékelt** szereppel bír



- **Magas rizikójú betegeknel**

(66-77%):

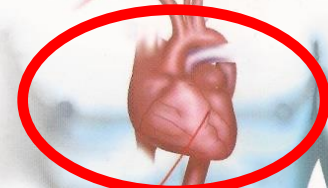
az érlemeszeseelés korai stádiumban történő **szűrése** (carotis ultrahang) az érlemeszeseelés szövődményeinek (pl. stroke) megelőzése érdekében.



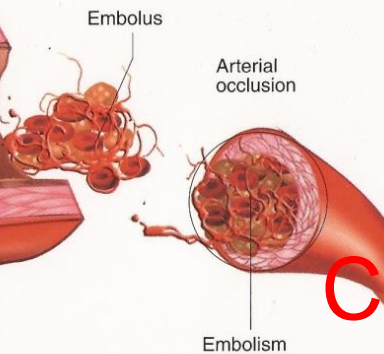
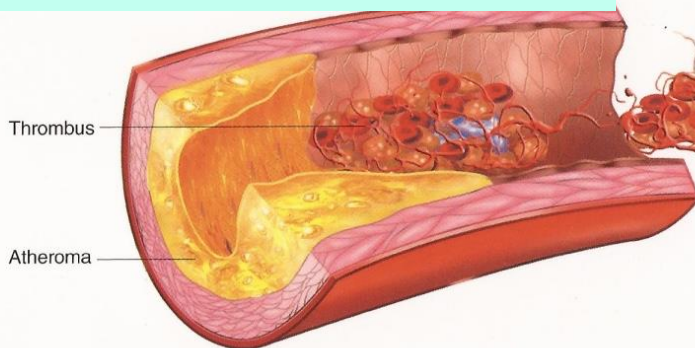
életmód

gének

CAROTIS

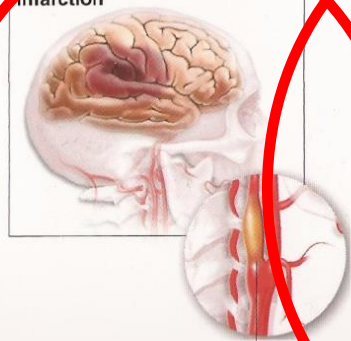


CORONARIA



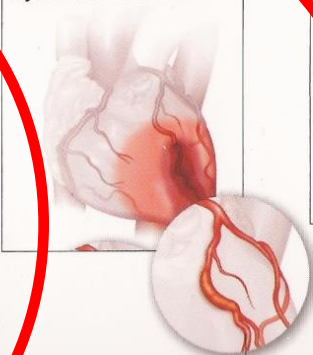
Atherosclerosis complications

Ischemia and cerebral infarction



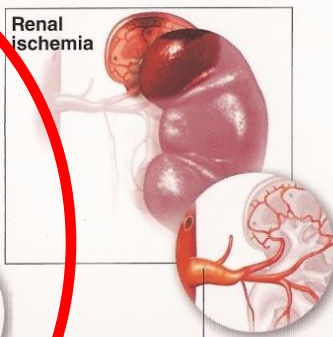
Internal carotid artery

Myocardial infarction



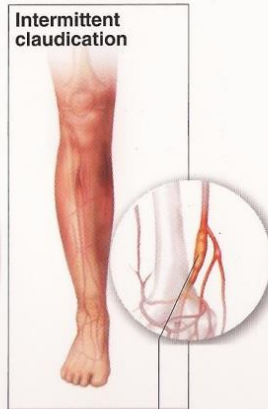
Anterior descending coronary artery

Renal ischemia

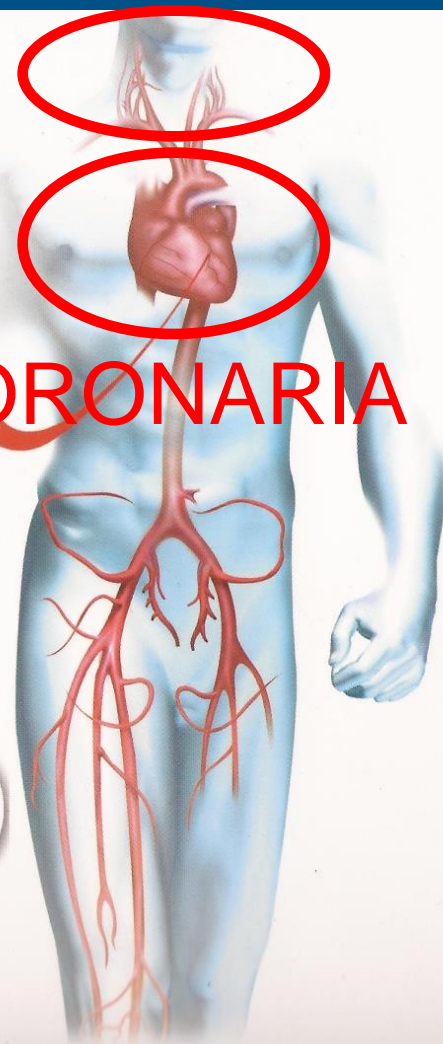


Renal artery

Intermittent claudication



Femoral artery



A koszorúserek genetikai hátterének vizsgálata – Milyen az ikrek szíve?



HTR
magyar
IKERREGISZTER



Prof. Dr. Jermendy György

Prof. Dr. Merkely Béla

Dr. Maurovich-Horvat Pál

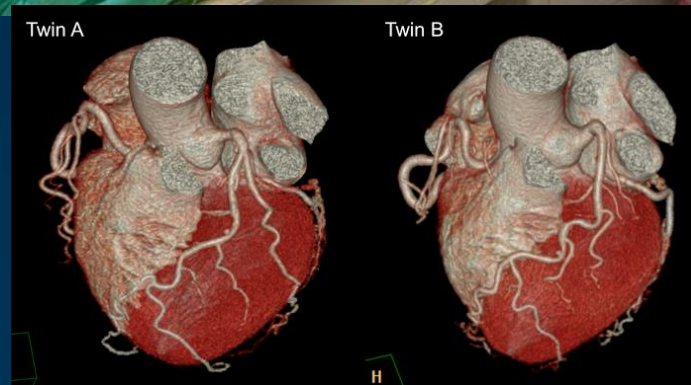
Dr. Jermendy Ádám

Dr. Horváth Tamás

Dr. Kitslaar Pieter

Dr. Tárnoki Ádám Domonkos

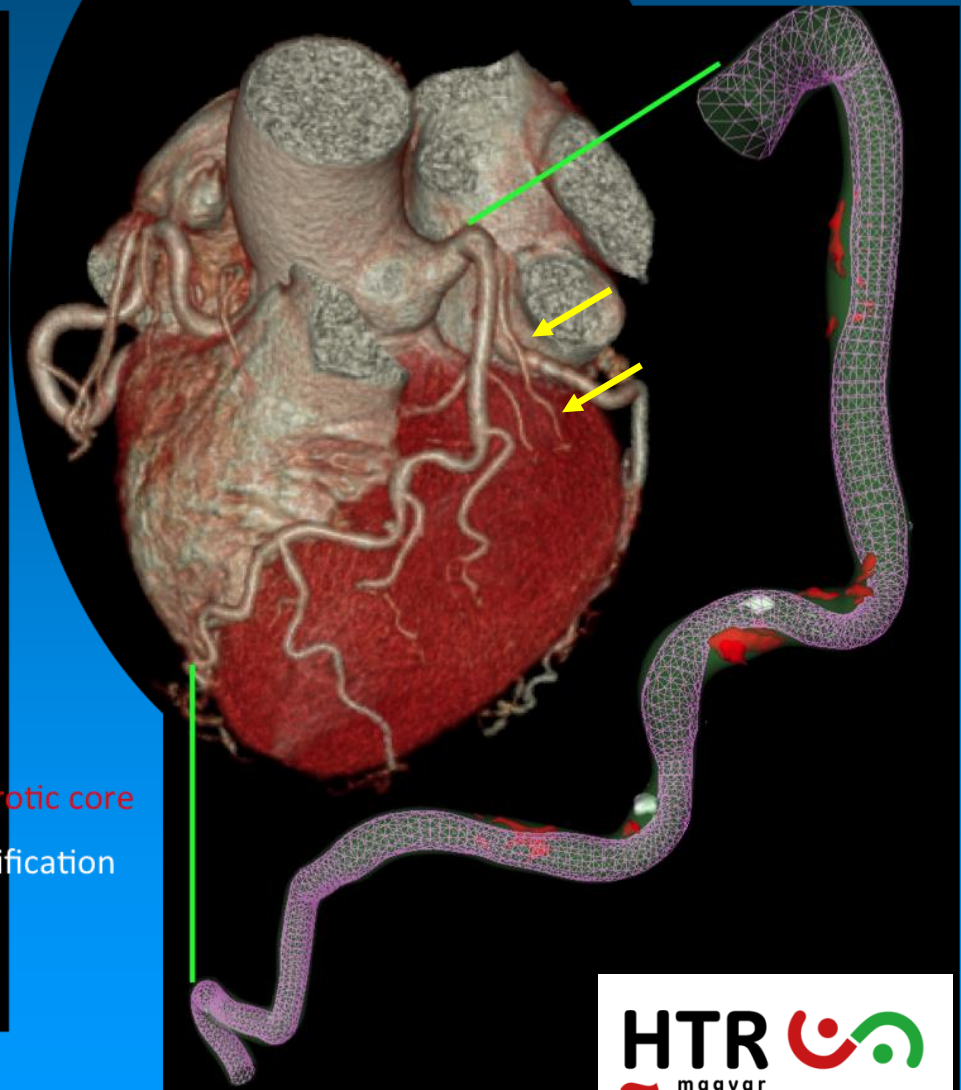
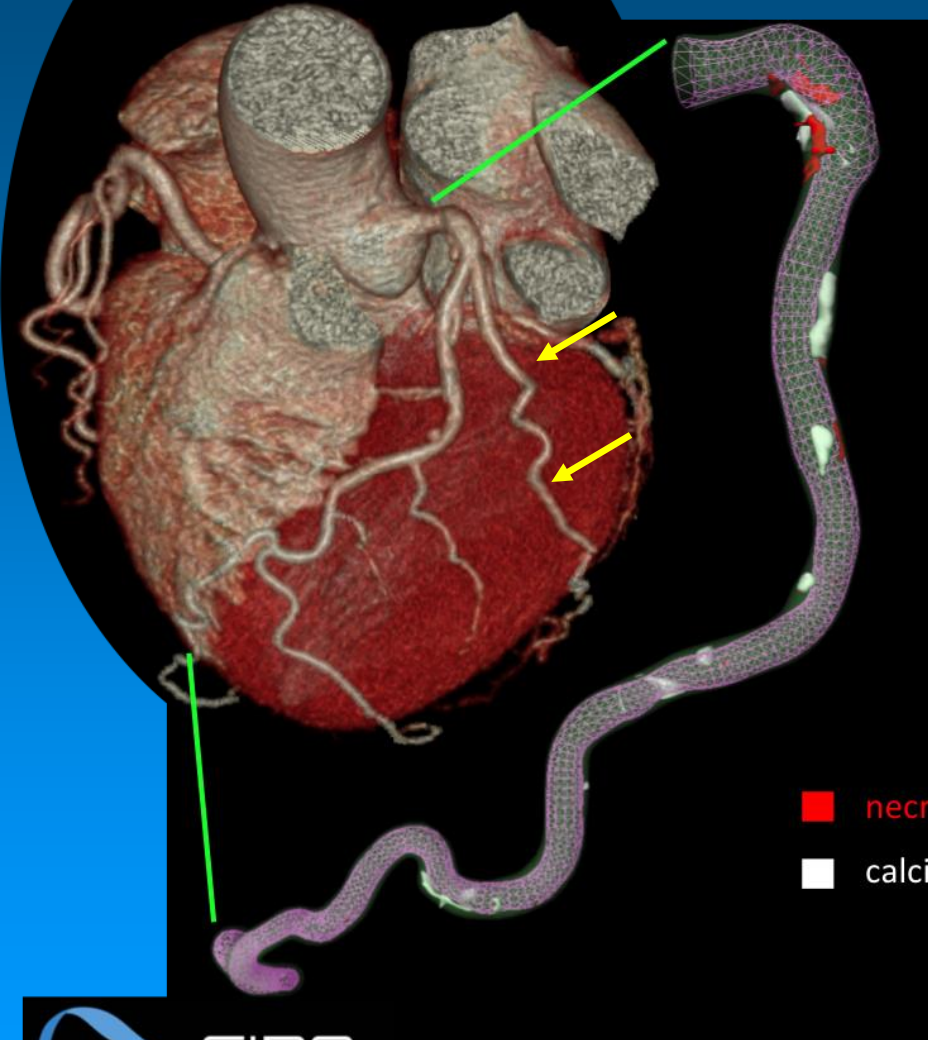
Dr. Tárnoki Dávid László



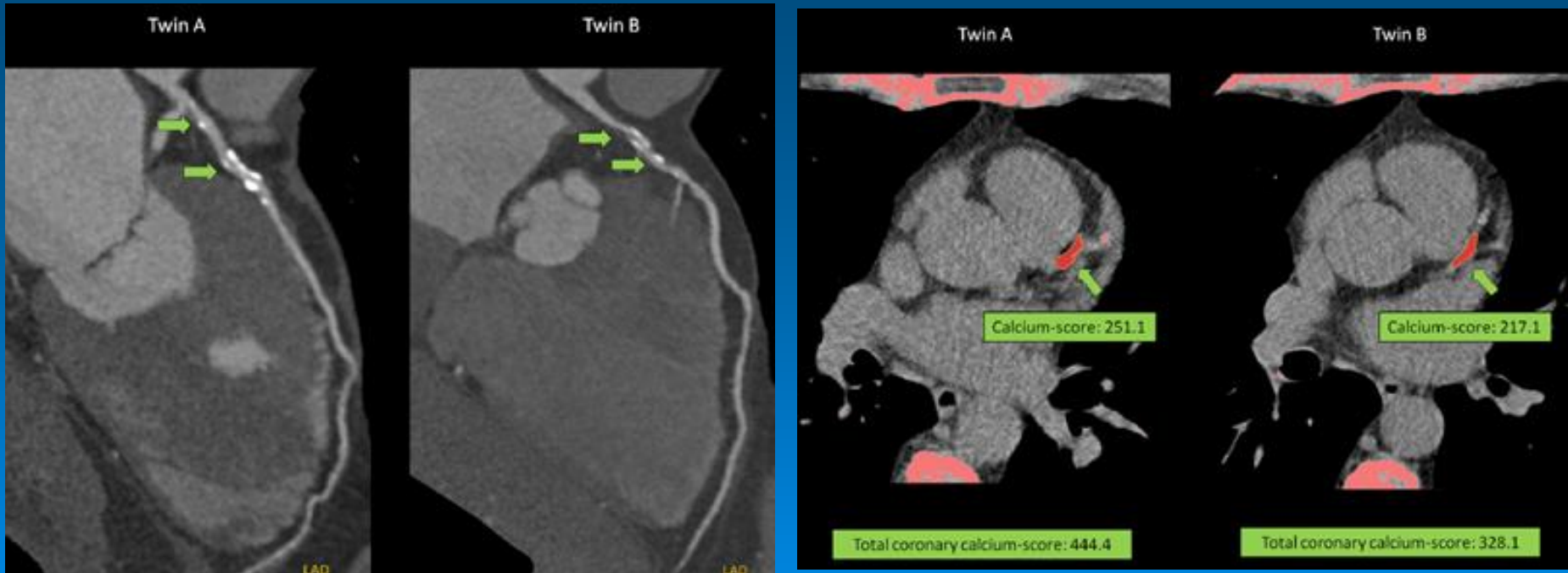
GLOBAL Budapest Twin Study, 2013/14

Volume rendered szív CT és virtuális LAD lumen plakkokkal

Valóban 100%-ban egyeznek az egypetéjű ikrek?



