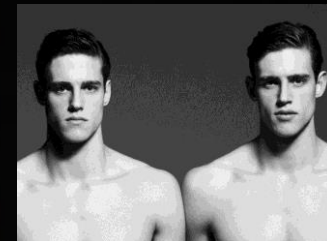


Ikerkutatások a komplex betegségek hátterében (kardiovaszkuláris, légzőrendszeri, daganatos betegségek)



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



Komplex betegségek

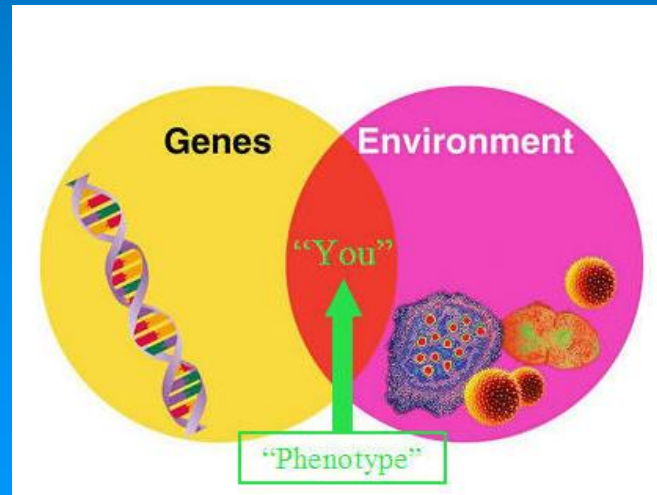
Öröklődő betegségek

- ▶ (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

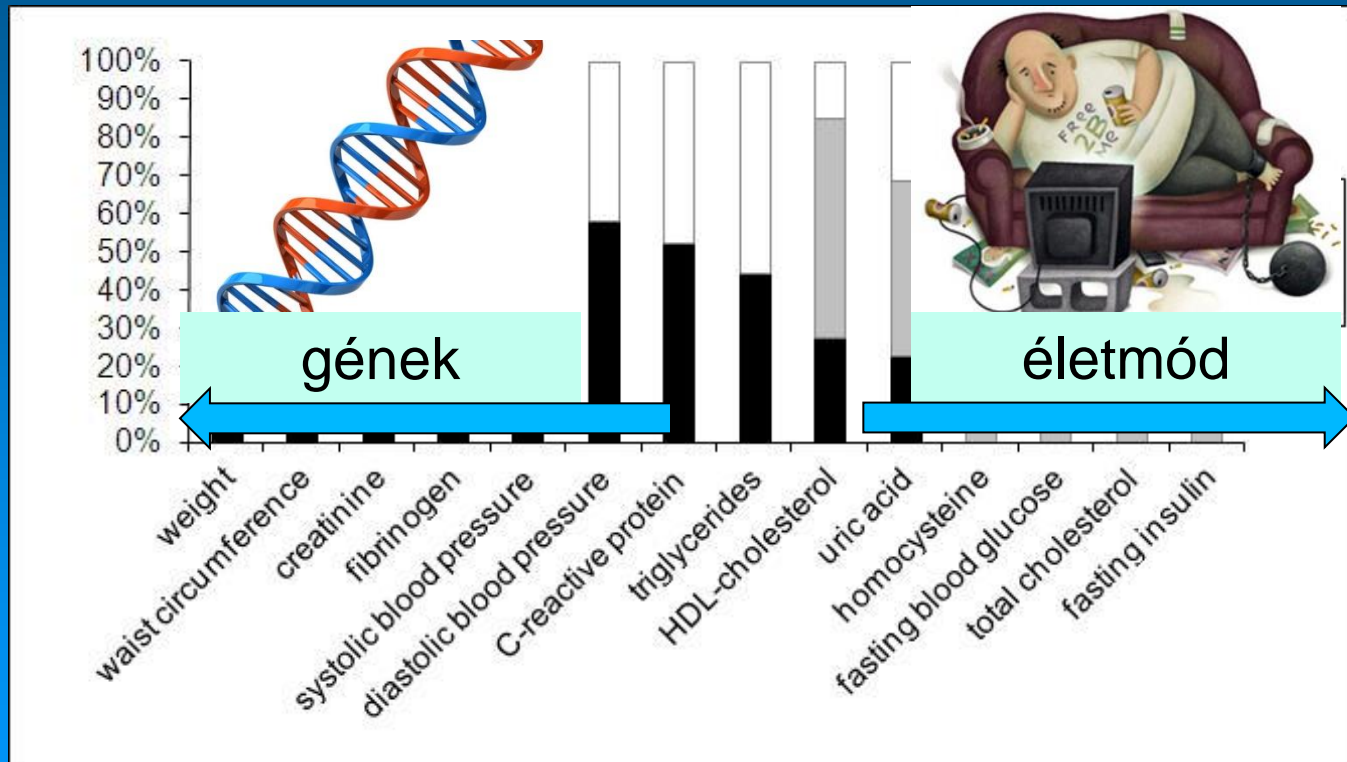


Prof. Dr. Jermendy György, Dr. Littvay Levente, Dr. Horvath Tamás, Dr. Steinbach Rita, Dr. Jermendy Ádám, Dr. Tárnoki Ádám Domonkos, Dr. Tárnoki Dávid László, Dr. Métneki Júlia, Dr. Osztoivits János



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 haskőrfogat 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)



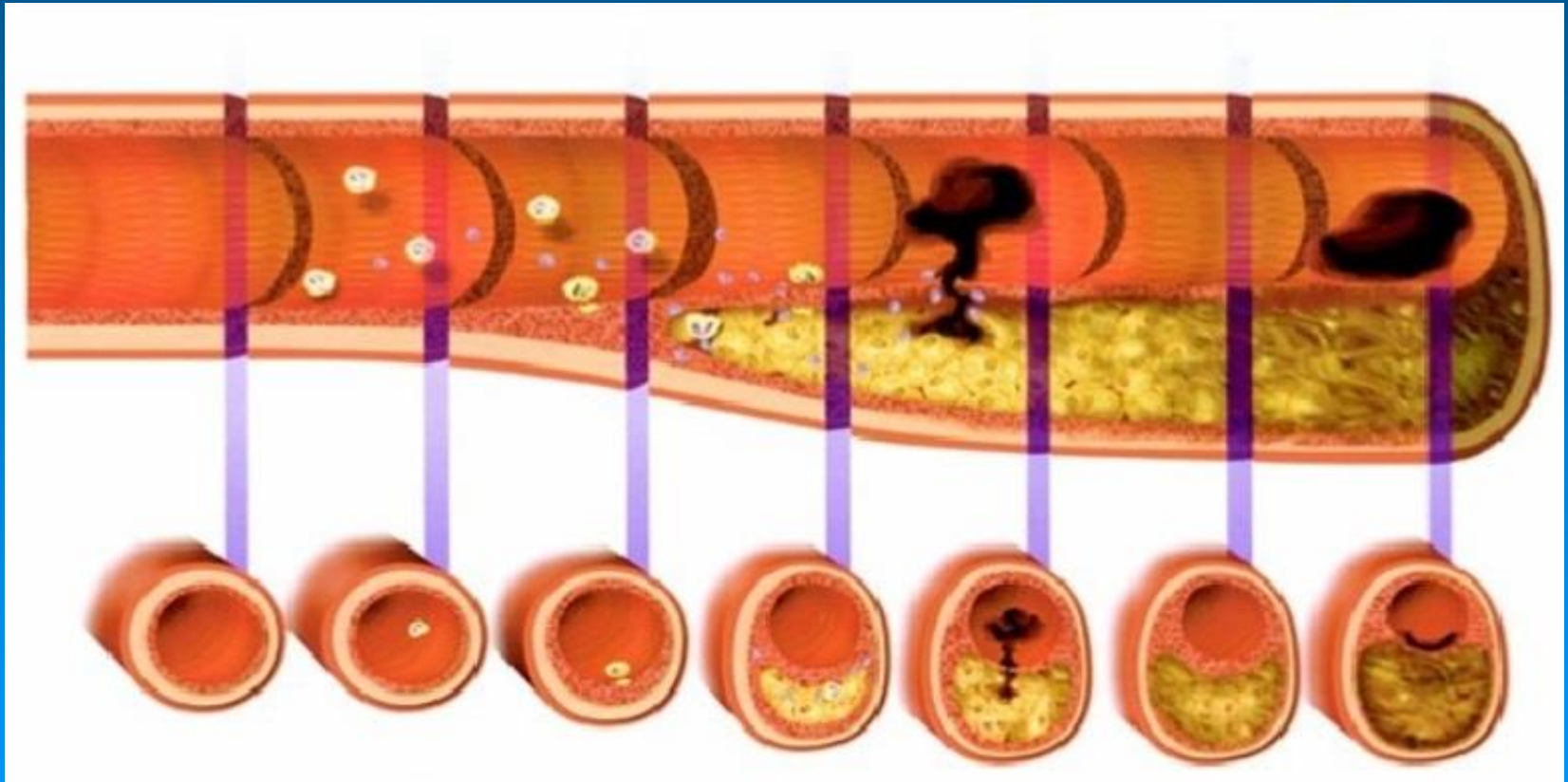
Olaszország (Róma, Padova, Perugia)



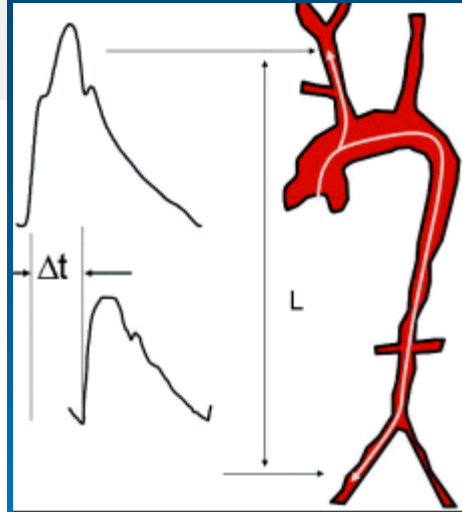
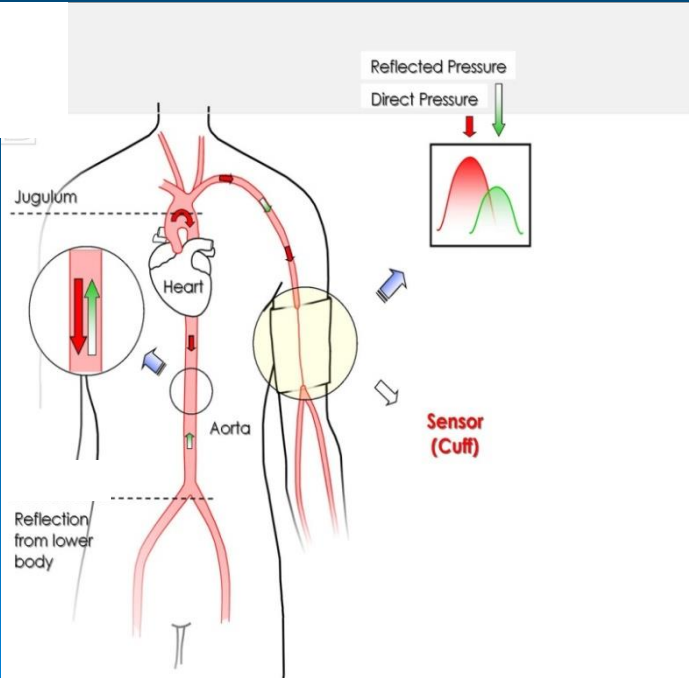
Magyarország (Ágfalva, Szigethalom, Budapest)