Koszorúsér plakkok örökletessége

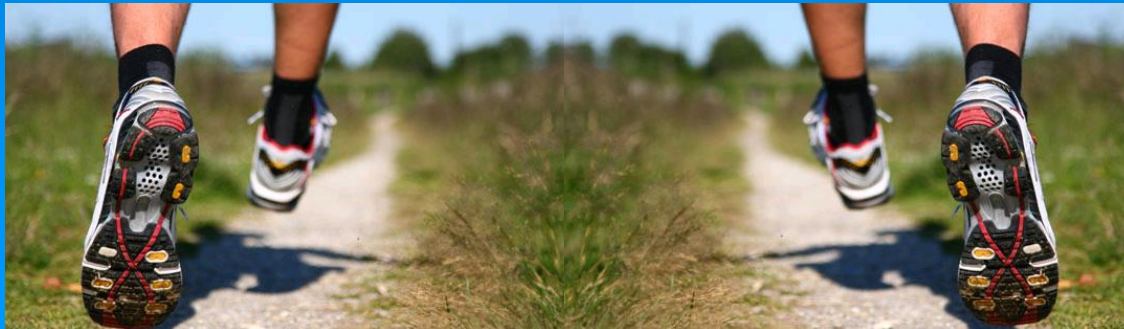


- Meszes plakk: **genetika** >>> környezet
- Lágú plakk: genetika <<< **környezet**

Külföldi tanulmányok

Egypetjű ikerpár esete

- A tünetmentes, de potenciálisan vulnerabilis atherosclerosis jelentősége
- 39 éves egypetjű ikerpár
 - Az egyik iker (T1) szívmegállása kocogás közben (1 óra alatt 12.5 km), csak a CPR és gyors defibrillálás miatt maradt életben.

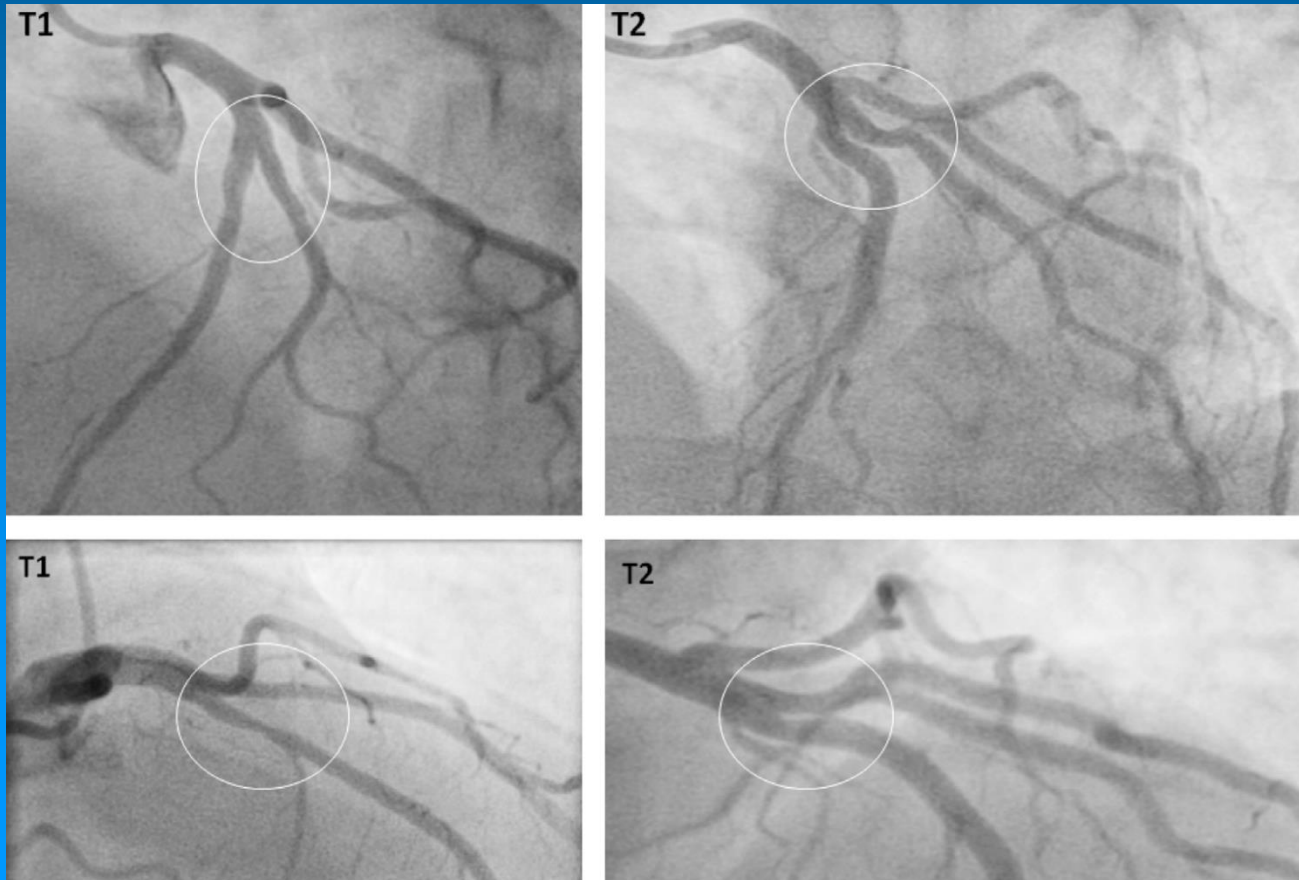


Külföldi tanulmányok

Egypetéjű ikerpár esete

Coronaria angiográfia: Luminalis irregularitás a proximalis LAD-ban

A bal coronaria bal ill. jobb anterior obliqua ágai:



Külföldi tanulmányok

Egypetéjű ikerpár esete (iker1)

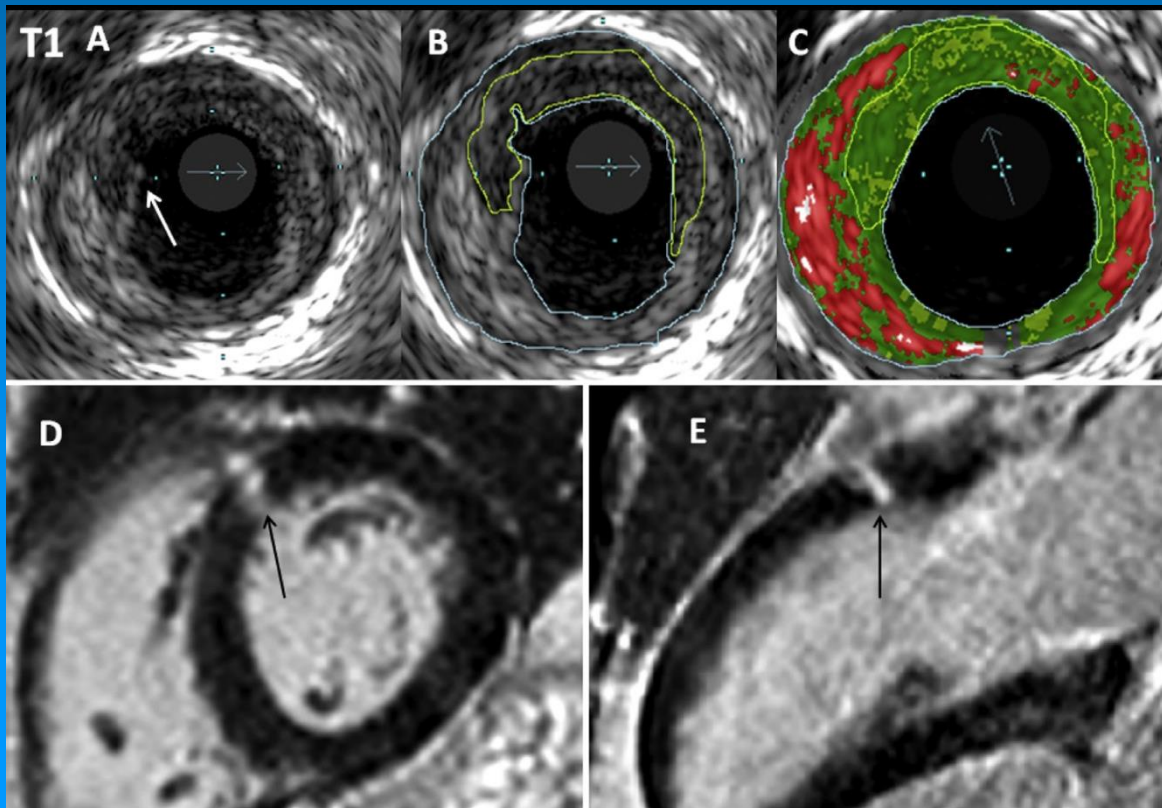
A/B/C: Intravascularis UH és virtuális hisztológiai kép a “bűnös plakkról” (LAD, beteg MZ iker).

Fehér nyíl: plakk ruptúra.

Sárga: reziduális/gyógyuló thrombus.

Piros: erősen necroticus magvú plakk.

D/E: MR: bal kamra, a basalis septum késői gadolinium halmozása (fekete vonal) – transmuralis infarktus jelei.

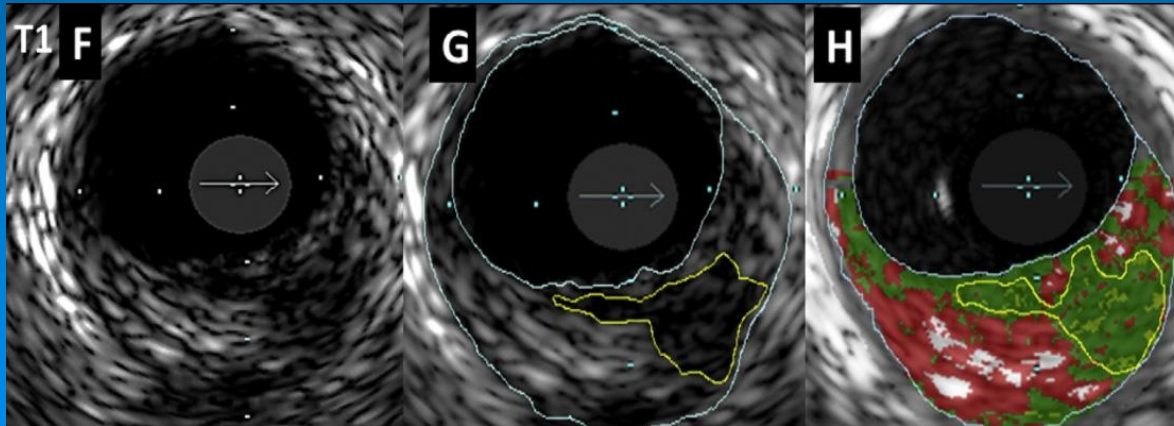


izolált coronaria
plakk ruptúra egy
vulnerábilis
atherosclerosisból
fakadóan, mely
myocardialis
infarktust okozott

Külföldi tanulmányok

Egypetjű ikerpár esete (iker2)

F/G/H: Intravascularis ultrahang virtuális szövettani képe: lipid gazdag sapkával rendelkező, szignifikáns stenosiszt nem okozó plakk nekrotikus maggal (ikertestvérehez hasonlóan)



Egypetjű
ikertestvére (T2)
(lelkes atleta):
azonos elváltozás a
proximális
koszorúséren, mely
még nem ruptúrált

Aspirint, statint és ACE inhibitorot kapott

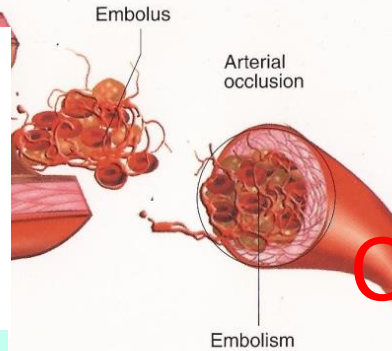
Érelmeszesedés



életmód



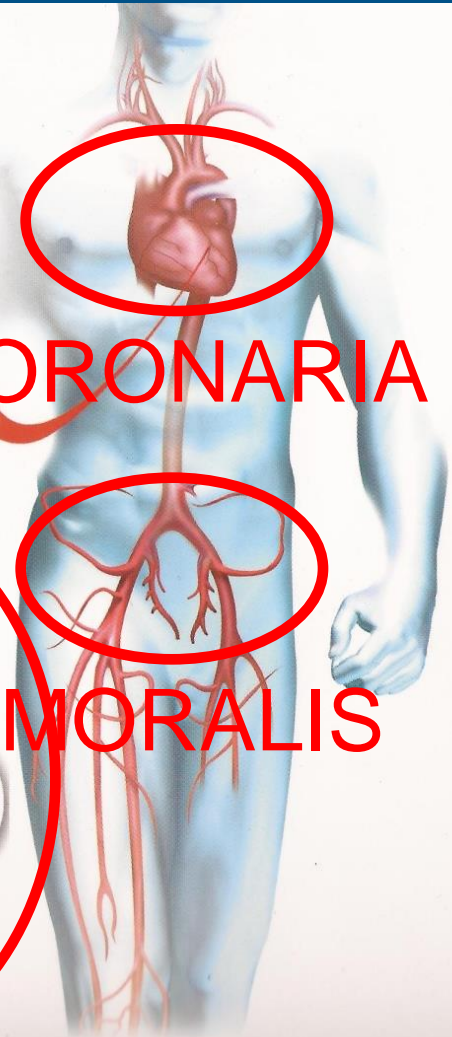
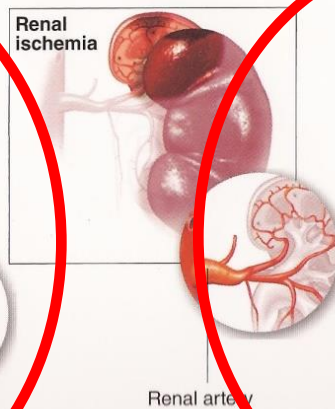
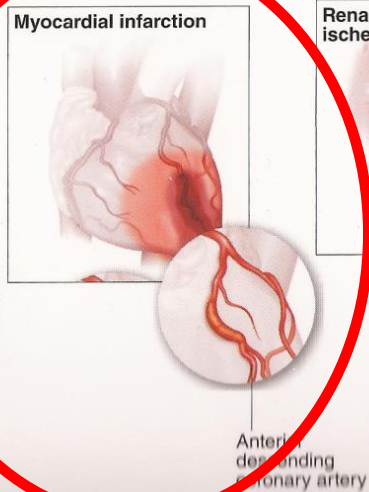
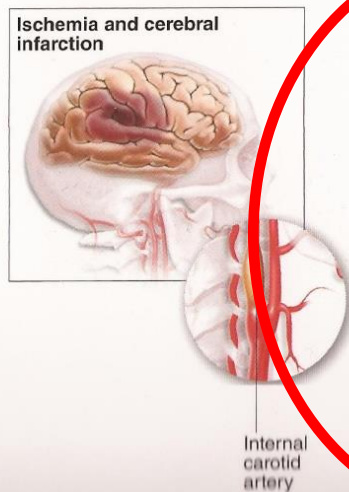
gének



CORONARIA

FEMORALIS

Arteriosclerosis complications



A femoralis (combi főütőér) érelmeszesedés

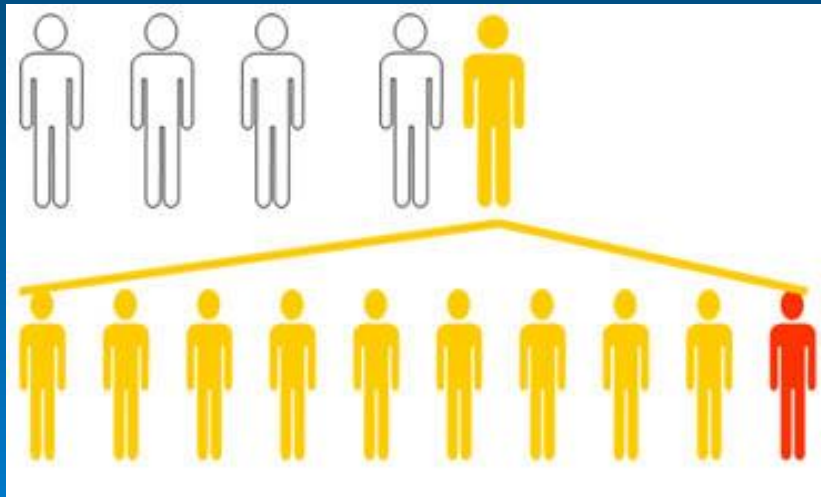


HTR 
magyar
IKERREGISZTER

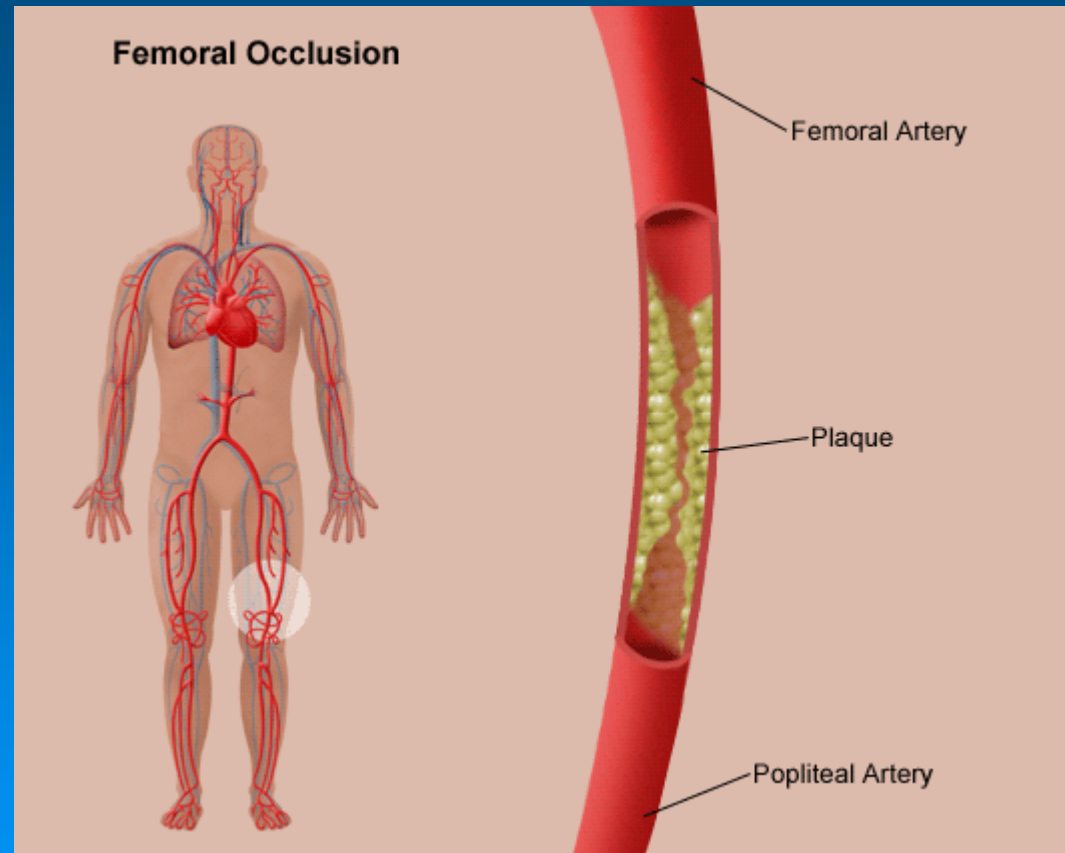


GLOBAL Budapest ikervizsgálat, 2013/14

Perifériás érbetegség



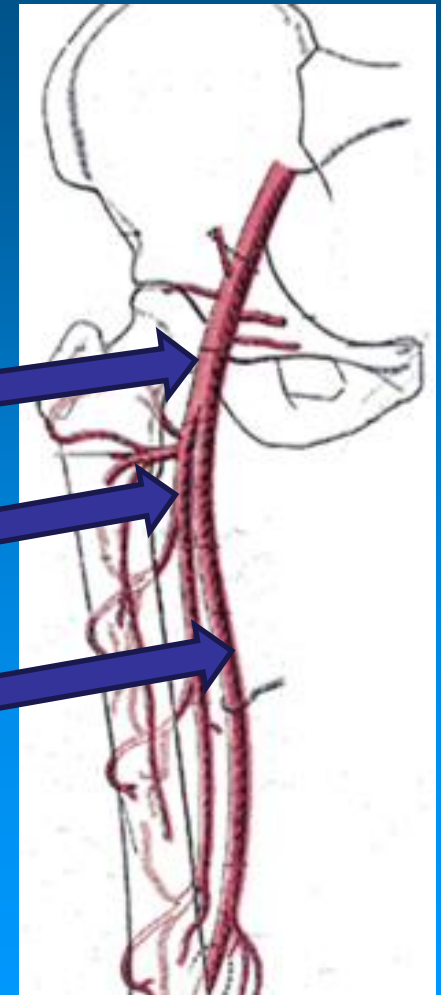
65 év felett minden 5.embernek perifériás érbetegsége van, ebből minden 10. betegnek van csak tünete



Alsó végtagi artériás betegségben szenvedőknek magasabb szív-érrendszeri halálzási rizikójuk van

A femoralis plakkok előfordulási gyakorisága

a. femoralis communis	24%
a. profunda femoris	3%
a. femoralis superficialis	6%



A femoralis plakkok örökletessége

	ikrek közötti korreláció		nyers öröklődési mutató (h^2)
	rMZ	rDZ	
mko AFC plakk	0,869	0,696	0,34
mko AFS plakk	0,622	0,403	0,44

Mérsékelt (34-44%)
nyers öröklődés

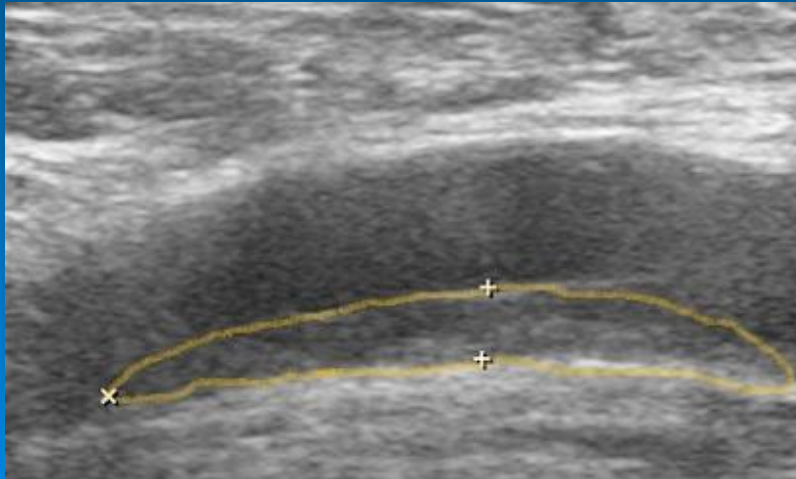
mko: mindkét oldali

AFC: *a. femoralis communis*
AFS: *a. femoralis superficialis*

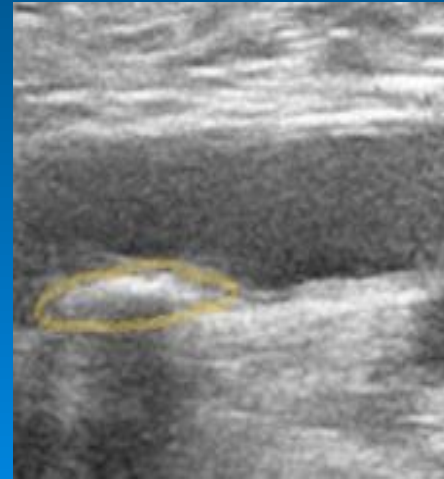
Érdekes eset

57 éves egypetéjű nő ikerpár

„A” iker



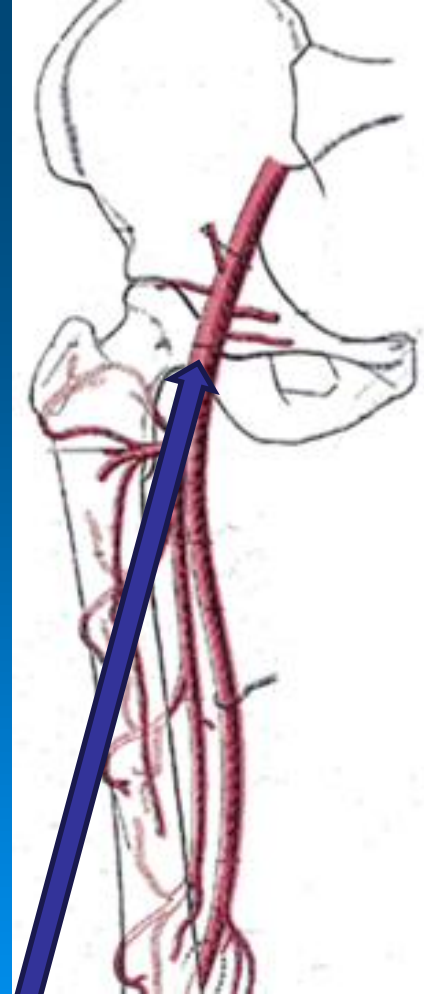
„B” iker



BAL

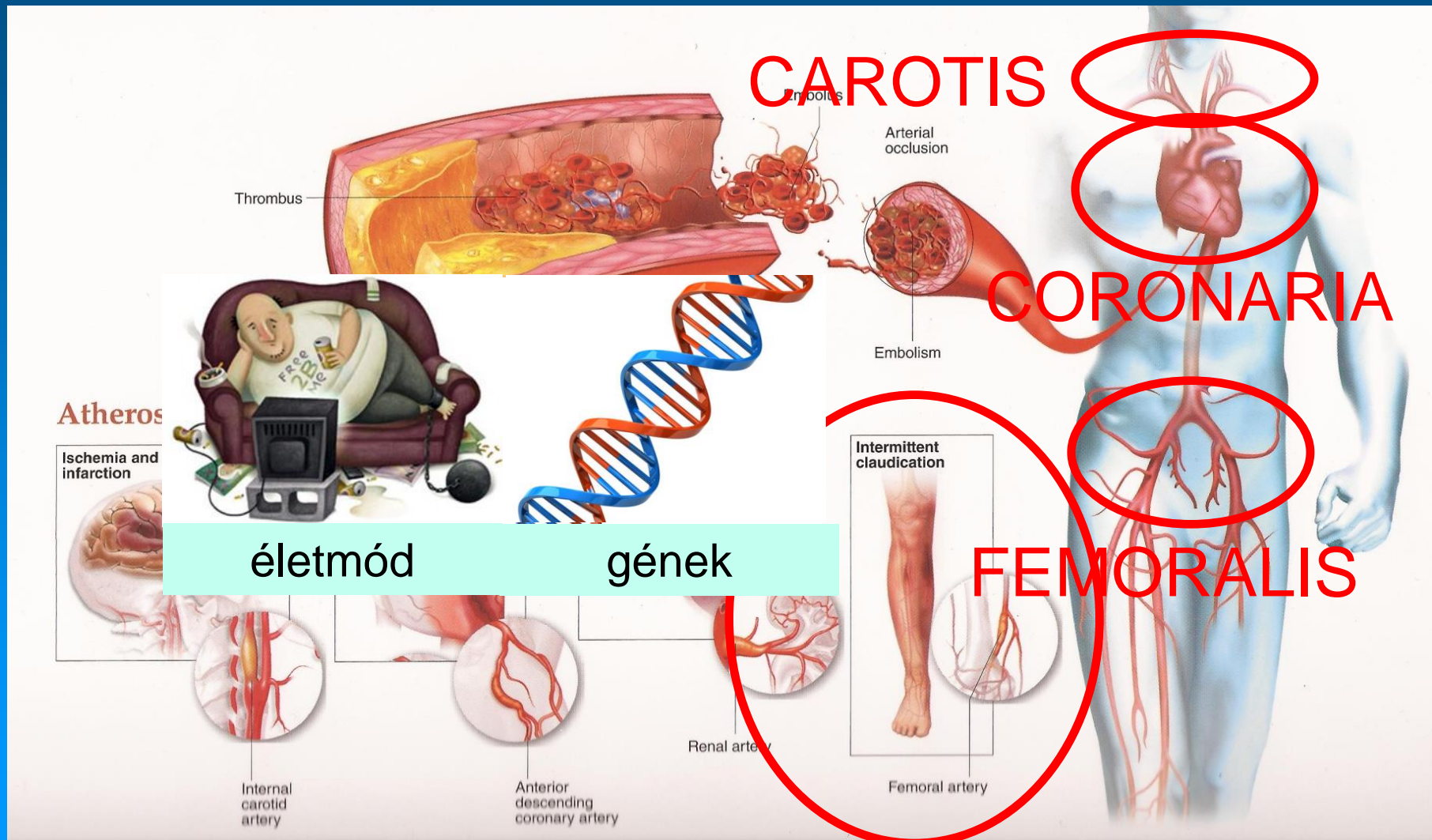


BAL



arteria femoralis communis

Érelmeszesedés



Következtetés

A carotis/coronaria/femorális atherosclerosis

→ SZŰRÉS

magas rizikójú egyének korai szűrővizsgálata

→ PREVENCIÓ

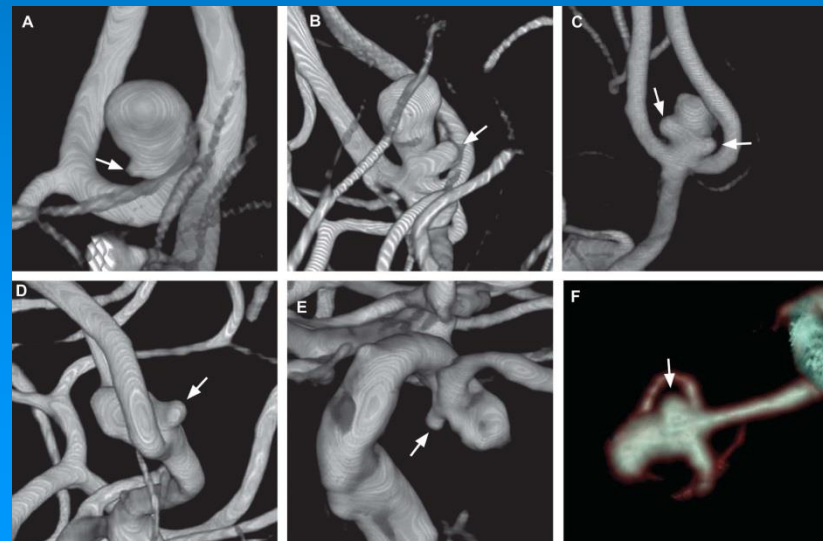
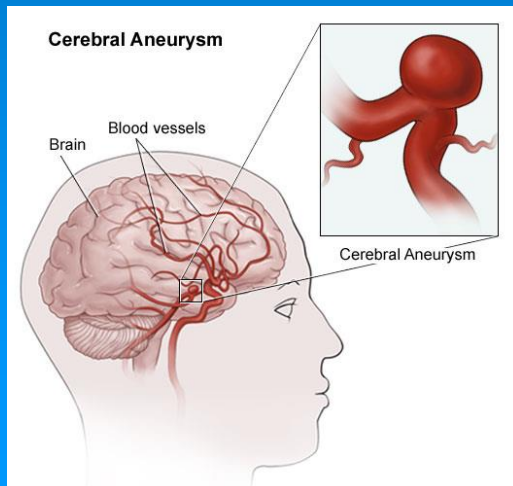
egészséges életmód