Érelmeszesedés kialakulása



ARTERIÁS STIFFNESS (ÉRRUGALMASSÁG) MÉRÉS



Original Article

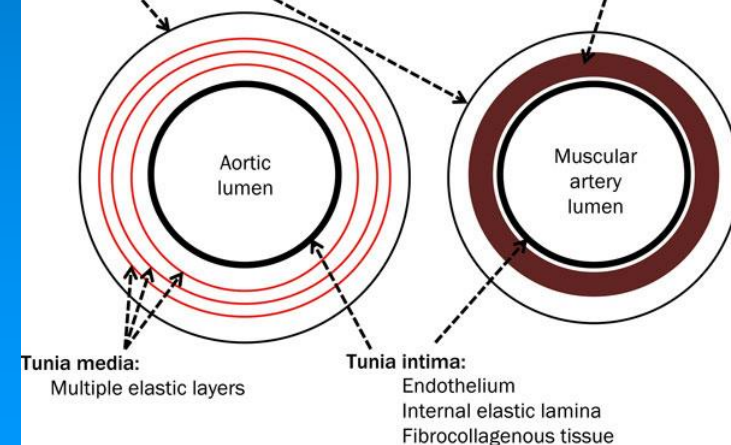
Heritability of central blood pressure and arterial stiffness: a twin study

Adam Domonkos Tarnoki^{a,*}, David Laszlo Tarnoki^{a,*}, Maria Antonietta Stazi^b, Emanuela Medda^b, Rodolfo Cotichini^b, Lorenza Nistico^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)

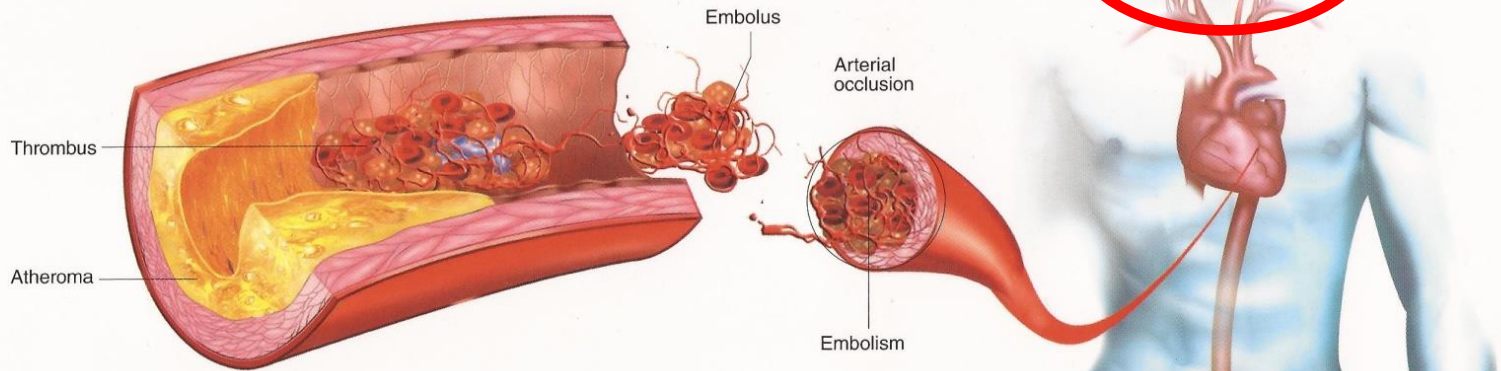
SBP: systolés vérnyomás
 DBP: diasztolés vérnyomás
 PP: pulzusnyomás
 Alx: Augmentációs index
 PWV: pulzushullám terjedési sebesség



Érelmeszesedés

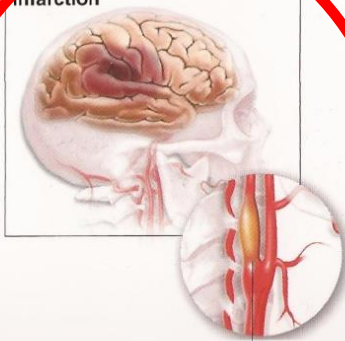
Atherosclerosis and cardiovascular disease

CAROTIS



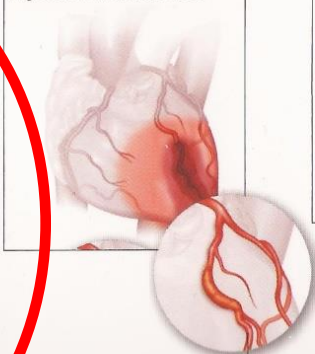
Atherosclerosis complications

Ischemia and cerebral infarction



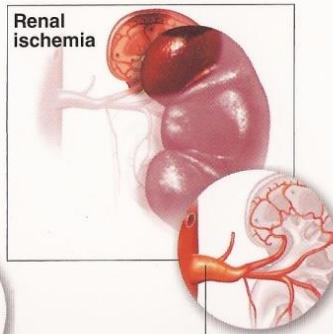
Internal carotid artery

Myocardial infarction



Anterior descending coronary artery

Renal ischemia



Renal artery

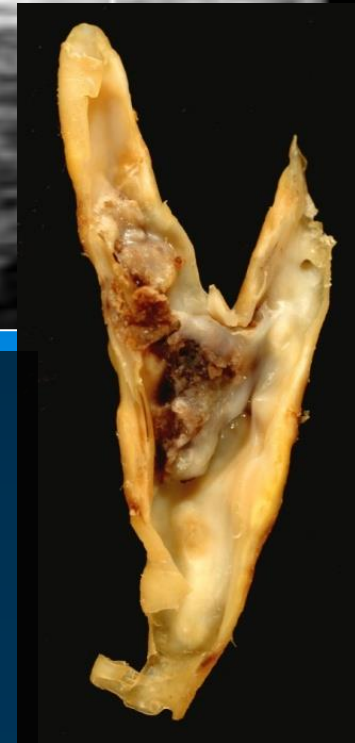
Intermittent claudication



Femoral artery

A CAROTIS PLAKKOK GENETIKAI HÁTTÉRÉNEK VIZSGÁLATA

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

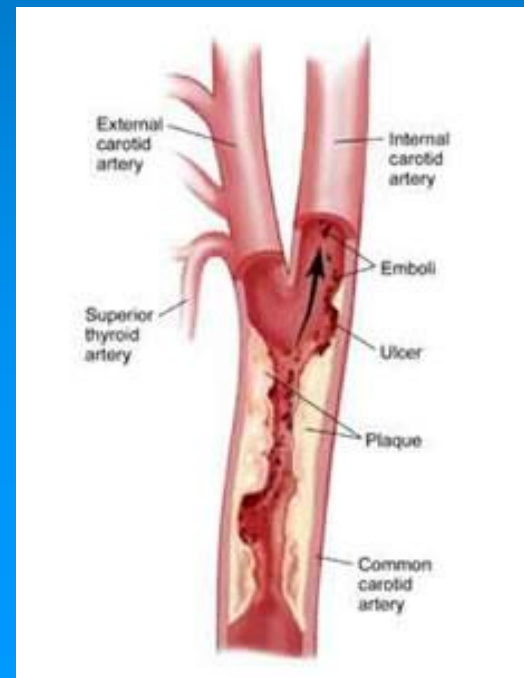
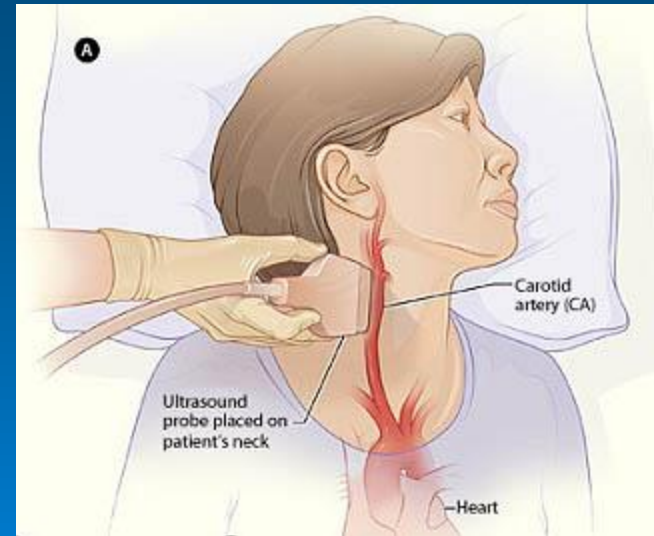


Evidence for a Strong Genetic Influence on Carotid Plaque Characteristics

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

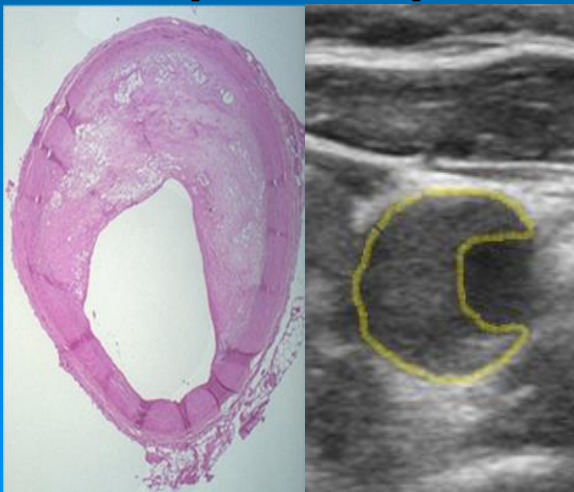
Nyaki érultrahang



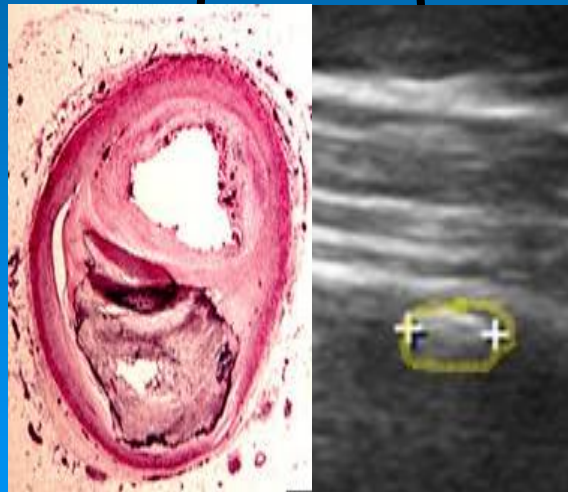
Plakk morfológia

Plakk: endoluminalis protrusio $> 1.5\text{mm}$ vagy $>50\%$ -os focalis IMT megvastagodás