Intracranialis aneurysma

MR - CT

- multicentrikus retrospektív vizsgálat: olyan családok, ahol legalább 4 családtag érintett volt
- 16 ikerpár közül 11 MZ-ből 8 konkordáns volt az aneurysma lokalizációra, de 5 DZ-ből csak 1 DZ párnál fordult elő azonos lokalizáció
- Többszörös aneurysma a 22 MZ közül 11-ben, 10 DZ közül pedig 5 esetben fordult elő. A 22 egyetjű iker közül 10 ikernek volt rupturája is
- MZ korreláció magasabb volt a DZ-knél: felmerül genetikai tényezők szerepe





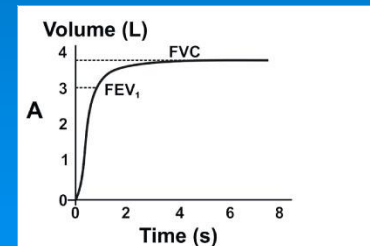
LÉGZŐRENDSZERI IKERVIZSGÁLATOK

Tárnoki Dávid László

2013

Háttér

- **Spirometria:** információt ad a tüdő integrált mechanikai funkciójáról, a mellkasfal és a légzőizmok munkájáról, tüdővolumenokról
- **Legfontosabb változók:**
 - **Forszírozott kilégzési volumen 1 másodperc alatt (FEV₁)**
 - maximális belélegzésből hirtelen kilégzés első másodperce alatt kilégzett levegő
 - FEV₁ csökkenése: légúti obstrukciót, légzőizom gyengeséget jelez
 - **Forszírozott vitálkapacitás (FVC)**
 - maximális belégzést követő min. 6 mp-en át tartó kilégzett levegő mennyisége
 - **%prediktív érték:** életkor, antropometriai paraméterek szerint
- Korábbi, más populációkon végzett ikervizsgálatok
 - heterogén eredmények:
 - FEV₁ öröklődése: 10-77%
 - FVC öröklődése: 26-91%



Miller et al. (2005) Standardisation of spirometry. Eur Respir J, 26:319–338

Ingebrigtsen et al. (2011) Genetic influences on pulmonary function: a large sample twin study. Lung 189:323-330.

Hukkinen et al. (2011) Heritability of lung function: a twin study among never-smoking elderly women. Twin Res Hum Genet., 14:401-407.

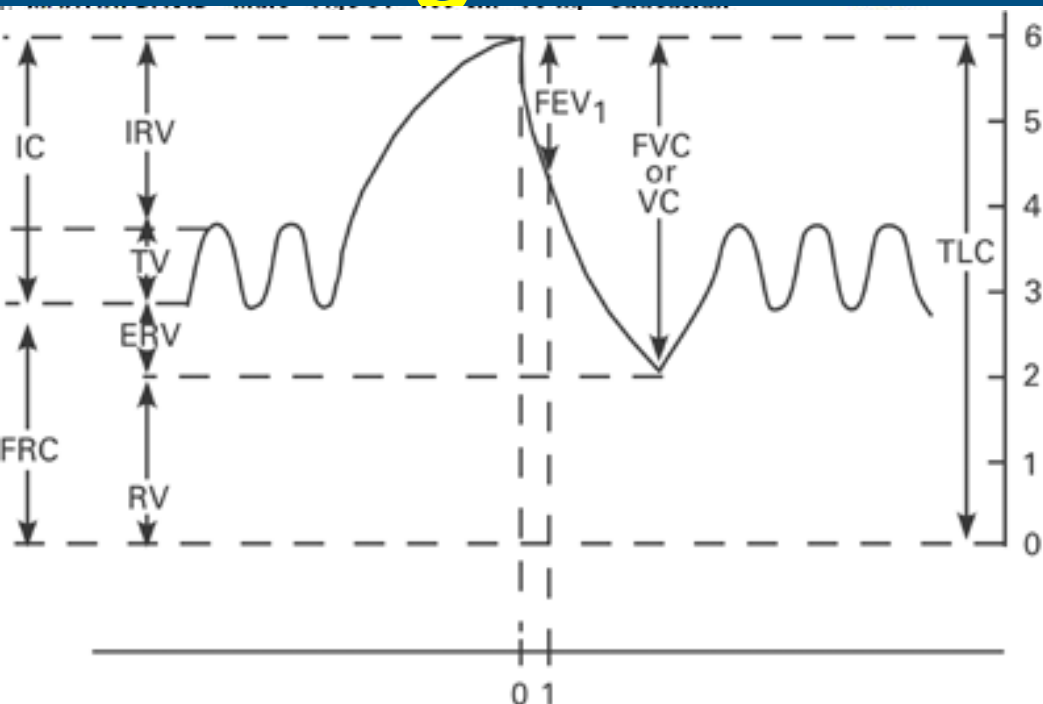
Hallberg et al. (2010) Genetic and environmental influence on lung function impairment in Swedish twins. Respir Res. 3692.

Kép forrása: http://www.scielo.org.za/scielo.php?pid=S0256-95742013000100024&script=sci_arttext

Légzésfunkció (FEV1, FVC)



Légzésfunkció (FEV1, FVC)



Time (sec)

Walk Test (6MWT)

SpO2 Mean	91.7	BPM Mean	117.4	Δ Index	4.5
SpO2 Min	85	BPM Min	78	ODI-Desaturation Index (1h)	--
SpO2 Max	97	BPM Max	133	Distance (m)	590
T90 (< 90%)	21.8%	T40 (< 40 BPM)	0%	Baseline Dyspnea (Borg scale)	1
T89 (< 89%)	10.3%	T120 (> 120 BPM)	58.6%	End Of Test Dyspnea (Borg scale)	4

CONCLUSION / MEDICAL REPORT

ette smoke, Domestic allergens

h, Wheezing

ette

Smoke Years

10

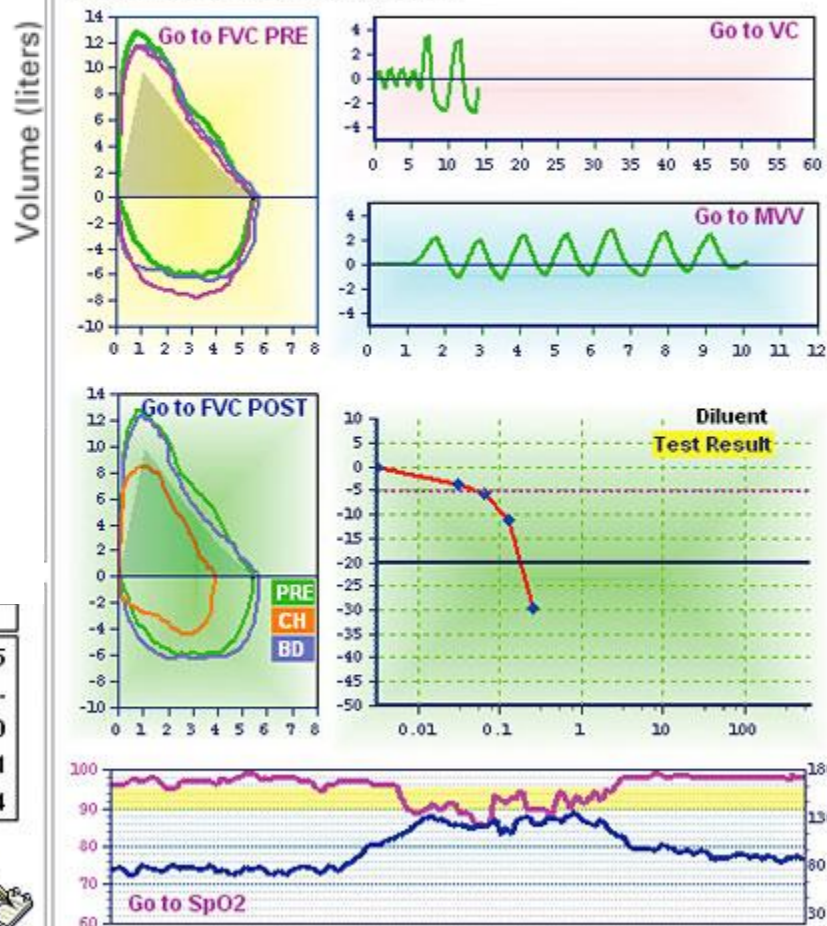
Qty/Day

10

P/Y

5

Spirometry and Oximetry graphs



Eredmények

Genetikai és környezeti variancia komponensek
Univariáns ACE modell
(95% CI)

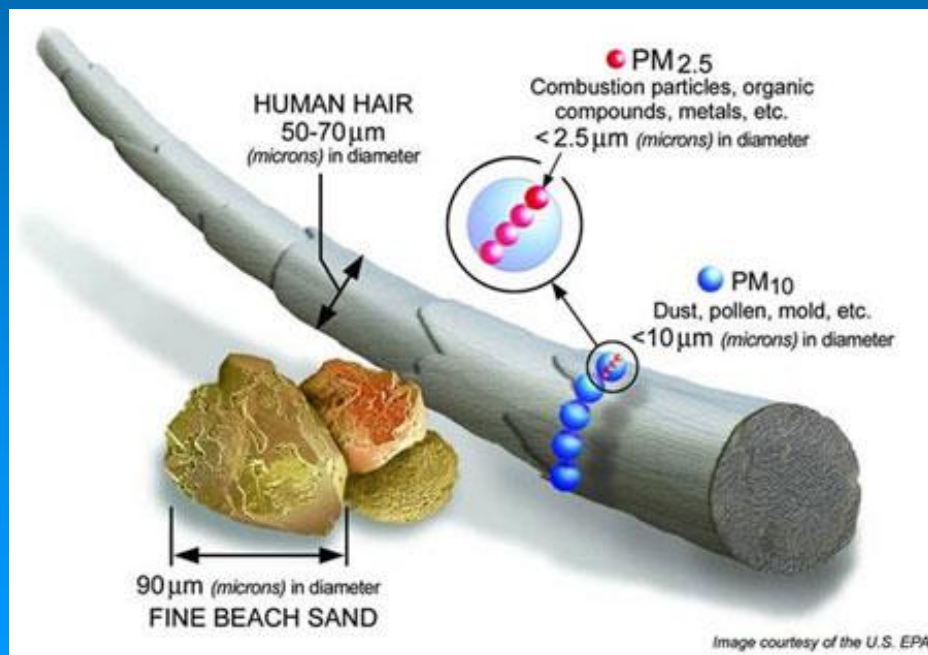
Paraméter	A	C	E	Model illeszk. (p érték)
FVC, % prediktív	45 (0-66)	14 (0-56)	41 (31-52)	0.58
FEV ₁ , % prediktív	28 (0-67)	31 (0-59)	41 (27-55)	0.49
FVC, l	68 (20-81)	8 (0-55)	24 (17-32)	0.49
FEV ₁ , l	73 (45-85)	0 (0-55)	26 (17-37)	0.26

A: örökletesség; C: közös környezeti faktorok; E: egyéni környezeti faktorok;
FVC: forszírozott vitálkapacitás; FEV₁: forszírozott kilégzési volumen 1 s alatt



Passzív dohányzás

- Cigaretta, szivar és pipák → 2.5 mikronnál kisebb átmérőjű részecskék (PM_{2.5})
- PM_{2.5}: Több mint 4,000 kémiai anyag markere
- adverz egészségügyi problémák (pl. daganat, szívinfarktus, asthma)



Passzív dohányzás

186 magyar és amerikai ikerpár kérdőíves felmérése

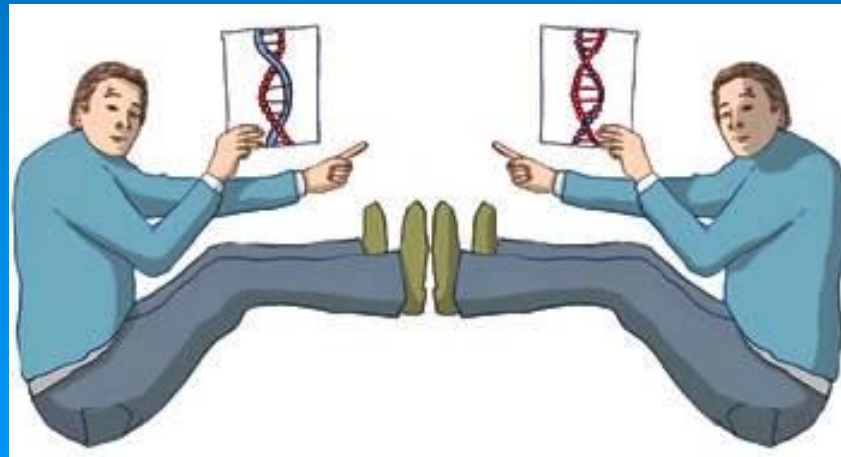
	Genetikai dekompozíciós modell a passzív dohányzásra való érzékenység és a dohányzási szokások között	Variancia komponensek		
		A	C	E
Passzív dohányzásra való érzékenység	$r_{ph} = -0.406$ ($p < 0.001$)	49.7% (19.1, 72.0)	5.7% (0.0, 36.4)	44.6% (28.5, 65.1)
Dohányzási szokások (ex, aktív vagy soha dohányzó)	A: -0.082 (-0.391; 0.251) C: -0.133 (-0.471; 0.069) E: -0.191 (-0.316; -0.056)	51.5% (6.2, 89.8)	30.7% (0.0, 74.0)	17.8% (8.8, 31.4)

Passzív dohányzás

186 magyar és amerikai ikerpár kérdőíves felmérése

	Ikerkorrelációk		Variancia komponensek			Chi-Square Test a Model illeszkedés esetén (p érték)
	rMZ	rDZ	A	C	E	
Általános vélemény az éttermekben, kávézókban lévő passzív dohányzásról	0.394 (0.154, 0.599)	-0.078 (-0.371, 0.298)	35.5% (10.7, 58.6)	0.0% (0.0, 36.9)	64.5% (41.9, 87.5)	0.5710
Általános vélemény a bárokban, kocsmákban lévő passzív dohányzásról	0.321 (0.137, 0.498)	0.236 (-0.220, 0.690)	16.9% (0.0, 49.0)	15.1% (0.0, 45.5)	67.9% (51.0, 86.5)	0.0284

DAGANATTAL KAPCSOLATOS IKERVIZSGÁLATOK



Daganatra való hajlam

- Világ egyik legnagyobb daganatok eredetét kutató ikervizsgálata:
 - A **sporadikus daganatra** való hajlam elsősorban környezeti (58-82%) hatás és nem örökletes (44788 svéd, dán, finn ikerpár)
 - Örökletes: prosztatatarák (42%), colorectalis tumor (35%), emlőrák (27%)
 - Kevésbé örökletes: leukemia, gyomor, tüdő, hasnyálmirigy, petefészek, húgyhólyag

TABLE 3. EFFECTS OF HERITABLE AND ENVIRONMENTAL FACTORS IN CANCERS AT VARIOUS SITES, ACCORDING TO DATA FROM THE SWEDISH, DANISH, AND FINNISH TWIN REGISTRIES.