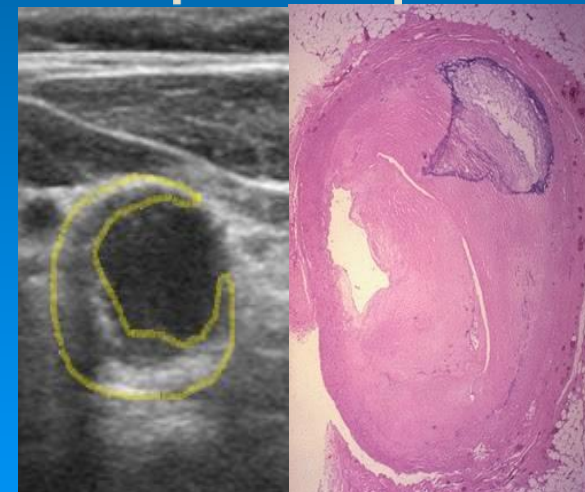
Lágy plakk



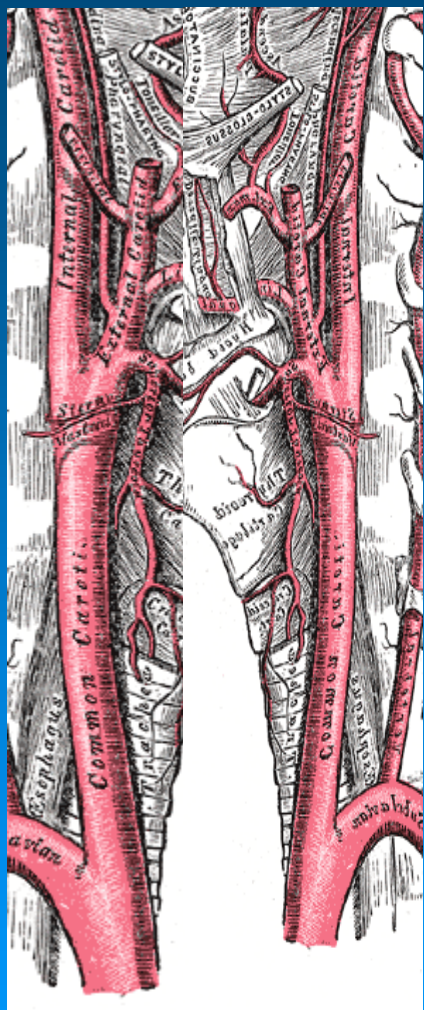
Meszes plakk



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:**

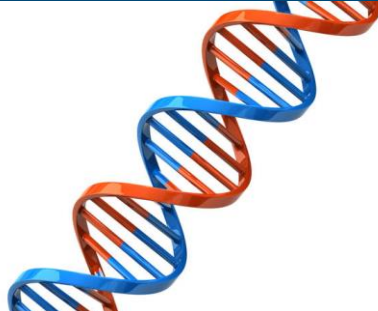
A megelőzés (környezeti faktorok, pl. dohányzás, étkezés, fizikai aktivitás) csupán **mérsékelt** szereppel bír



- **Magas rizikójú betegeknel**

(66-77%):

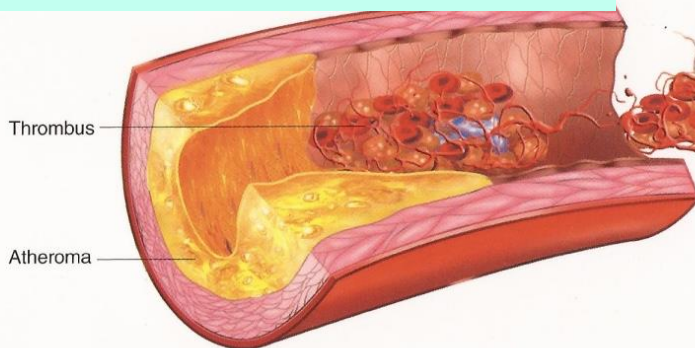
az érlemeszesezés korai stádiumban történő **szűrése** (carotis ultrahang) az érlemeszesezés szövődményeinek (pl. stroke) megelőzése érdekében.



életmód

gének

CAROTIS



Thrombus

Atheroma

Embolus

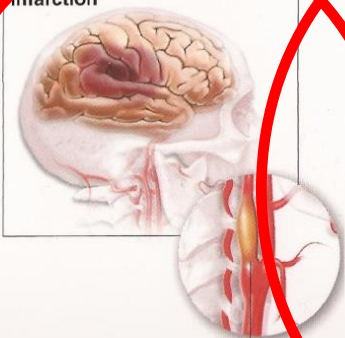
Arterial occlusion

Embolism

CORONARIA

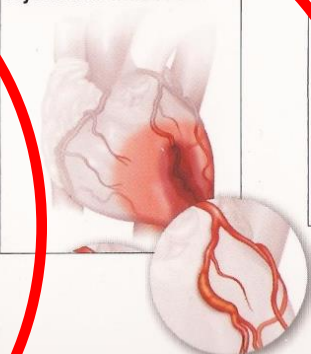
Atherosclerosis complications

Ischemia and cerebral infarction



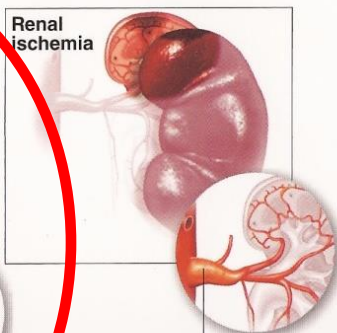
Internal carotid artery

Myocardial infarction



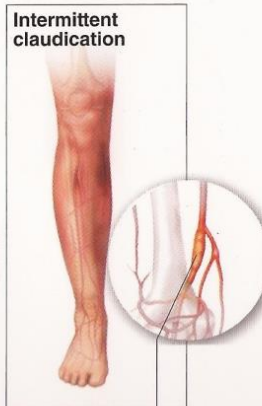
Anterior descending coronary artery

Renal ischemia

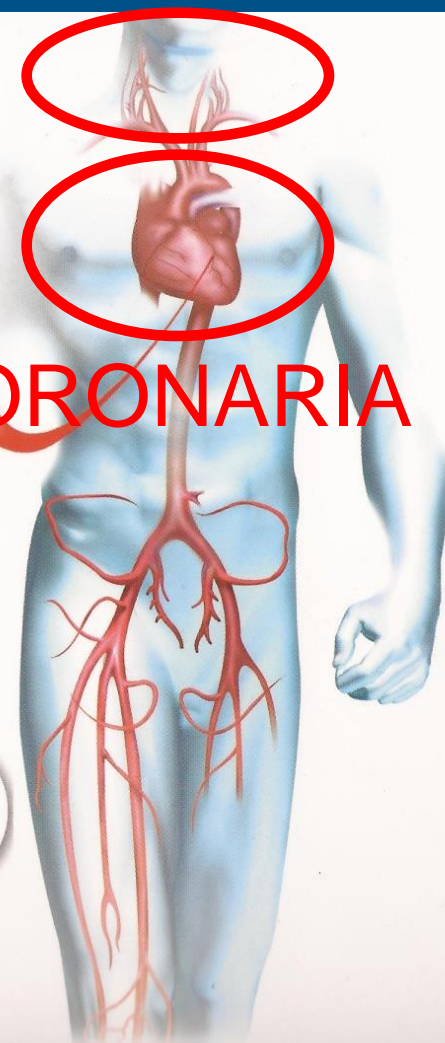


Renal artery

Intermittent claudication



Femoral artery



A koszorúerek genetikai hátterének vizsgálata – Milyen az ikrek szíve?



HTR
magyar
IKERREGISZTER



Prof. Dr. Jermendy György

Prof. Dr. Merkely Béla

Dr. Maurovich-Horvat Pál

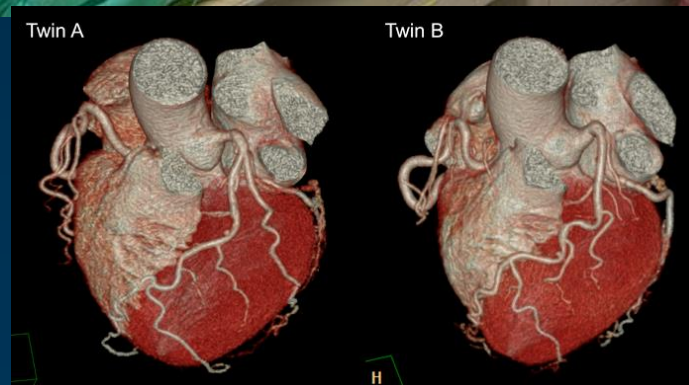
Dr. Jermendy Ádám

Dr. Horváth Tamás

Dr. Kitslaar Pieter

Dr. Tárnoki Ádám Domonkos

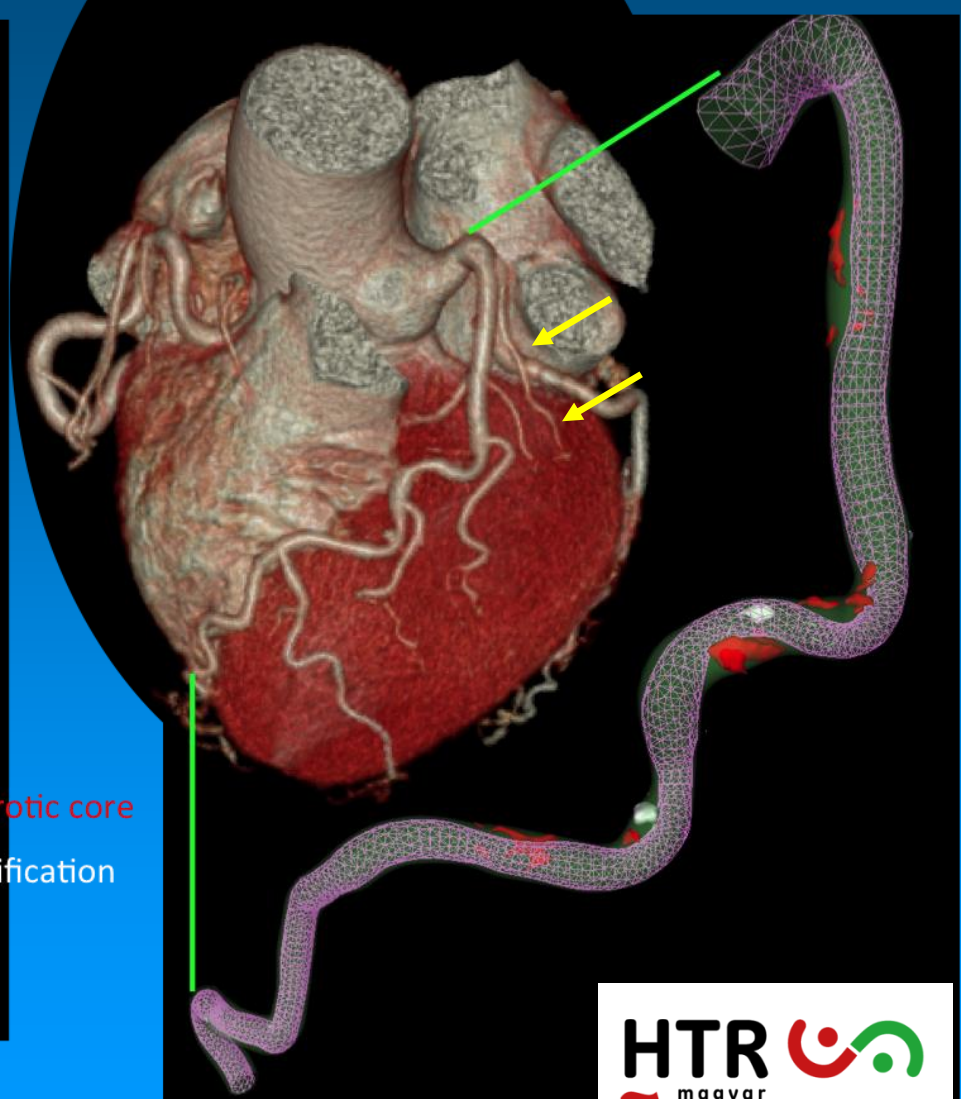
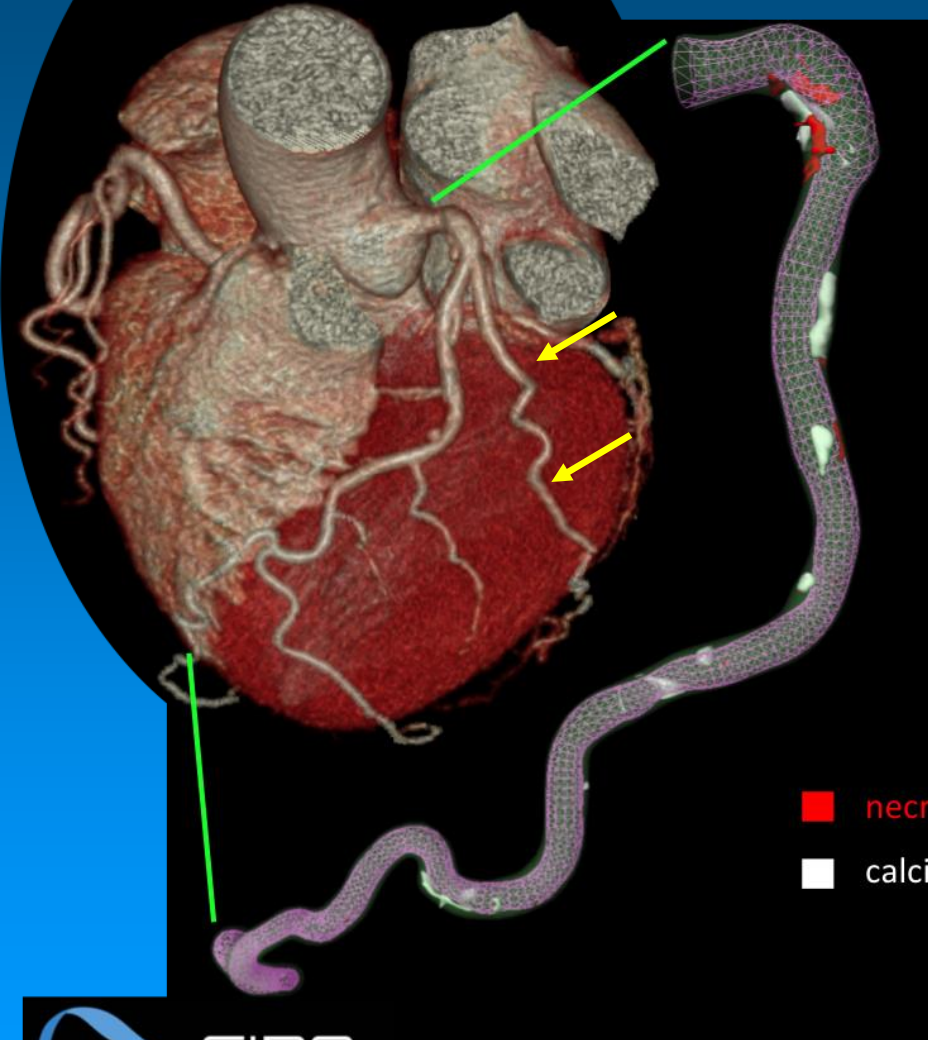
Dr. Tárnoki Dávid László



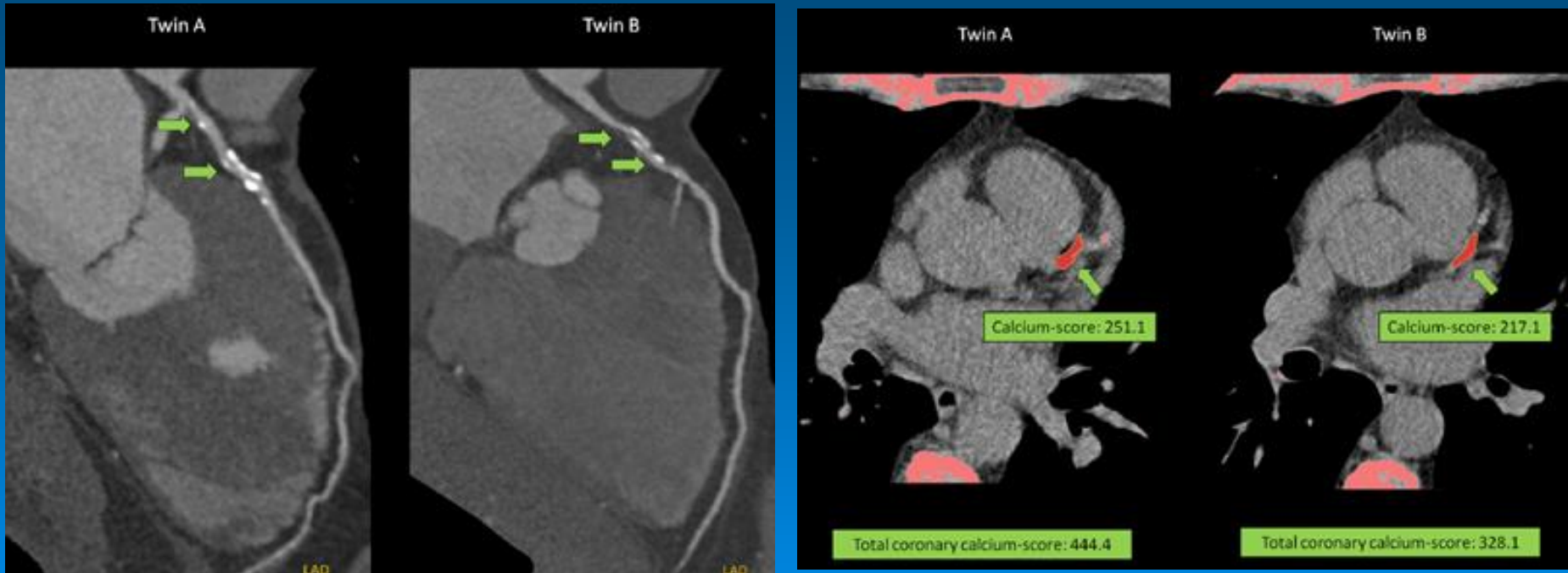
GLOBAL Budapest Twin Study, 2013/14

Volume rendered szív CT és virtuális LAD lumen plakkokkal

Valóban 100%-ban egyeznek az egypetéjű ikrek?



Koszorúsér plakkok örökletessége

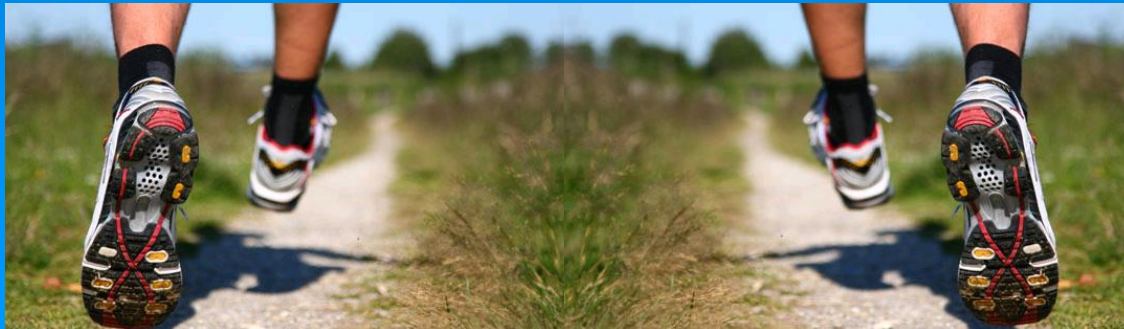


- Meszes plakk: **genetika** >>> környezet
- Lágú plakk: genetika <<< **környezet**

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.

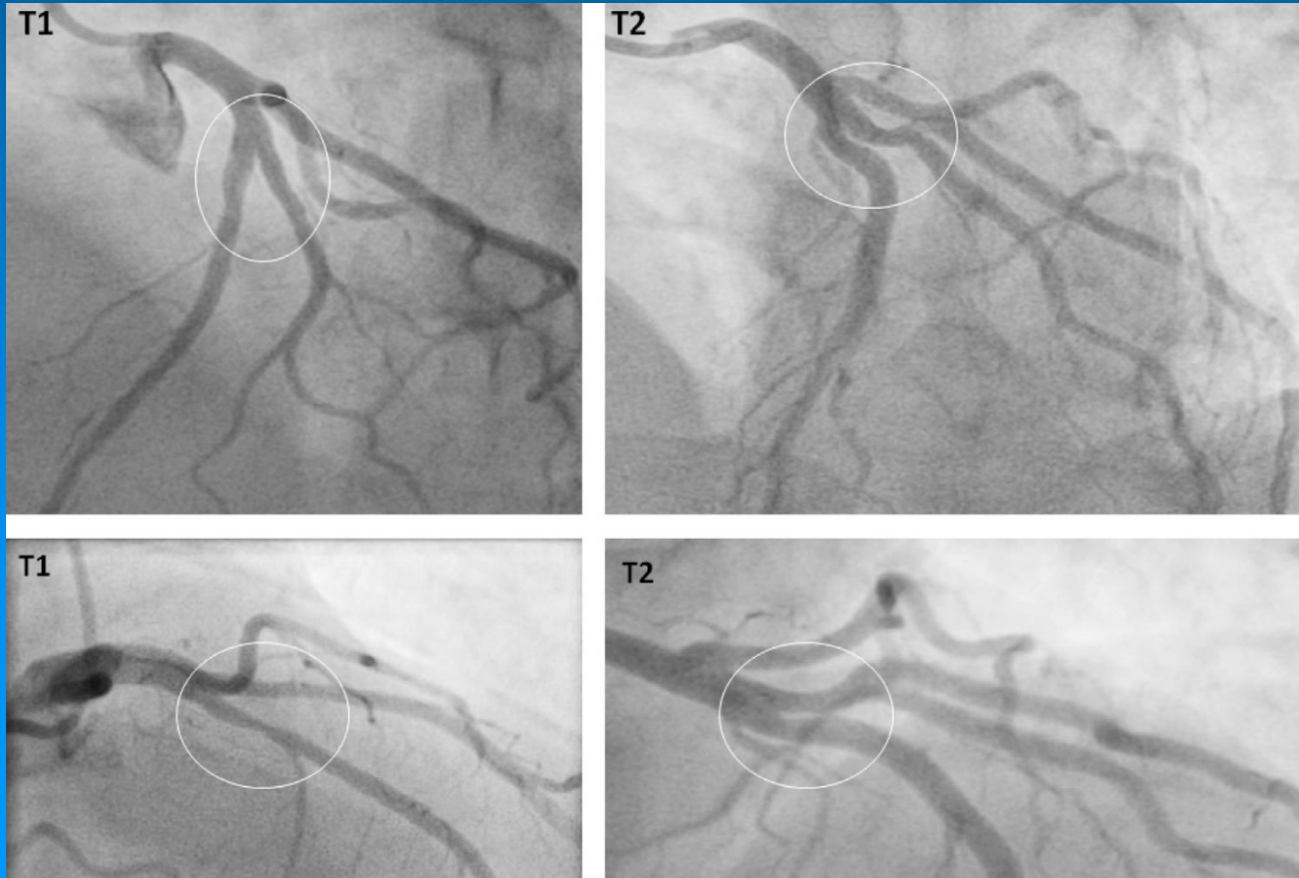


Külföldi tanulmányok

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)