SITE OR TYPE	PROPORTION OF VARIANCE (95% CI)*			FIT OF MODEL	
	HERITABLE FACTORS	SHARED ENVIRONMENTAL FACTORS	NONSHARED ENVIRONMENTAL FACTORS	χ^2 (df)	P VALUE
Stomach	0.28 (0-0.51)	0.10 (0-0.34)	0.62 (0.49-0.76)	8.9 (38)	1.0
Colorectum	0.35 (0.10-0.48)	0.05 (0-0.23)	0.60 (0.52-0.70)	25.8 (38)	0.93
Pancreas†	0.36 (0-0.53)	0 (0-0.35)	0.64 (0.47-0.86)	0.5 (3)	0.92
Lung	0.26 (0-0.49)	0.12 (0-0.34)	0.62 (0.51-0.73)	28.1 (38)	0.88
Breast‡	0.27 (0.04-0.41)	0.06 (0-0.22)	0.67 (0.59-0.76)	10.1 (18)	0.93
Cervix uteri††	0 (0-0.42)	0.20 (0-0.35)	0.80 (0.57-0.97)	0.3 (3)	0.96
Corpus uteri‡	0 (0-0.35)	0.17 (0-0.31)	0.82 (0.64-0.98)	6.6 (18)	0.99
Ovary‡	0.22 (0-0.41)	0 (0-0.24)	0.78 (0.59-0.99)	6.0 (18)	1.0
Prostate§	0.42 (0.29-0.50)	0 (0-0.09)	0.58 (0.50-0.67)	26.5 (18)	0.09
Bladder†	0.31 (0-0.45)	0 (0-0.28)	0.69 (0.53-0.86)	1.7 (3)	0.64
Leukemia†	0.21 (0-0.54)	0.12 (0-0.41)	0.66 (0.45-0.88)	0.0 (3)	0.99

*CI denotes confidence interval.

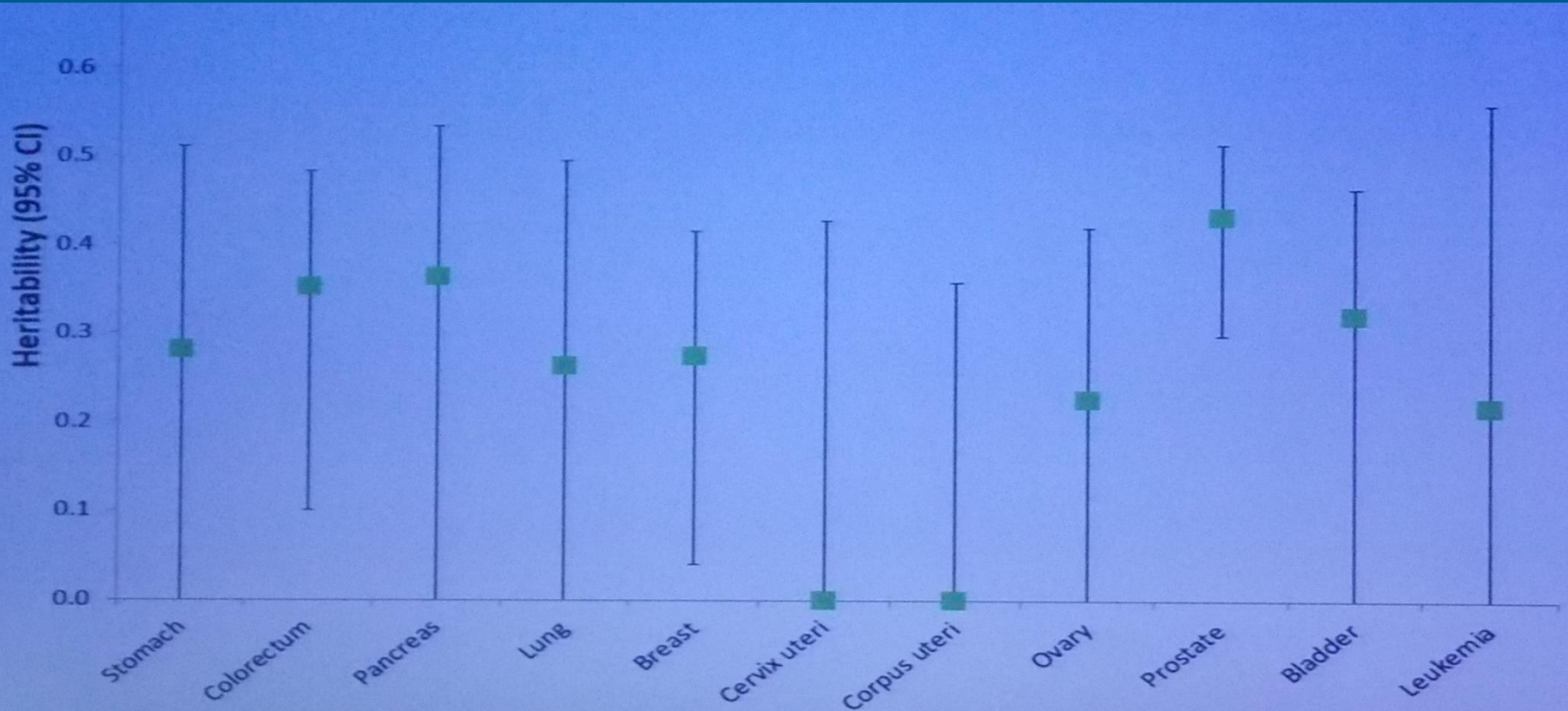
†Data for all countries and both sexes are pooled because of small numbers.

‡Data are for women only.

§Data are for men only.

Azon daganatokban, ahol a **közös környezetnek** jut szerepe (C), érdemes a gyerekkori környezeti és a hosszanti családi hatásokat vizsgálni

Gyakoribb daganatok örökletessége



Magas rizikójú hajlamosító gének

Túl ritkák ezen mutációk

- BRCA1 és BRCA2 (emlőrák)
 - DNS mismatch-repair gének (örökletes nonpolypoid colorectalis tumor)
 - HPC1 (prosztatarák)
- 12 svéd emlőrákra concordans MZ ikerpár:
- 2 ikerpárnak volt BRCA2 mutációja
 - Senkinek nem volt BRCA1 mutációja

Daganatos ikrek: limitációk

- Ritkák
- Csak néhány ikerregiszternek van retrospektív / longitudinalis adata
- A daganatok száma kevés a megbízható következtetéshez
- Megoldás: populációs alapú ikerregiszter

Tüdőrák

National Academy of Sciences Twin Cohort (~16,000 férfi veteran iker)

- Nincs nagyobb konkordancia tüdőrák mortalitásban MZ és DZ ikrek között
- Nem történt tüdőrák okozta halálozás 300 követési személy-év alatt 47 MZ dohányos iker esetén akiknek a dohányos testvére elhunyt, habár a dohányzási szokásaik nagyon hasonlóak voltak
- **Genetikai hajlamnak kis szerepe van** 50 év feletti férfi dohányos tüdőrák okozta halálozásában

Melanoma

Table 1. Twin pairs with complete information for melanoma status categorized according to concordance or discordance for melanoma and zygosity

Zygosity	Concordant	Discordant	Total	<i>r</i> (95% CI)
Identical (MZ)	4	23	27	0.55 (0.33–0.71)
Non-identical (DZ)	3	95	98	0.23 (0.03–0.40)
Total	7	118	125	

CI, confidence interval; DZ, dizygous; MZ, monozygous.

The tetrachoric correlation in liability to melanoma between twin pairs is based on the data presented and estimates of population prevalence.

Colon és rectum daganat

10 503 ikerpár - Svéd ikerregiszter
3617 daganatos iker

Férfiak: 43%

Nők: 27%

Table 2. Concordant and discordant twin pairs and familial and genetic effects measured as percentage of variance explained and as relative risks: colon and rectum cancer (old cohort)*

Zygoty	No. concordant	No. discordant	Probandwise concordance	Variance explained	RR (95% CI)
<i>Males</i>					
Total	10	191	—	0.43†	4.9‡ (2.5-9.6)
MZ	6	67	0.15	—	8.4‡ (3.3-21.4)
DZ	4	124	0.06	—	3.0‡ (1.0-8.4)
MZ versus DZ	—	—	—	0.43§	2.7 (0.8-9.5)
<i>Females</i>					
Total	11	253	—	0.27†	3.9‡ (2.0-7.3)
MZ	2	86	0.04	—	2.1‡ (0.5-8.9)
DZ	9	167	0.10	—	4.8‡ (2.3-9.8)
MZ versus DZ	—	—	—	0.00§	0.5 (0.1-2.2)

*MZ = monozygotic; DZ = dizygotic; RR = relative risk; CI = confidence interval.

†Familial ($h^2 + c^2$), where h^2 = proportion of total variance explained by genetic variance (i.e., heritability) and c^2 = proportion of total variance explained by shared environmental effects.

‡RR comparing those with and those without cancer in partner, estimated as ad/bc with a = the number of concordant pairs with cancer, $b = c$ = one half the number of discordant pairs, and d = the number of concordant pairs without cancer.

§Heritability (h^2).

||Incidence rate_{MZ}/incidence rate_{DZ} among twins with cancer in partner.

Prosztatarák

- Nordic Twin Study of Cancer kohort
- 18,680 MZ és 30,054 DZ azonos nemű férfi ikerpár
- A kumulatív rizikó, hogy a nem-beteg iker is prosztatarákos lesz nagyobb volt minden életkorban

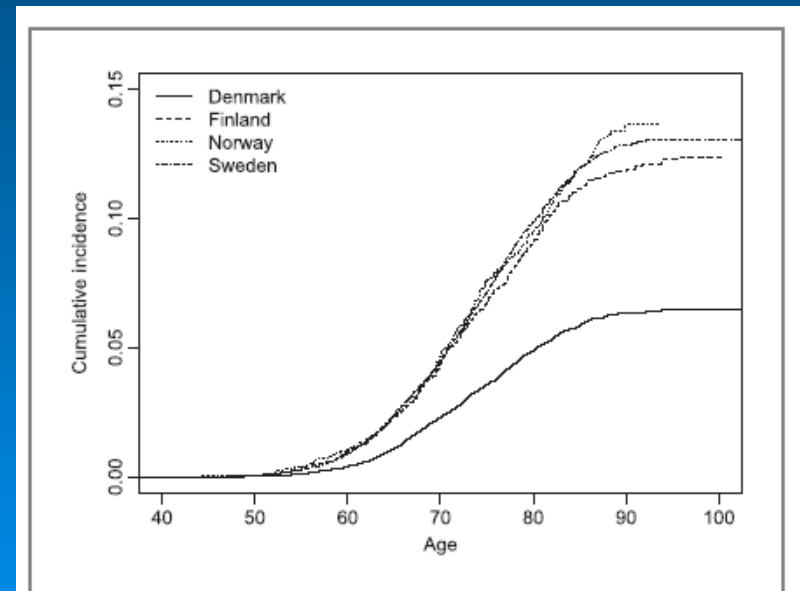
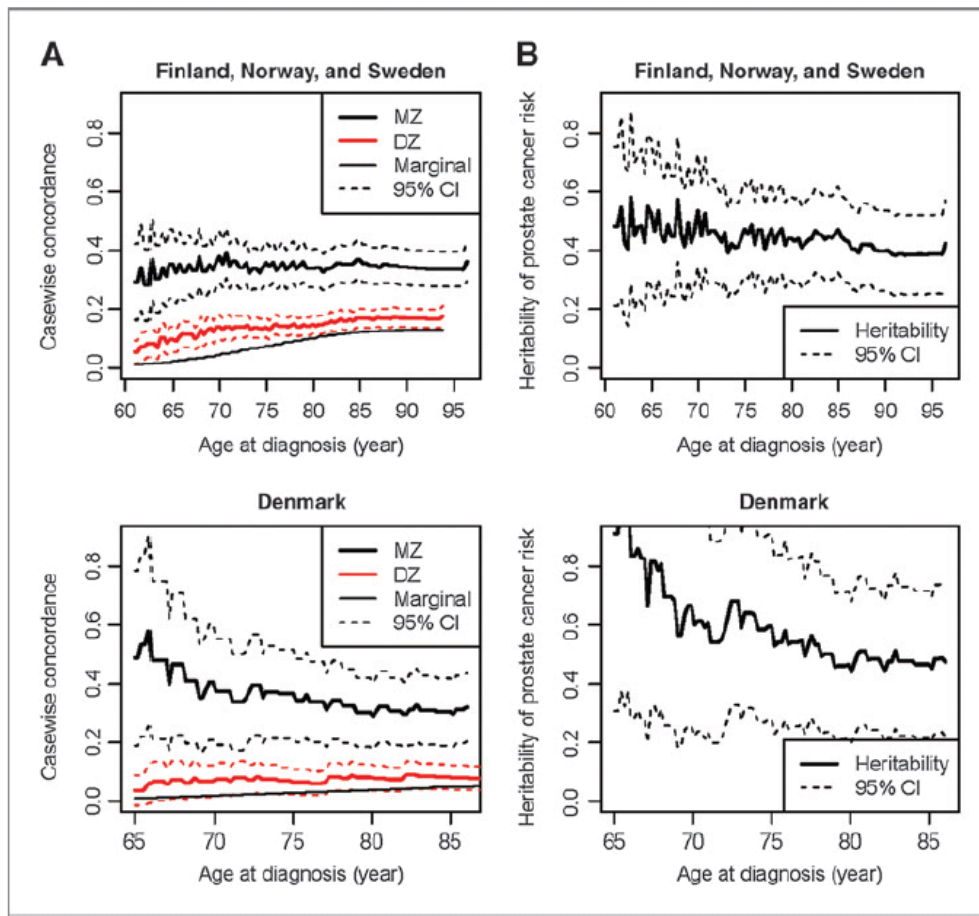


Figure 1. The cumulative incidence of prostate cancer in Nordic twin cohorts adjusted for censoring, delayed entry due to initiation time of cancer registration in cohorts, and competing risk of death.

Prosztatarák

Figure 2. A, casewise concordance of prostate cancer risk by age at diagnosis. The risk of prostate cancer in a co-twin by age for MZ pairs (black) and DZ pairs (red). Cumulative incidence twins (thin black). Risks are adjusted for cohort effects, censoring, and competing risk of death and are significantly different for MZ and DZ pairs over time (P value < 0.0001). B, heritability of prostate cancer risk by age at diagnosis. Heritability in risk is twice the difference between MZ and DZ concordance to the total variance in risk (adjusted for cohort effects, censoring, and competing risk of death).