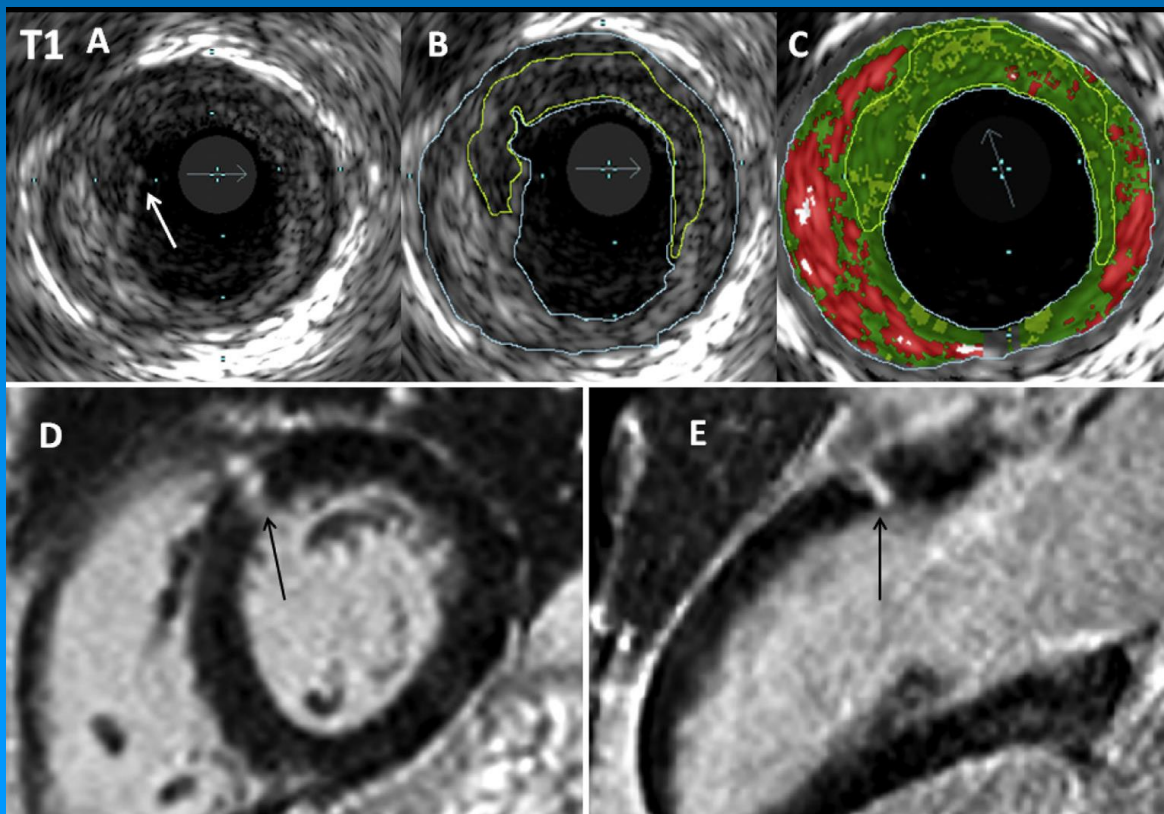
A/B/C: Intravascularis UH és virtuális hisztológiai kép a “bűnös plakkról” (LAD, beteg MZ iker).

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.

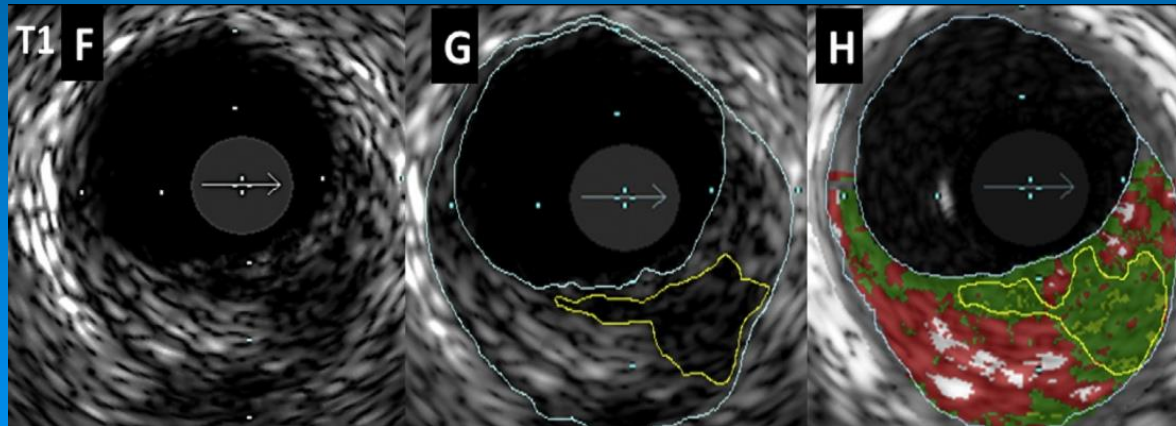


izolált coronaria
plakk ruptúra egy
vulnerábilis
atherosclerosisból
fakadóan, mely
myocardialis
infarktust okozott

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

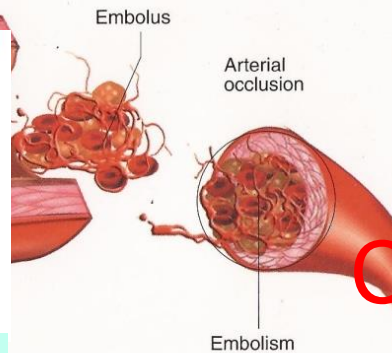
Érelmeszesedés



életmód



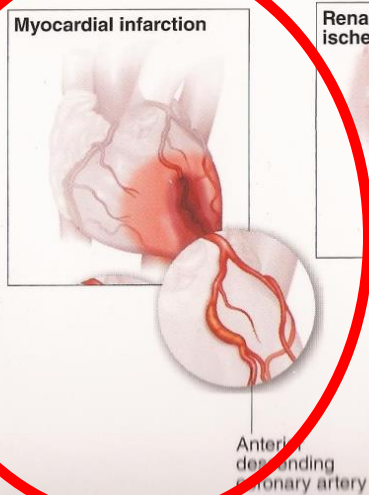
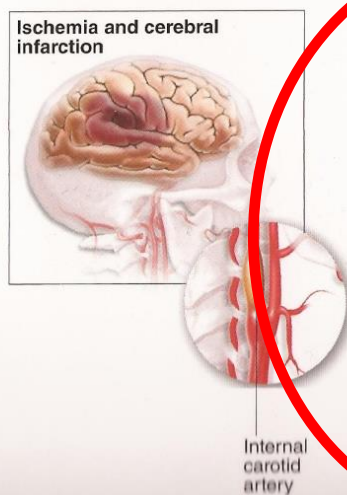
gének



CORONARIA

FEMORALIS

Atherosclerosis complications



A femoralis (combi főütőér) érelmeszesedés

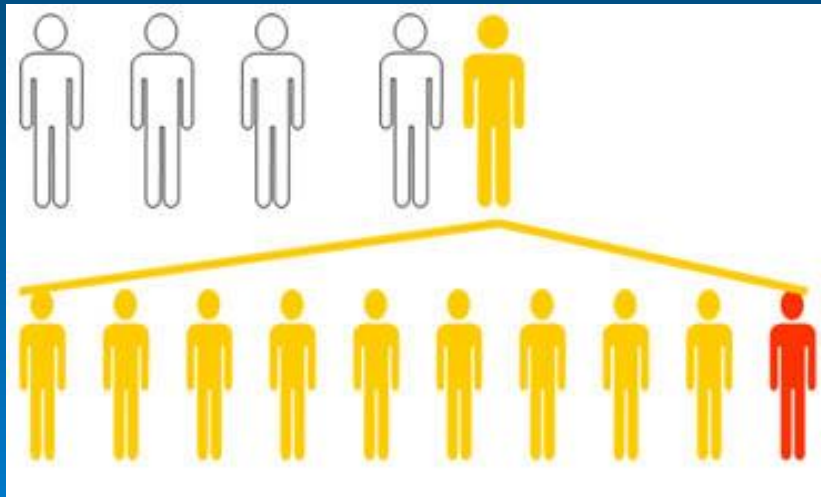


HTR 
magyar
IKERREGISZTER

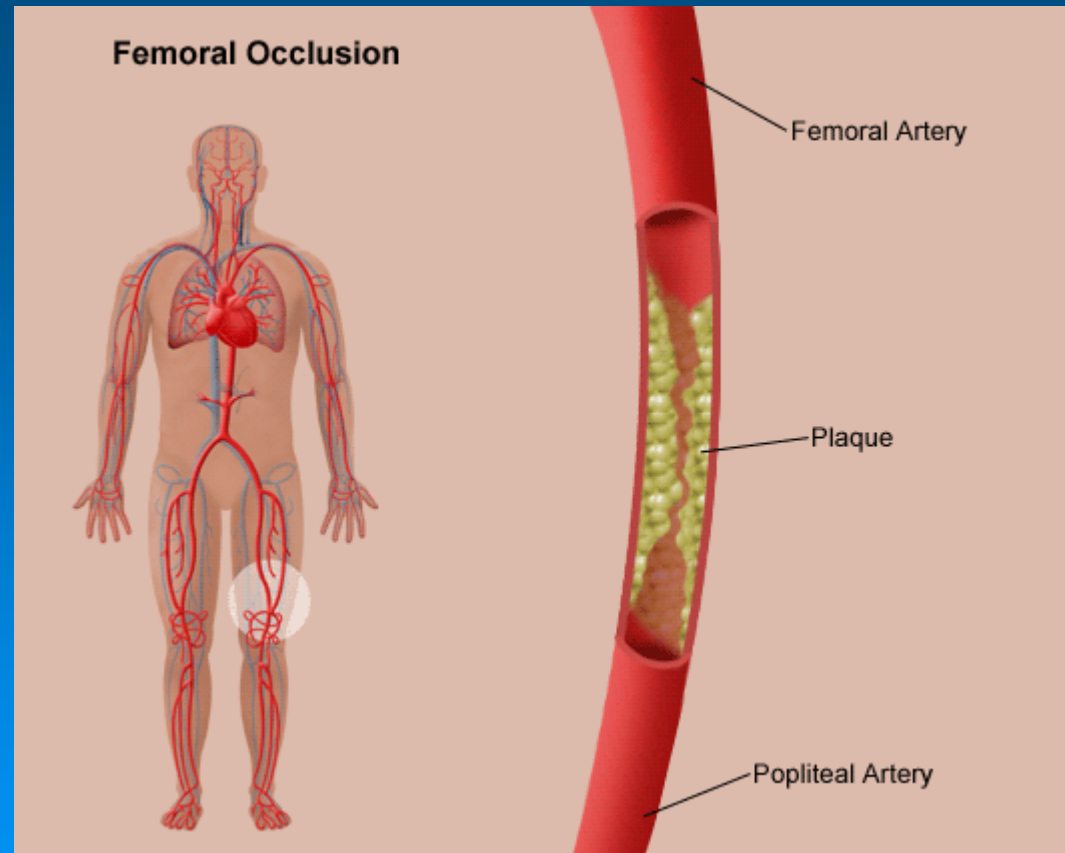


GLOBAL Budapest ikervizsgálat, 2013/14

Perifériás érbetegség



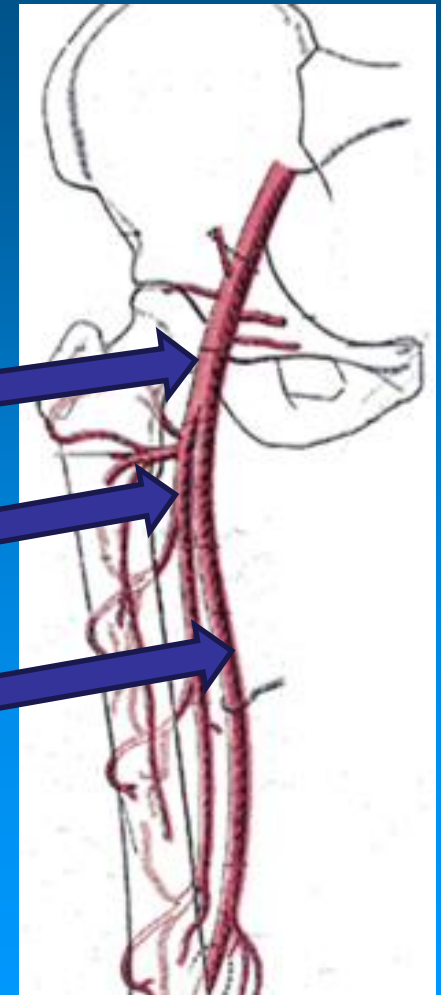
65 év felett minden 5.embernek perifériás érbetegsége van, ebből minden 10. betegnek van csak tünete



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

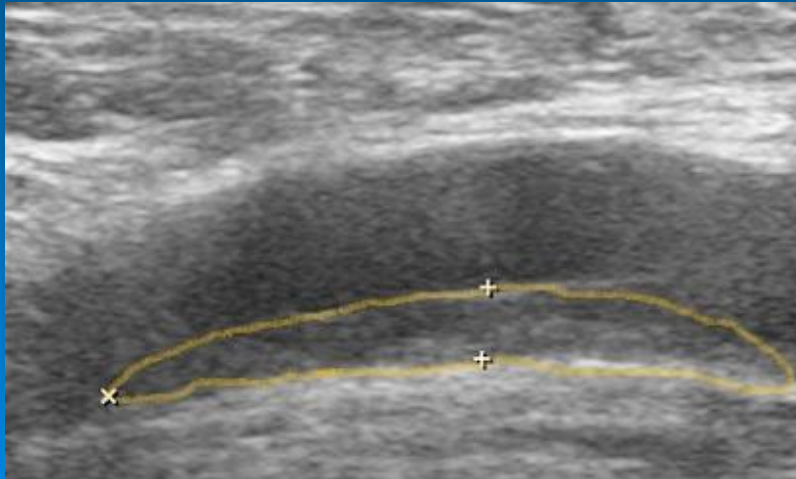
AFC: *a. femoralis communis*
AFS: *a. femoralis superficialis*

mko: mindkét oldali

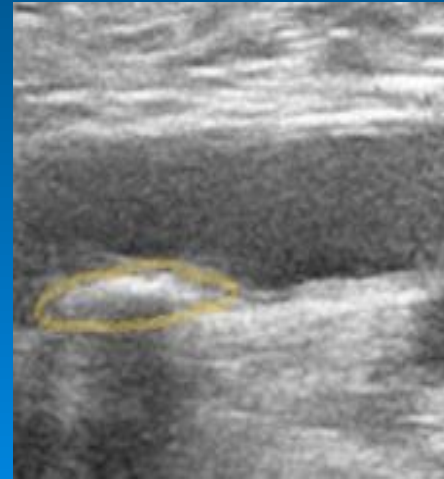
Érdekes eset

57 éves egypetéjű nő ikerpár

„A” iker



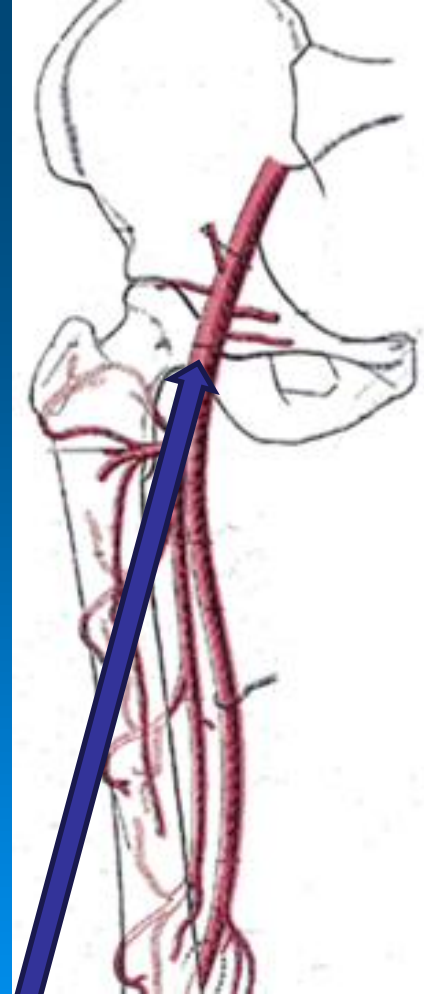
„B” iker



BAL

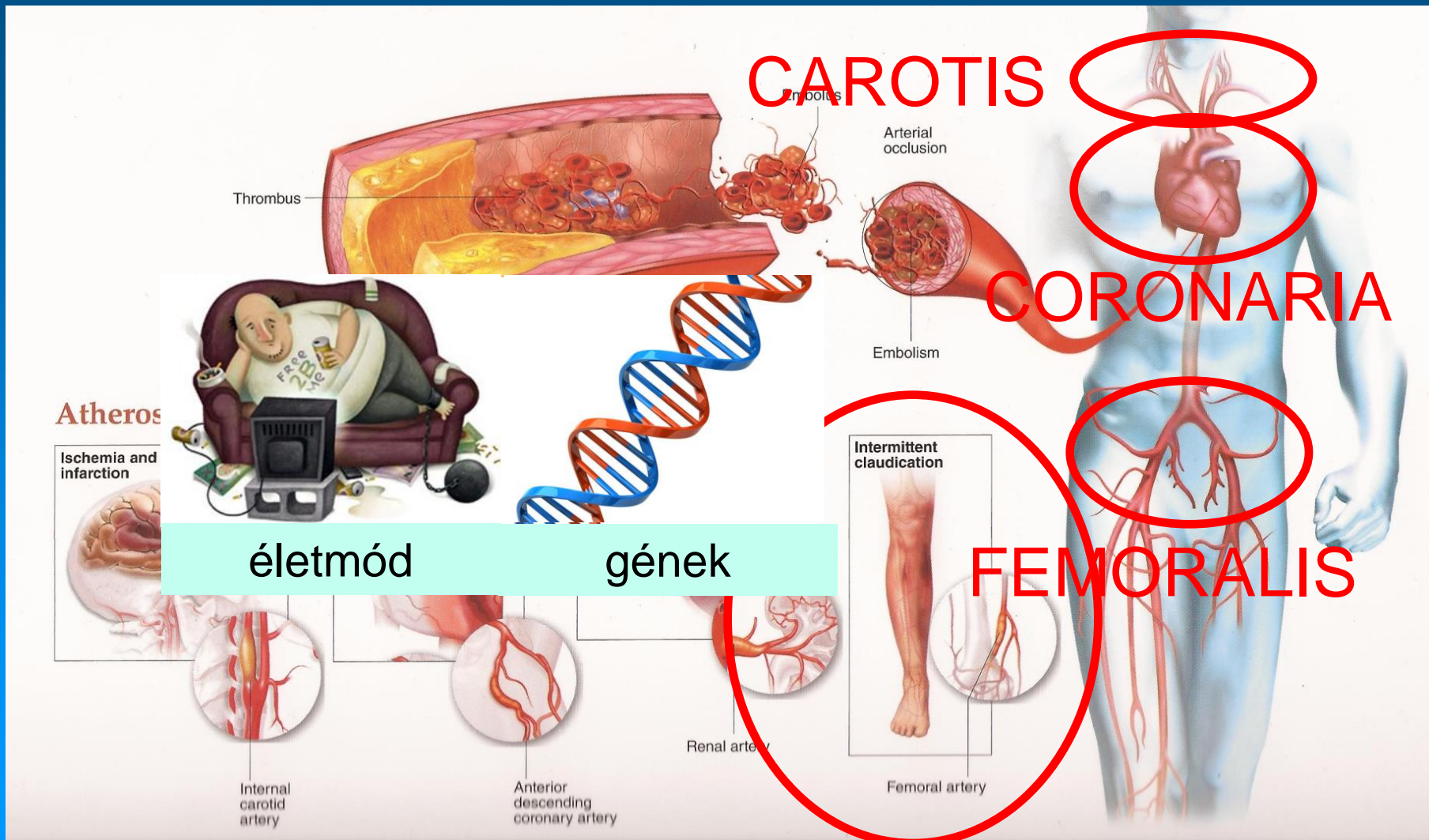


BAL



arteria femoralis communis

Érelmeszesedés



Következtetés

A carotis/coronaria/femorális atherosclerosis

→ SZŰRÉS

magas rizikójú egyének korai szűrővizsgálata

→ PREVENCIÓ

egészséges életmód





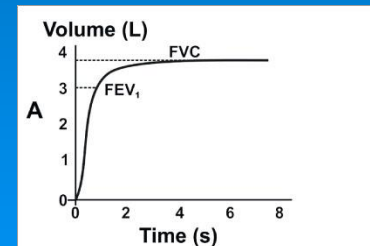
LÉGZŐRENDSZERI IKERVIZSGÁLATOK

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.

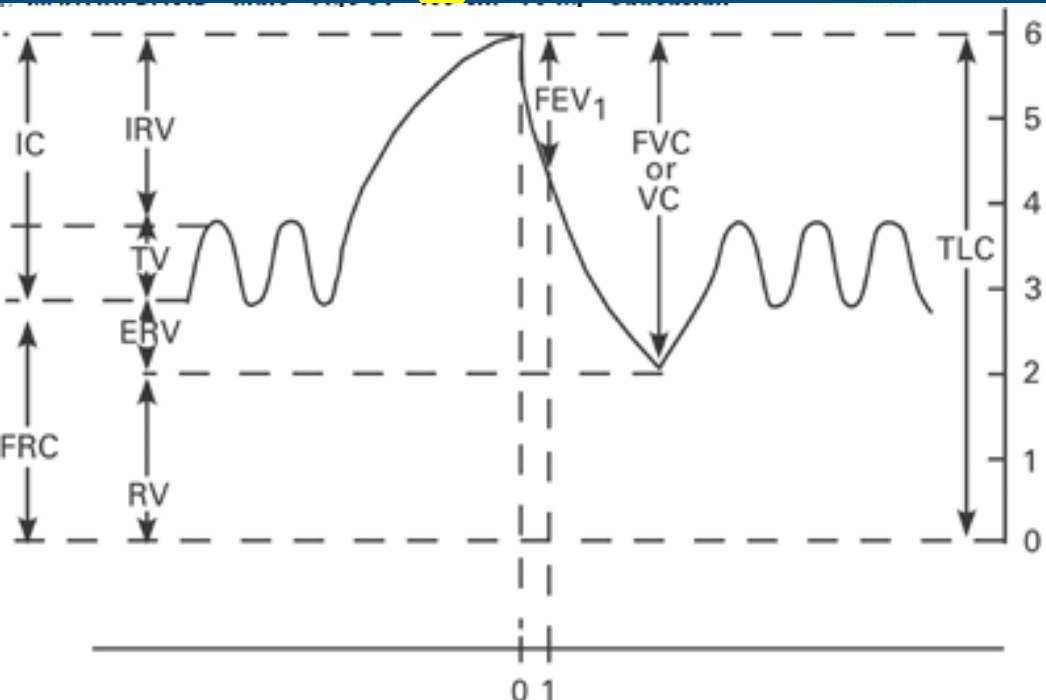
Hallberg et al. (2010) Genetic and environmental influence on lung function impairment in Swedish twins. Respir Res. 3592.