A konkordáns ikerpároknál az ikerpár 2 tagja közötti diagnózis időpontja MZ ikreknél rövidebb volt mint a DZ-knél (median, 3.8 vs. 6.5 év)

Prosztatarák

Örökletességi hajlam: **58%**

Table 3. Cumulative risk, casewise concordance risk, and heritability of liability to prostate cancer diagnosis, overall and by cohort in the NorTwinCan database

Cohort	Lifetime risk ^a	Casewise concordance ^a		Estimates from twin modeling ^b	
		MZ	DZ	Shared environment (c ²)	Heritability (h ²)
Denmark	6.3% (5.8%–6.8%)	0.33 (0.25–0.42)	0.16 (0.14–0.19)	0 (–)	0.59 (0.47–0.70)
Nordic ^c	12.7% (12.2%–13.2)	0.40 (0.35–0.45)	0.25 (0.22–0.29)	0.05 (–)	0.52 (0.31–0.72)

NOTE: Bias correction due to censorings by the inverse probability weighting technique.

^aLifetime risk is the cumulative incidence at age 100 years. Casewise concordance and 95% CIs.

^bHeritability in liability to prostate cancer from additive, shared, and unique environmental components (ACE model). No difference between country-specific heritabilities (*P* value = 0.55).

^cOverall ACE model for Finland, Norway, and Sweden combined with adjustment for censoring. Overall, the AE model is most parsimonious with heritability of 0.58 (0.52–0.63). Confidence limits not achievable for c². Estimates and 95% CIs.

Összes malignus tumor

1. Idősek: egyértelmű, de gyenge családi hatás mindkét nemben (ffiak: 15%, nők: 17%)
2. Fiatalok: erőteljesen örökletesség

Table 7. Concordant and discordant twin pairs and familial and genetic effects measured as percentage of variance explained and as relative risks: total cancer (in situ cancer of the cervix excluded)*

Zygoticity	No. concordant	No. discordant	Probandwise concordance	Variance explained	RR (95% CI)
<i>Old cohort, males</i>					
Total	171	1273	—	0.15†	1.3‡ (1.1-1.6)
MZ	77	457	0.25	—	1.6‡ (1.2-2.2)
DZ	94	816	0.19	—	1.2‡ (0.9-1.5)
MZ versus DZ	—	—	—	0.15§	1.4 (1.0-1.9)
<i>Old cohort, females</i>					
Total	228	1546	—	0.17†	1.6‡ (1.3-1.8)
MZ	84	528	0.24	—	1.7‡ (1.3-2.2)
DZ	144	1018	0.22	—	1.5‡ (1.2-1.8)
MZ versus DZ	—	—	—	0.07§	1.1 (0.8-1.5)
<i>Young cohort, males</i>					
Total	13	281	—	0.35†	3.7‡ (2.1-6.8)
MZ	8	112	0.13	—	5.5‡ (2.5-12.0)
DZ	5	169	0.06	—	2.5‡ (1.0-6.3)
MZ versus DZ	—	—	—	0.35§	2.8 (0.9-8.6)
<i>Young cohort, females</i>					
Total	27	557	—	0.25†	2.2‡ (1.5-3.3)
MZ	13	209	0.11	—	3.0‡ (1.6-5.5)
DZ	14	348	0.07	—	1.8‡ (1.0-3.2)
MZ versus DZ	—	—	—	0.25§	1.4 (0.7-3.0)

*MZ = monozygotic; DZ = dizygotic; RR = relative risk; CI = confidence interval.
†Familial ($h^2 + c^2$), where h^2 = proportion of total variance explained by genetic variance (i.e., heritability) and c^2 = proportion of total variance explained by shared environmental effects.
‡RR comparing those with and those without cancer in partner, estimated as ad/bc with a = the number of concordant pairs with cancer, $b = c =$ one half the number of discordant pairs, and d = the number of concordant pairs without cancer.
§Heritability (h^2).
||Incidence rate_{MZ}/incidence rate_{DZ} among twins with cancer in partner.

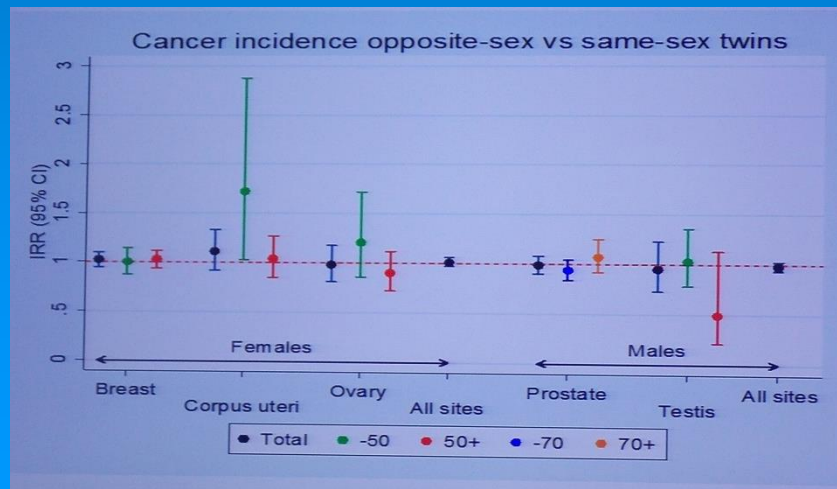
Daganat rizikó a különböző nemű ikrekben

- A terhességi ösztrogénszint ikerterhességben magasabb a nem-iker terhességnél → hatás a hormon-indukálta tumorokra?
- Anyai ösztrogén hipotézis: magasabb prenatális ösztrogénszint növelheti a felnőttkori rákrizikót?
- Iker tesztoszteron transzfer hipotézis → szexhormonok egyik ikerből átjuthat-e a másikba?

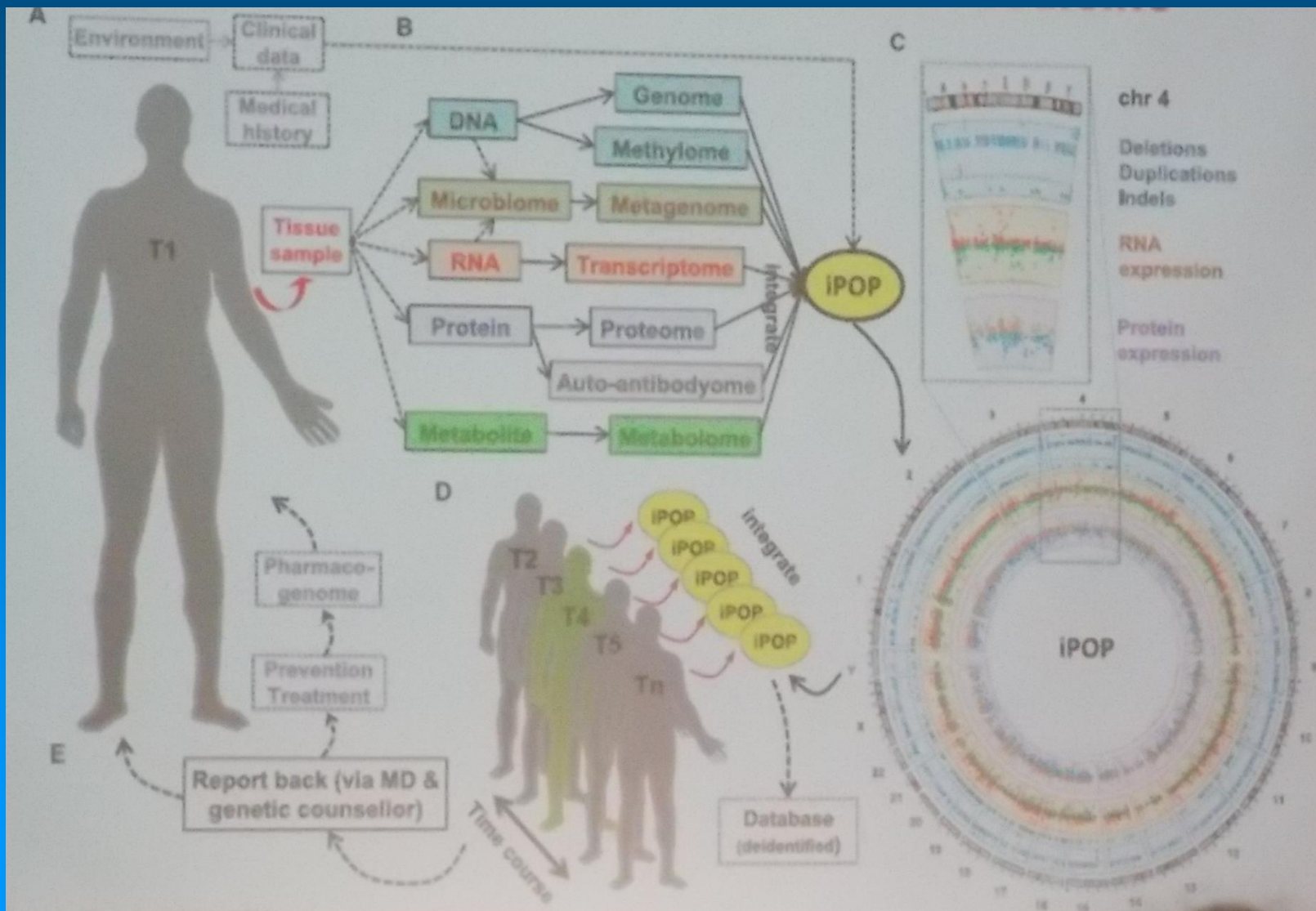


Daganat rizikó a különböző nemű ikrekben

- Nincs bizonyíték az anyai ösztrogén hipotézisre, ámbár az ösztrogén kis hatása az in utero és prosztatatarákokra nem zárható ki (SIR 1.09)
- Nincs erős hatása az emelkedett prenatális tesztoszteronnak a rák előfordulására
- Az ikerség önmaga nem daganatra hajlamosító rizikófaktor

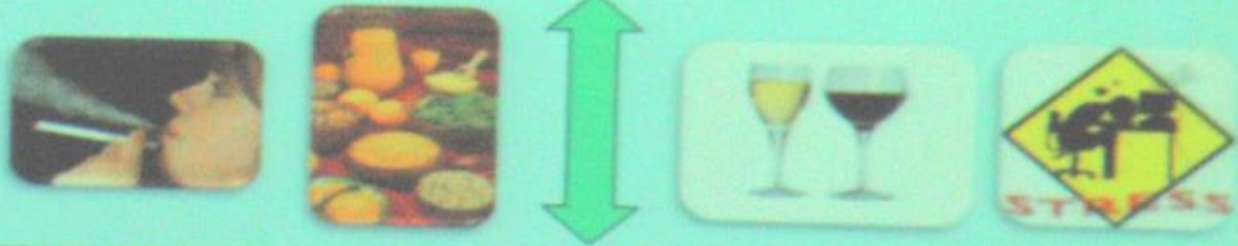
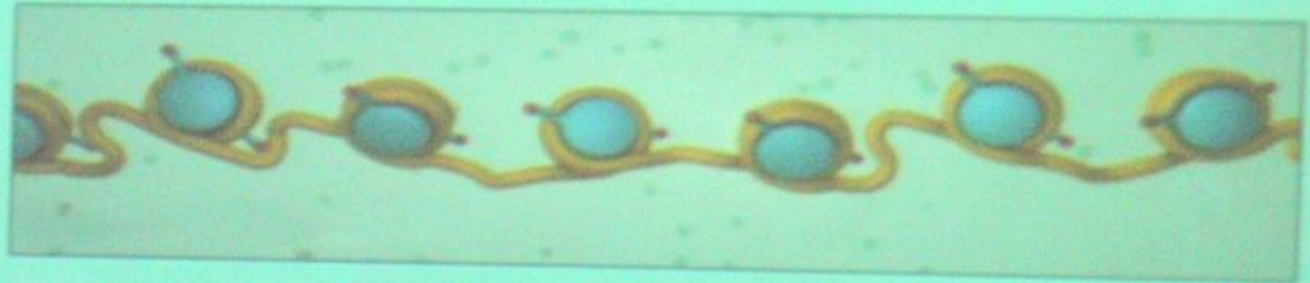


Integrative Personal Omics Profiling (iPOP) – személyre szabott medicina

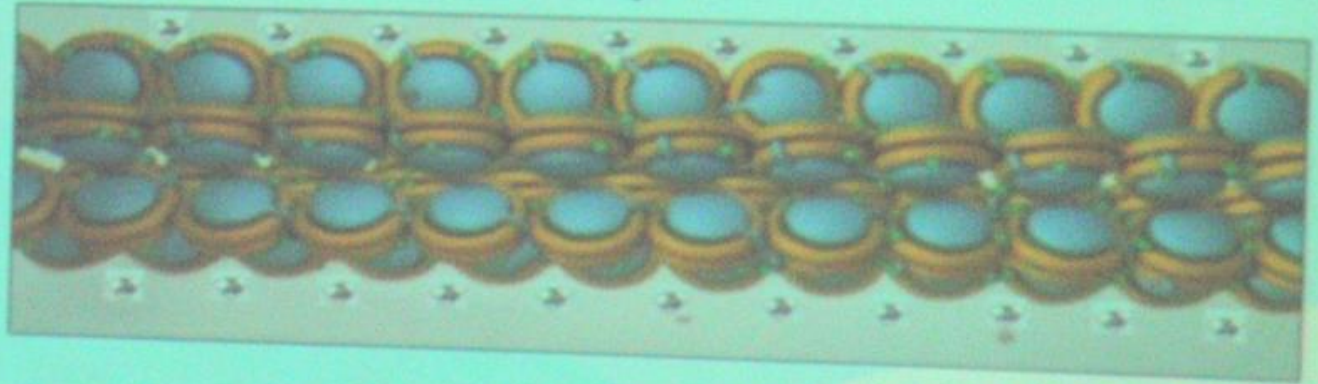


A gének befolyásolhatók a környezet által

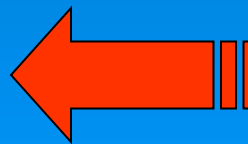
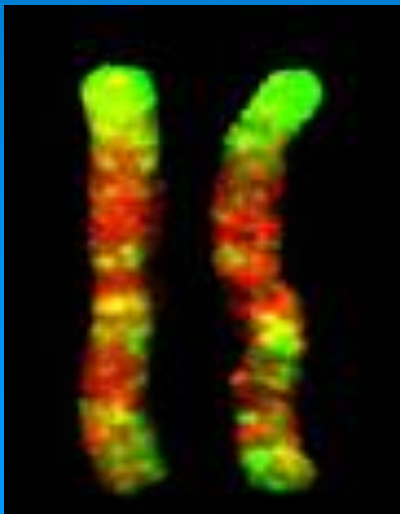
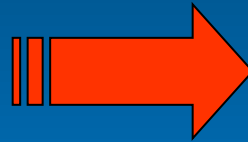
Aktív gének