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

Légzésfunkció (FEV1, FVC)



Légzésfunkció (FEV1, FVC)



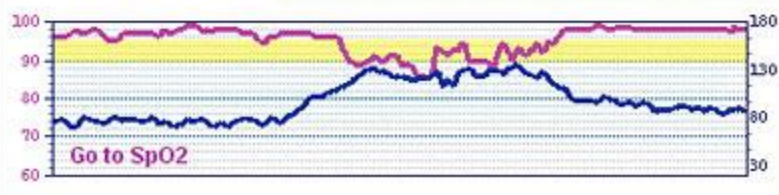
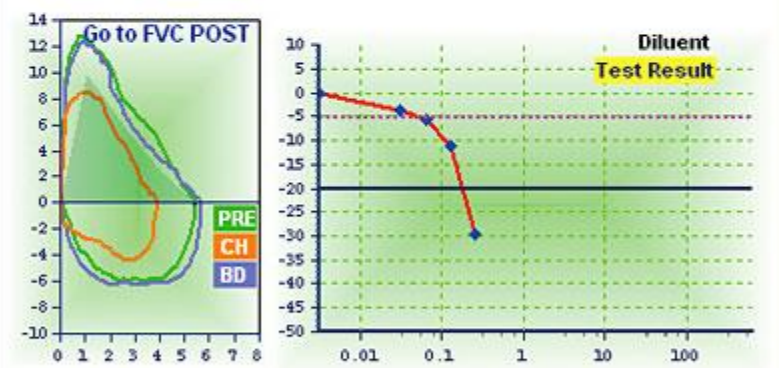
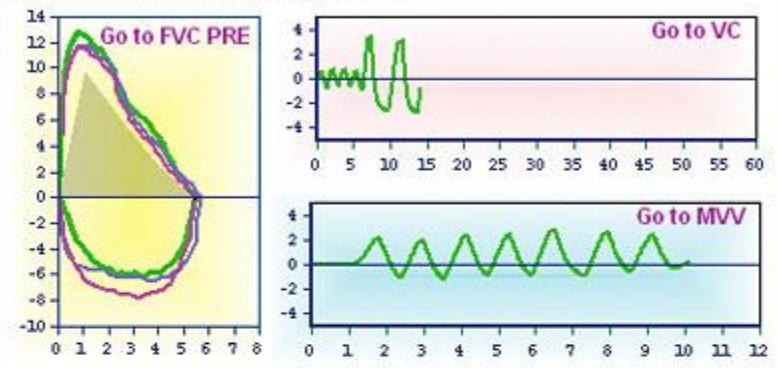
Time (sec)
Walk Test (6MWT)

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)

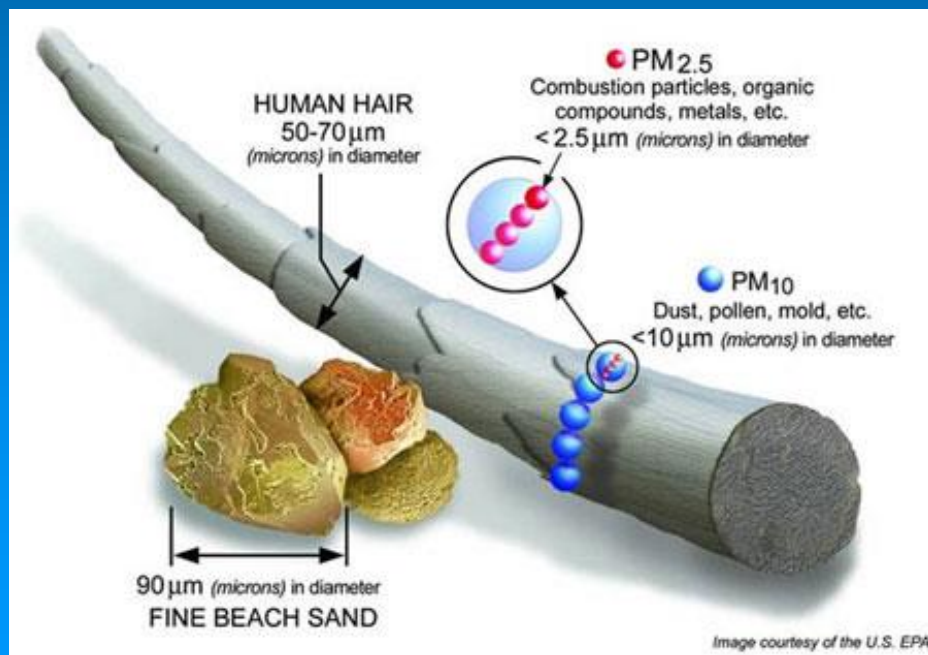
Paraméter	A	C	E	Model illeszk. (p érték)
FVC, % prediktív	45 (0-66)	14 (0-56)	41 (31-52)	0.58
FEV ₁ , % prediktív	28 (0-67)	31 (0-59)	41 (27-55)	0.49
FVC, l	68 (20-81)	8 (0-55)	24 (17-32)	0.49
FEV ₁ , l	73 (45-85)	0 (0-55)	26 (17-37)	0.26

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

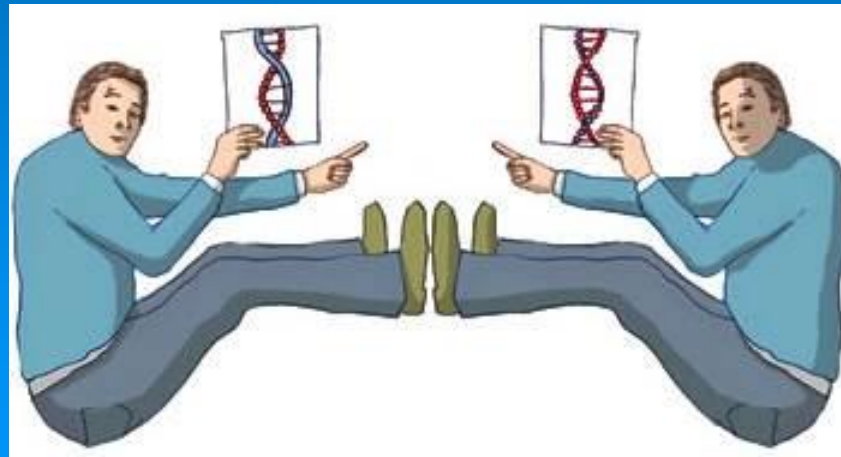
	Genetikai dekompozíciós modell a passzív dohányzásra való érzékenység és a dohányzási szokások között	Variancia komponensek		
		A	C	E
Passzív dohányzásra való érzékenység	$r_{ph} = -0.406$ ($p < 0.001$)	49.7% (19.1, 72.0)	5.7% (0.0, 36.4)	44.6% (28.5, 65.1)
Dohányzási szokások (ex, aktív vagy soha dohányzó)	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.

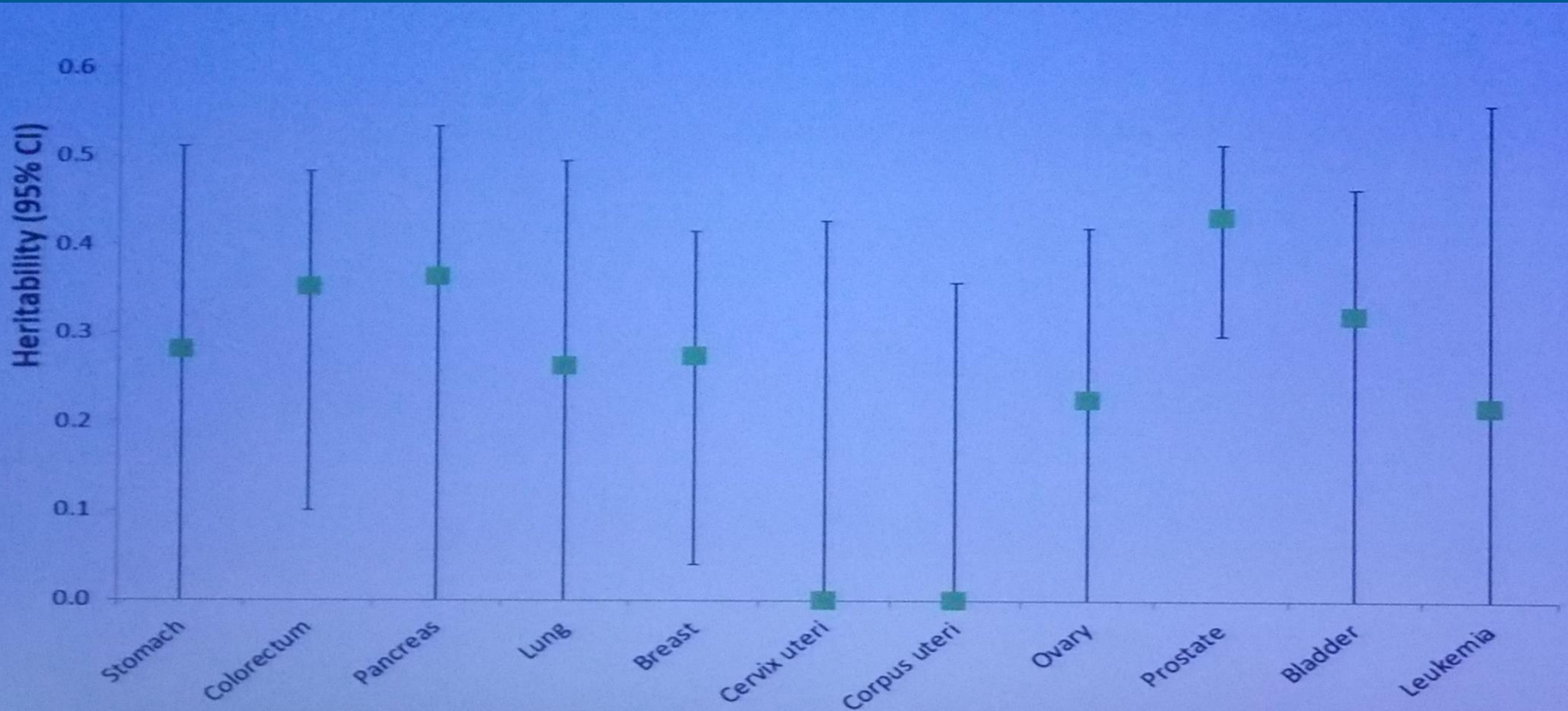
†Data for all countries and both sexes are pooled because of small numbers.