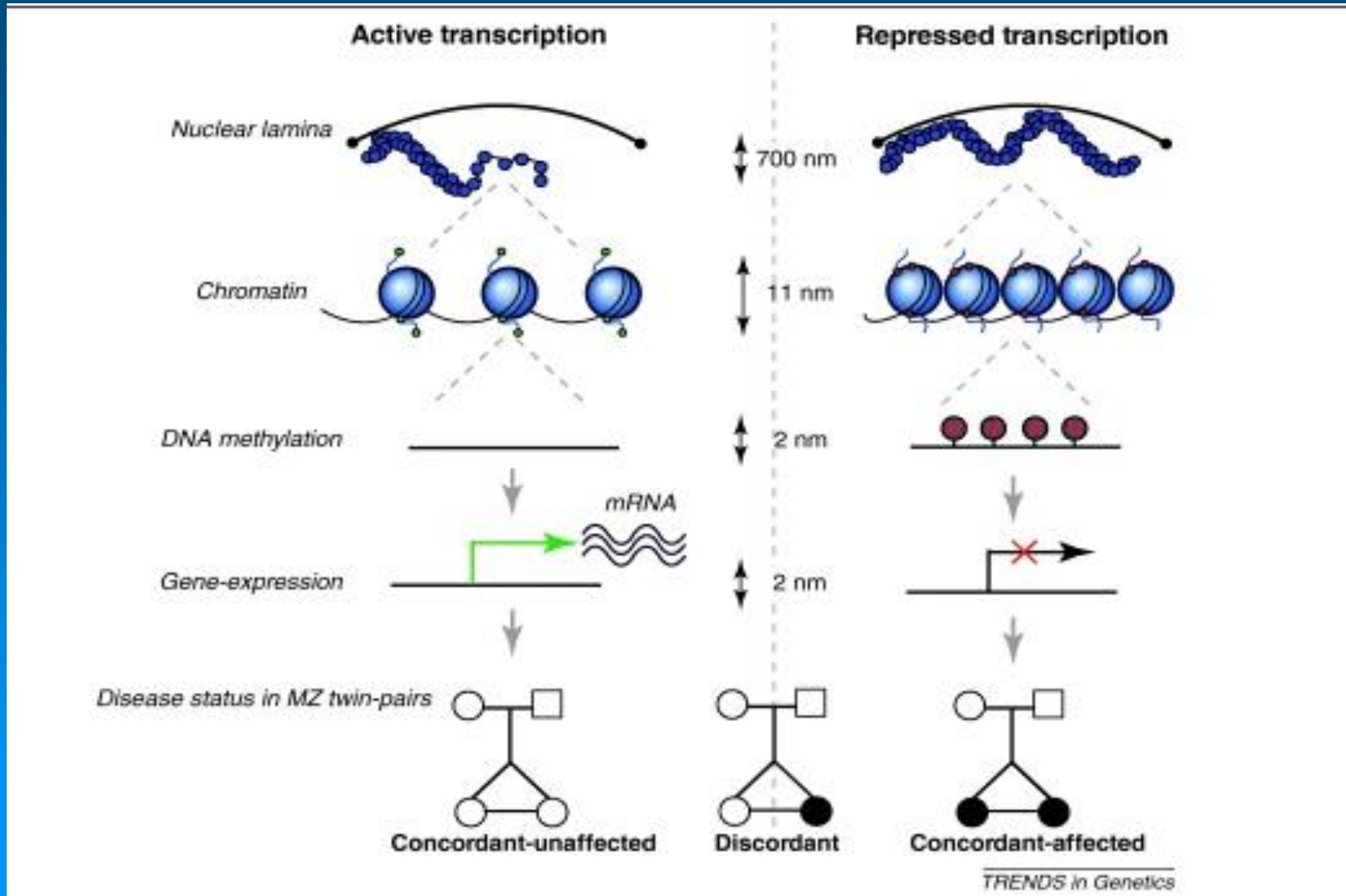
Inaktív gének



Epigenetikai változások az idő előrehaladtával egyre kifejezettebbek

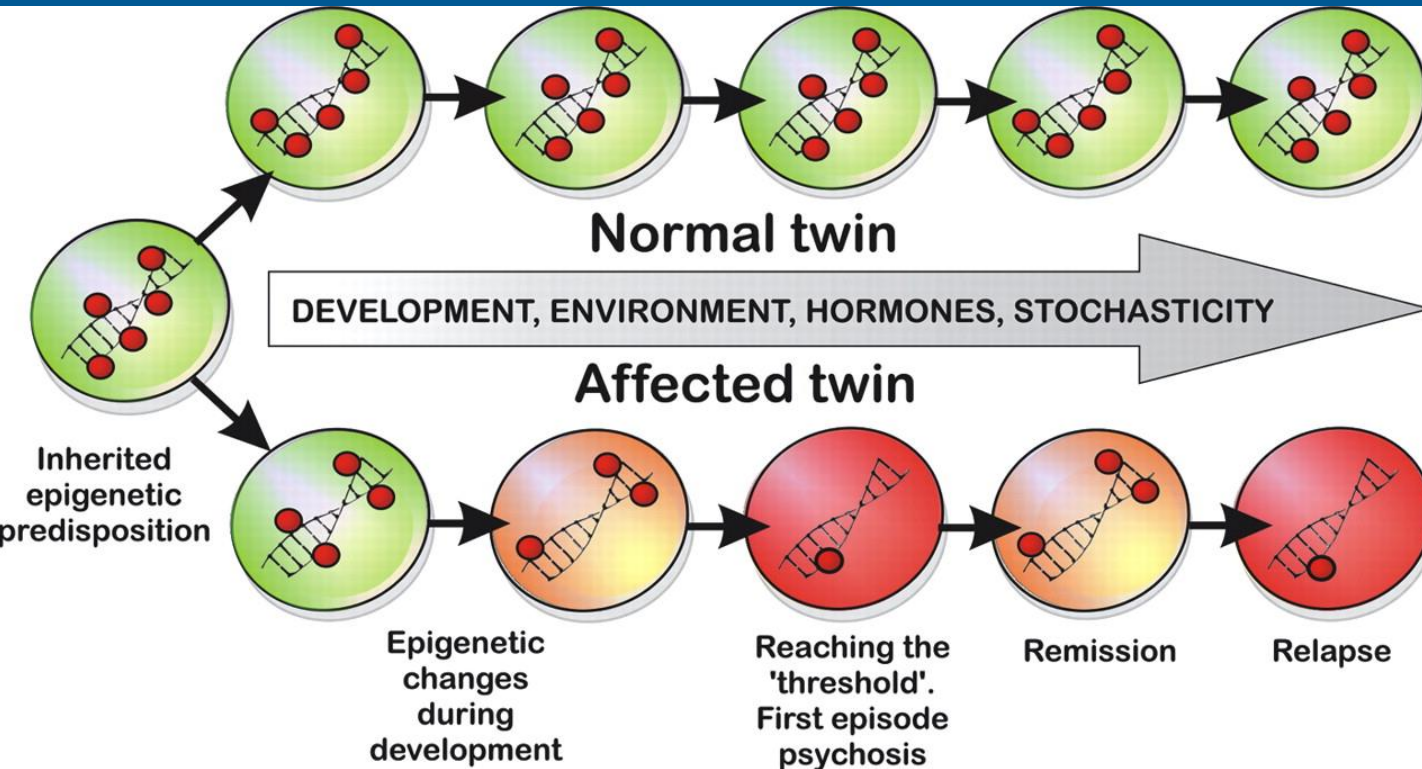


Epigenetikai hatások a transcriptiora



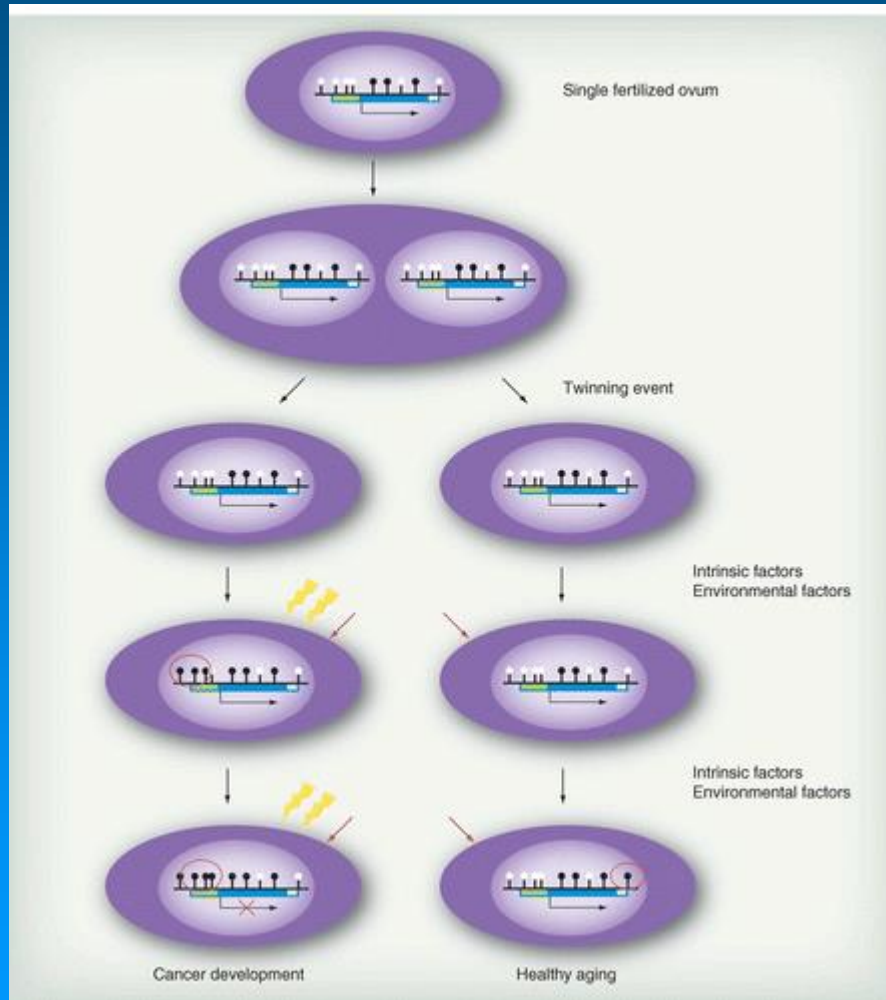
Kromatin struktúra változás → hiszton módosulás → aktív/gátolt transcriptio → DNS metiláció a promoter régiókban: gátlás
→ változás a betegség státuszban

Epigenetikai modell az egypetéjű ikrek diszkordanciájára



Piros körök: metilált citozinok

Epigenetikai modell: a rákra diszkordáns ikrek

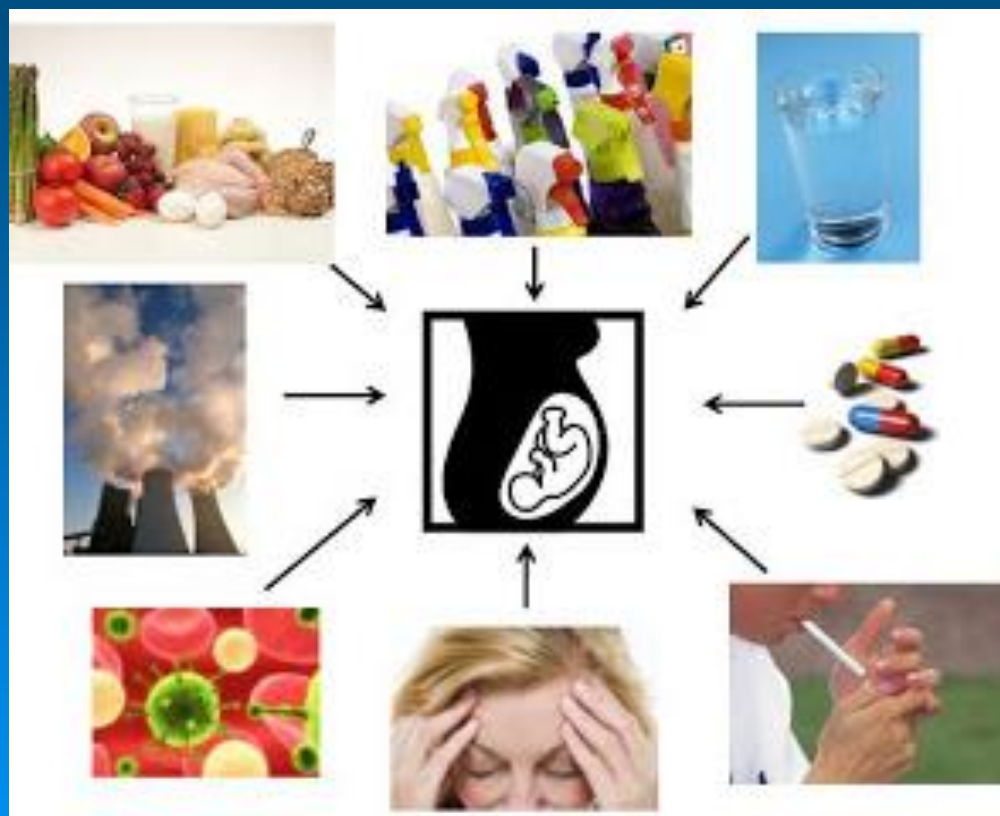


Globális hypometiláció

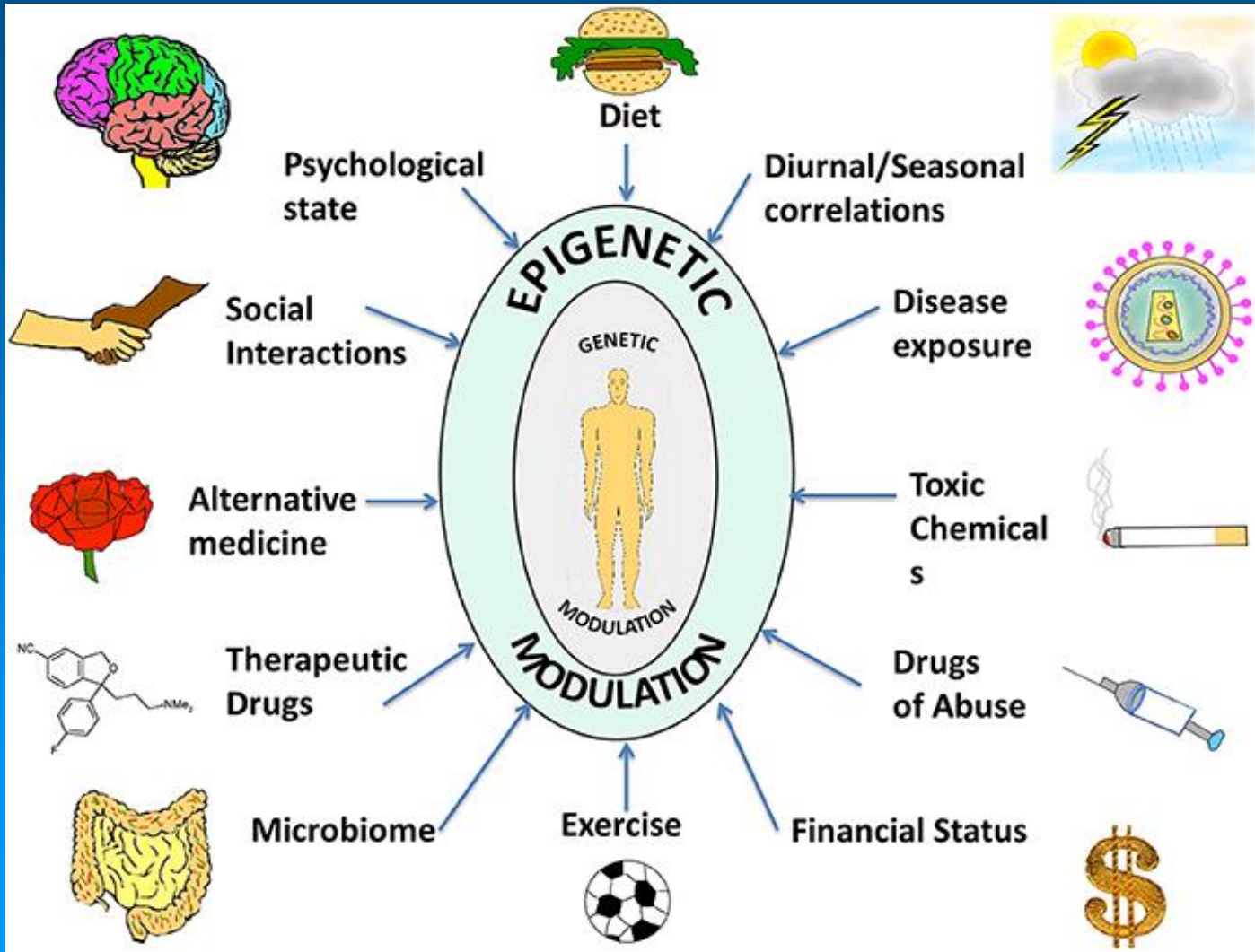


Epigenetikai hatások

- ontogenesis-anyai hatás
- táplálkozás, hidratáció
- fizikai aktivitás
- gyógyszerek
- mérgek, dohányzás
- fertőzés, sugárzás
- fény
- zene
- stressz
- magatartási, lelki, meditatív hatások
- szociális környezet
- microbiota – együttélő mikróbák



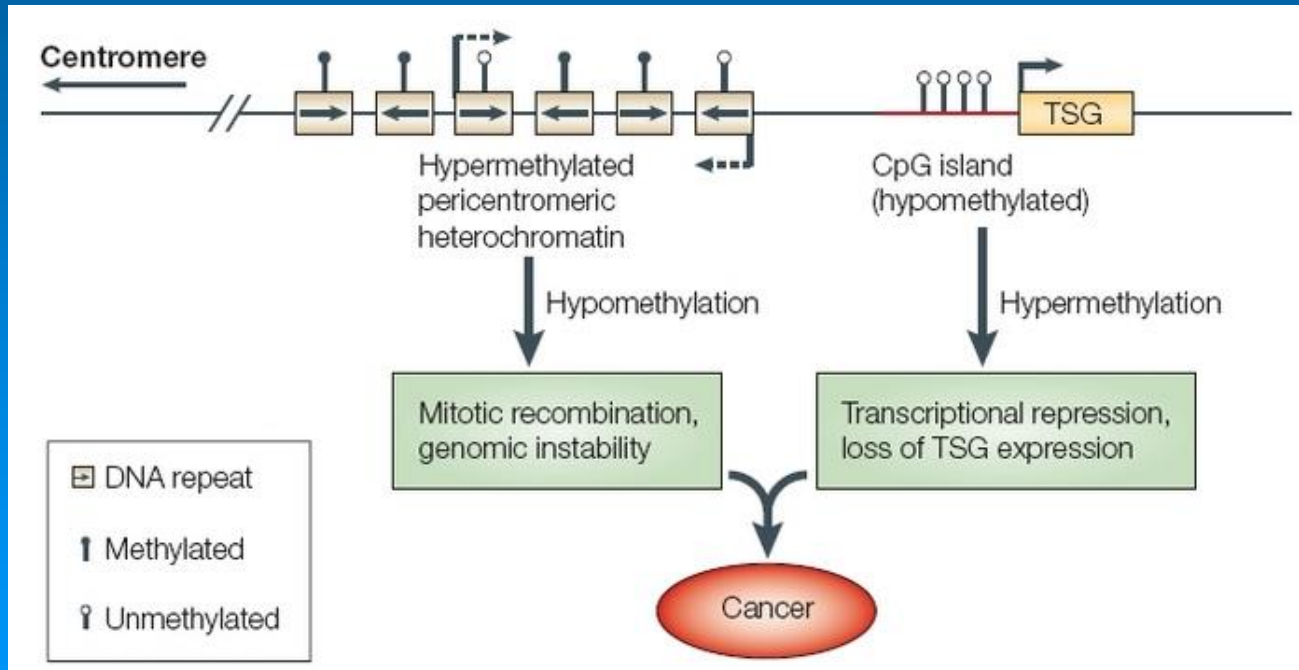
Környezeti hatások a génekre



Daganatok - epigenetika

Globalis hypometiláció

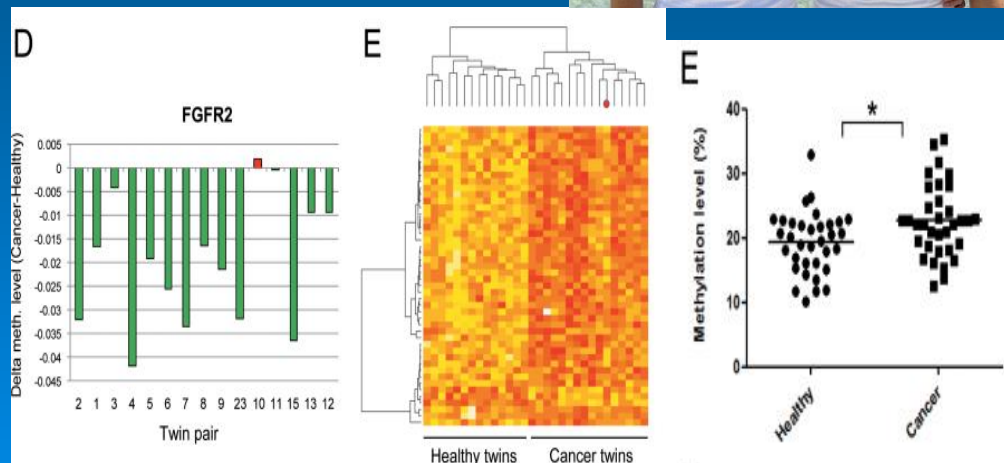
Promoter-specifikus CGI hypermetilációja
(tumor szuppresszor gének: BRCA1..)



Epigenetika: emlőrák



- 15 MZ ikerpár, emlőrákra discordansak
- DNS metilációs különbségek a teljes vérben (Illumina 450k)
- 403 különböző metilációjú régiók, többségük **hypometilált volt az emlőrákos ikerben**
- 27% a CGI régióban **helyezkedett el**
- **DOK7** gén hypermetilált volt a tumoros ikerben - a DOK7 ígéretes epigenetikai vérmarker lehet a **korai emlőrák szűrésre**



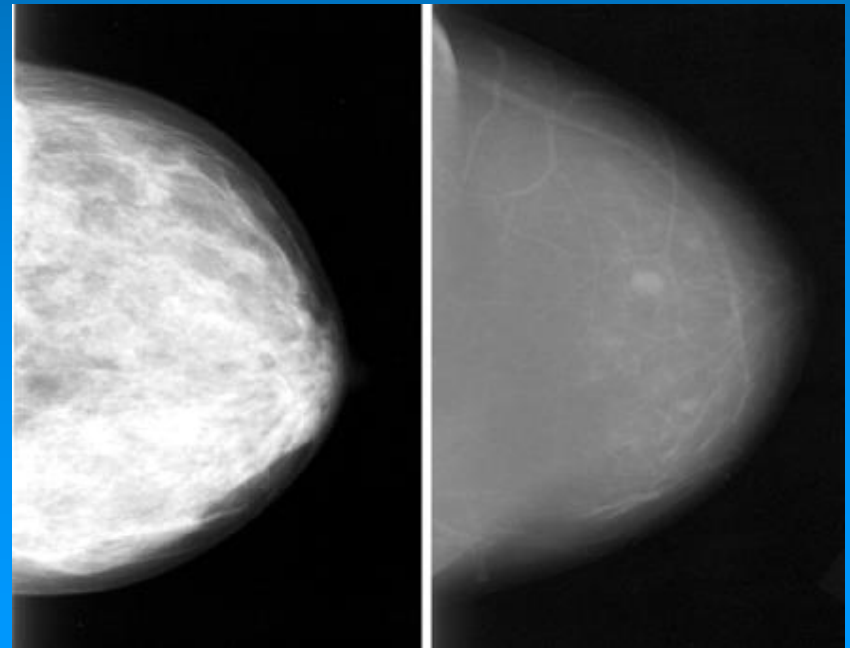
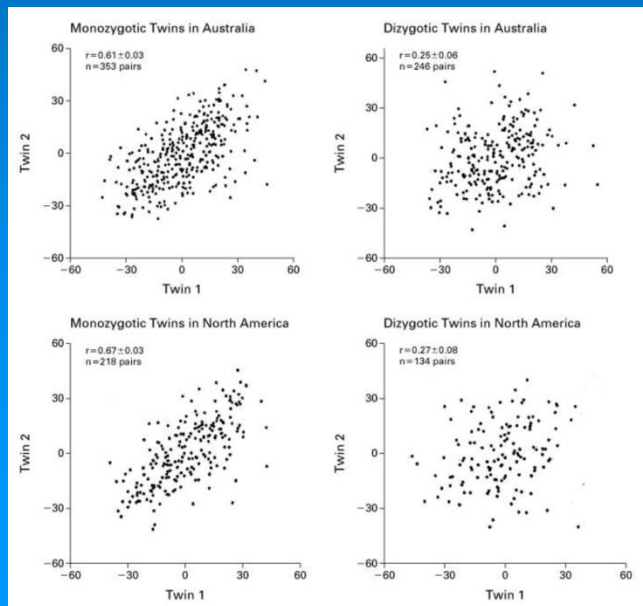
Differentially methylated CpG sites within MZ twin pairs
(D) Delta methylation level (cancer-healthy twin) of a differentially methylated promoter CpG site of FGFR2.
(E) bcDMP DNA methylation level is color coded (yellow: sample with lowest methylation level; red: sample with highest methylation level).
(E) DNA methylation data: Unpaired analysis of twin samples comparing healthy and breast cancer blood samples. (* $P < 0.05$).

Emlőrák

Mammográfia

- **Mammográfia denzitás örökletessége: az emlőrák rizikófaktora?**

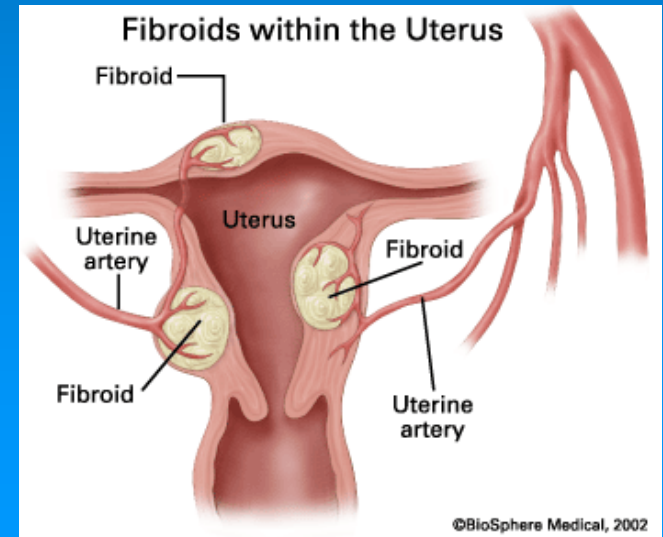
- denz emlőállomány esetén az emlőrák 1.8-6 szor magasabb, mint akiknek kevésbé vagy egyáltalán nem denz az emlőjük
- ausztrál ikervizsgálat: 353 MZ és 246 DZ ikerpár
- denzitás örökletessége 63%



Uterus myomák

Ultrahang

- **Uterus myomák örökletessége és rizikó faktorai**
 - finn ikervizsgálat - 80 MZ és 80 DZ ikerpár transvaginalis ultrahang vizsgálata
 - myoma előfordulása 66%-os
 - myomák miatti hospitalizációk öröklődése 55% volt
 - myomás nőknek nagyobb BMI-jük, korábban születték meg első gyermeküket ill. több gyermekkel rendelkeztek, mint a myomával nem rendelkező nők
 - myomák számának örökletessége 26%



Öregedés és élethossz

- Öregedés egy komplex multifaktoriális folyamat
- Öröklődés csak ~20-25 %
- Ez mutatja az **egyéb tényezők** (környezet, **epigenetika és életmód**) jelentőségét



Öregedés és élettartam

Table 1 Genetic component of the most relevant age-related disease/risk-factors

	Heritability (%)	Reference
Age-related hearing impairment	40	Christensen <i>et al.</i> ⁽¹⁸⁾
Age-related macular degeneration	45	Hammond <i>et al.</i> ⁽¹⁹⁾
Alzheimer's	79	Gatz <i>et al.</i> ⁽¹⁴⁾
Apo A1	46 (M) 55 (F)	Snieder <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾
Apo B	65 (M) 59 (F)	Snieder <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾
BMI	83 (M) 74 (F)	Lajunen <i>et al.</i> ⁽²¹⁾
Bone mineral density femoral neck	84	Arden <i>et al.</i> ⁽²²⁾
Bone mineral density lumbar	78	Arden <i>et al.</i> ⁽²²⁾
Bread intake	18	Pimpin <i>et al.</i> ⁽¹⁶⁾
CAD (mortality)	57 (M) 38 (F)	Marenberg <i>et al.</i> ⁽¹³⁾
Cancer breast	27	Lichtenstein <i>et al.</i> ⁽¹⁵⁾
Cancer colorectum	35	Lichtenstein <i>et al.</i> ⁽¹⁵⁾
Cancer lung	26	Lichtenstein <i>et al.</i> ⁽¹⁵⁾
Cancer ovary	22	Lichtenstein <i>et al.</i> ⁽¹⁵⁾
Cancer prostate	42	Lichtenstein <i>et al.</i> ⁽¹⁵⁾
Cognitive function	80	Pedersen <i>et al.</i> ⁽²³⁾
C-reactive protein	52	MacGregor <i>et al.</i> ⁽²⁴⁾
Diabetes type II	75	Kaprio <i>et al.</i> ⁽²⁵⁾
Diastolic blood pressure	48	Evans <i>et al.</i> ⁽²⁶⁾
Dairy intake	17	Pimpin <i>et al.</i> ⁽¹⁶⁾
Egg intake	6	Pimpin <i>et al.</i> ⁽¹⁶⁾
Forced expiratory volume in 1 s	36	Hukkinen <i>et al.</i> ⁽²⁷⁾
Frailty	43	Dato <i>et al.</i> ⁽²⁸⁾
Fruit intake	10	Pimpin <i>et al.</i> ⁽¹⁶⁾
Grip strength	62	Frederiksen <i>et al.</i> ⁽²⁹⁾
HDL	69	Snieder <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾
Lipoprotein(a)	89	Snieder <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾
Longevity	26 (M) 23 (F)	Herskind <i>et al.</i> ⁽¹¹⁾
LDL	77 (M) 69 (F)	Snieder <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾
Meat and fish intake	9	Pimpin <i>et al.</i> ⁽¹⁶⁾
Osteoarthritis	54	Spector <i>et al.</i> ⁽³⁰⁾
Plasma homocysteine	57	Siva <i>et al.</i> ⁽³¹⁾
Systolic blood pressure	53	Evans <i>et al.</i> ⁽²⁶⁾
Total cholesterol	77 (M) 66 (F)	Snieder <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾
TAG	69 (M) 51 (F)	Snieder <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾
Vegetable intake	15	Pimpin <i>et al.</i> ⁽¹⁶⁾

- epigenetikai hatások
- Idősek: nagyobb metilációbeli különbségek mint fiatalabb ikreknél

Összefoglalás

- **Komplex betegségek**

- Genetika, közös és egyéni környezet összjátéka
- Szív-érrendszeri, légzőrendszeri betegségek: általában mérsékelt örökletesség, egyéni környezet hatása
- Sporadikus daganatok: a legtöbb rák oka a környezet, a genetikai hatás általában csekély
 - Az életmód jelentős szerepe a carcinogenesisben

- **Epigenetikai ikervizsgálatok discordans MZ ikrekben**

- Hajlamossági locusok azonosítása, amely szenzitív lehet a környezetre
- Nagy populációs alakú ikerregiszterek szükségesek

Köszönöm a figyelmet!