‡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

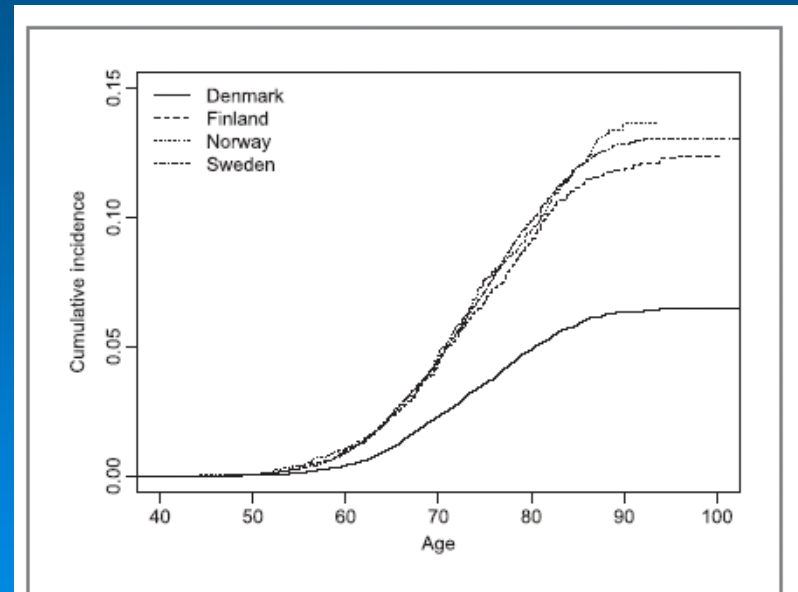
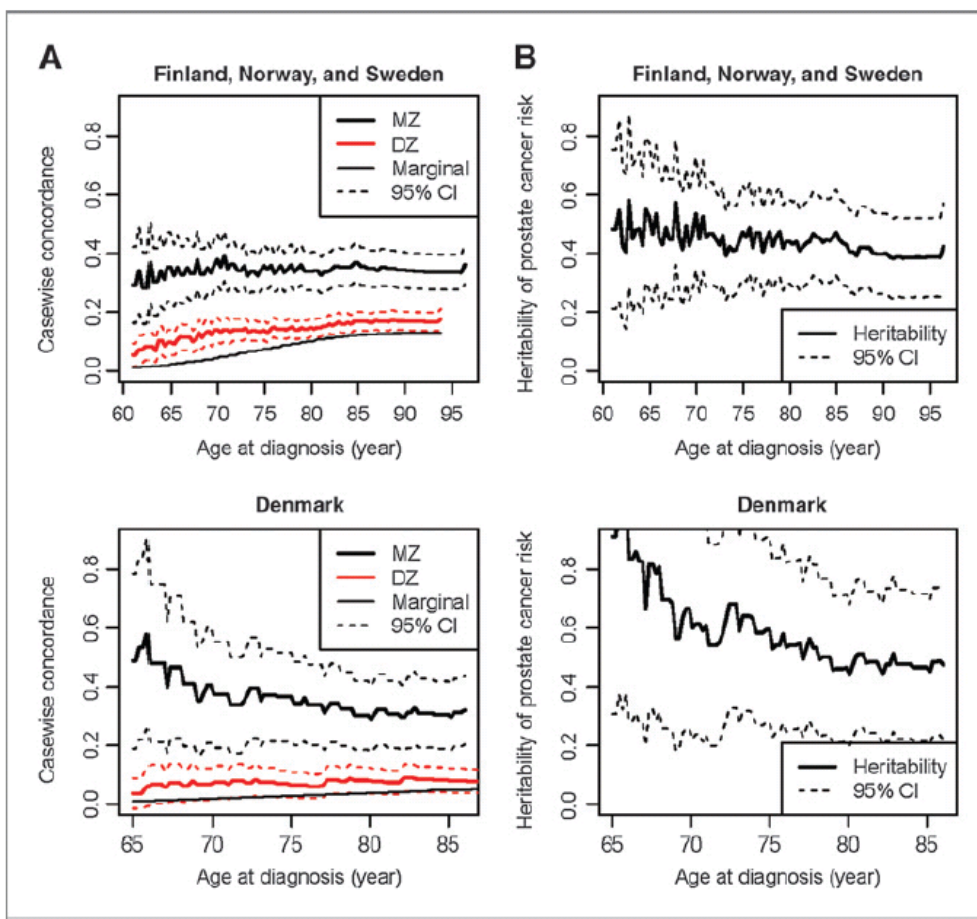


Figure 1. The cumulative incidence of prostate cancer in Nordic twin cohorts adjusted for censoring, delayed entry due to initiation time of cancer registration in cohorts, and competing risk of death.

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)*

Zygoty	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.

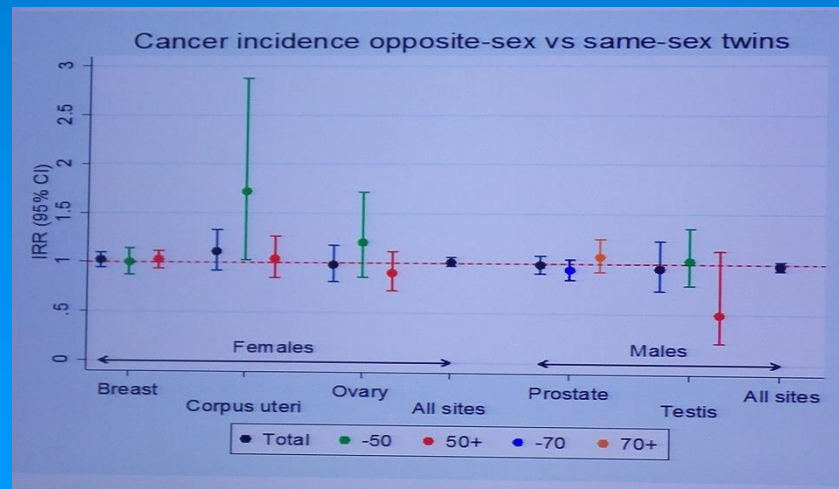
Daganat rizikó a különböző nemű ikrekben

- 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



Öregedés és élethossz

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



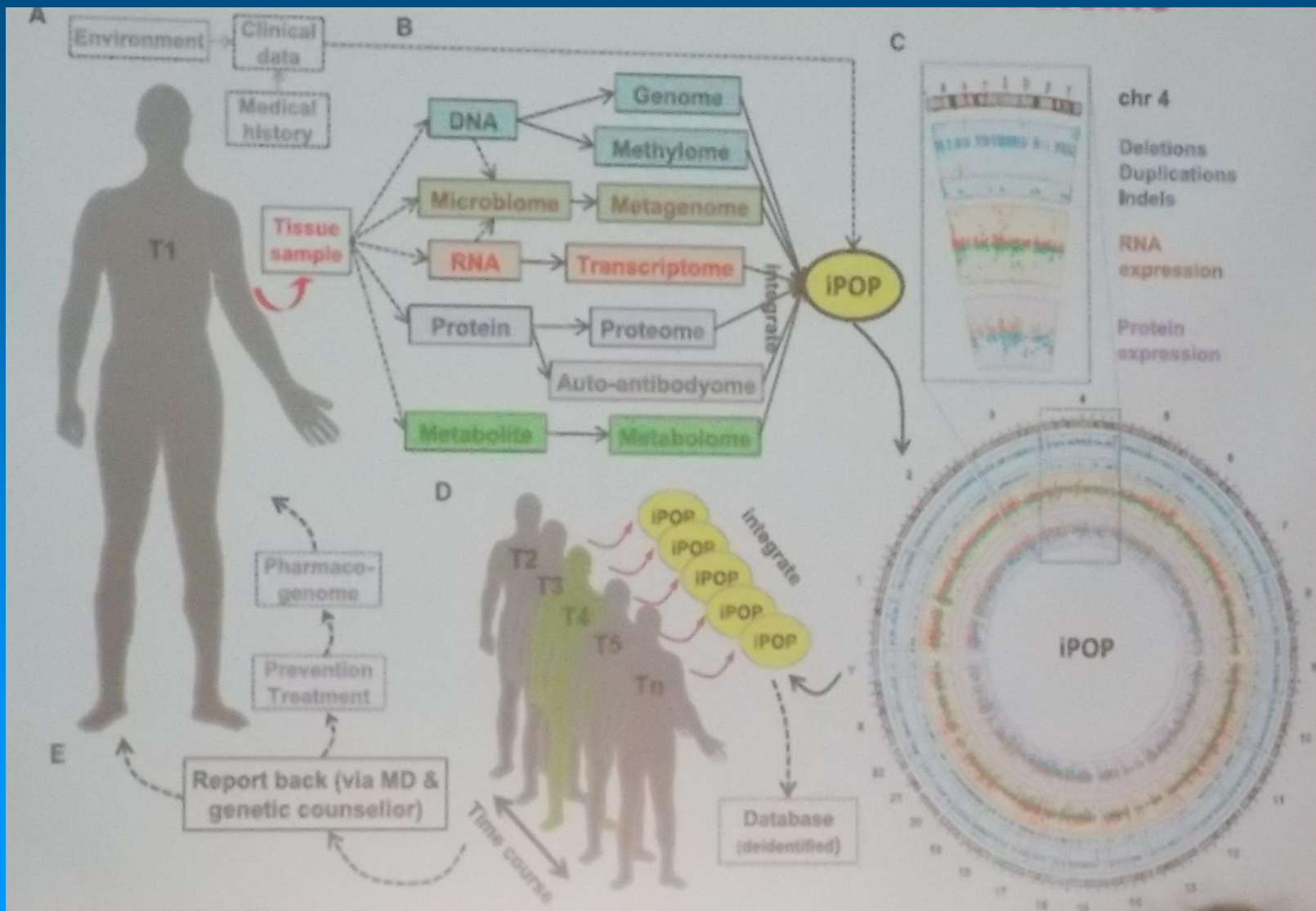
Öregedés és élettartam

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

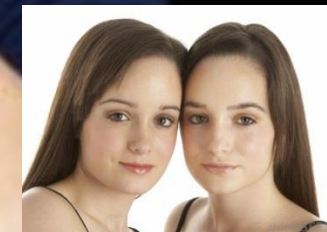
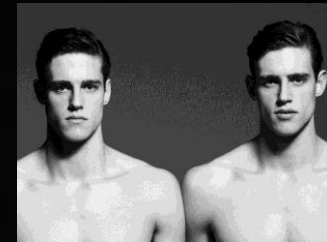
	Heritability (%)	Reference
Age-related hearing impairment	40	Christensen <i>et al.</i> ⁽¹⁸⁾
Age-related macular degeneration	45	Hammond <i>et al.</i> ⁽¹⁹⁾
Alzheimer's	79	Gatz <i>et al.</i> ⁽¹⁴⁾
Apo A1	46 (M) 55 (F)	Snieder <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾
Apo B	65 (M) 59 (F)	Snieder <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾
BMI	83 (M) 74 (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

Integrative Personal Omics Profiling (iPOP) – személyre szabott medicina



Genetikai, epigenetikai, mikrobiológiai és radiológiai módszerek használata az ikervizsgálatokban



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



Még sem 100%?

BBC News Sport Weather Capital Future Shop

NEWS SCIENCE & ENVIRONMENT

Home UK Africa Asia Europe Latin America Mid-East US & Canada Business Health Sci/Environment

23 October 2012 Last updated at 10:15 GMT [Share](#) [f](#) [t](#) [e](#) [p](#)

Tom Feilden
Science correspondent, Today
[More from Tom](#)



'Not-so-identical' twins may hold the key to disease

[COMMENTS](#)

How understanding epigenetic switching could cast light on subtle differences that may give rise to illness.

"Growing up we were like two peas in a pod."
"Even our best friends found it quite hard to tell us apart".

Dan and Scott Shillum are identical twins, genetic clones produced from the accidental division of a single fertilised egg into two embryos in their mother's womb some 40 years ago.



Dan and Scott Shillum are among 5,000 twins being analysed



Ikrek és epigenetika



Valóban 100%-ban azonosak az egypetjűek?

- Specifikus pontmutációk, uniparentalis diszómia, triplet ismétlődés vastagodás, kromoszomális mozaicizmus stb.
- Kópiaszám és telomér hosszúságban lévő különbségek
- Aszimmetrikus X-kromoszóma inaktiváció

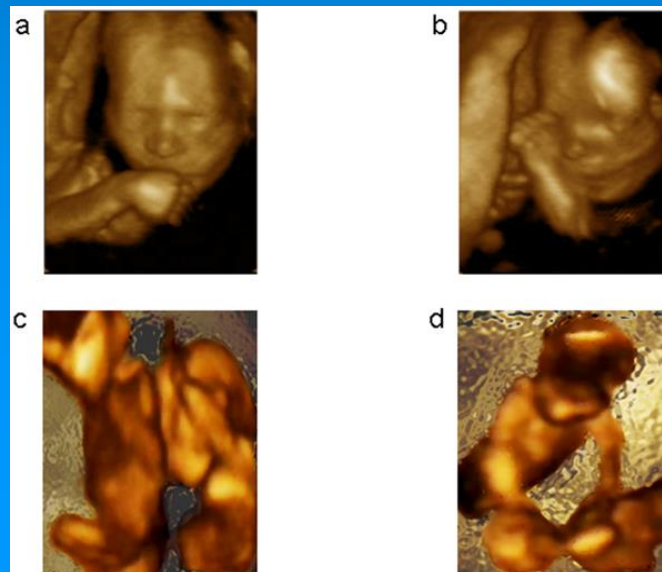


Figure 1. Types of movements.

J Bell: The value of twins in epigenetic epidemiology. *Int J Epidemiol.* 2011.

Castiello U et al. (2010) *Wired to Be Social: The Ontogeny of Human Interaction.* PLoS ONE 5(10): e13199.

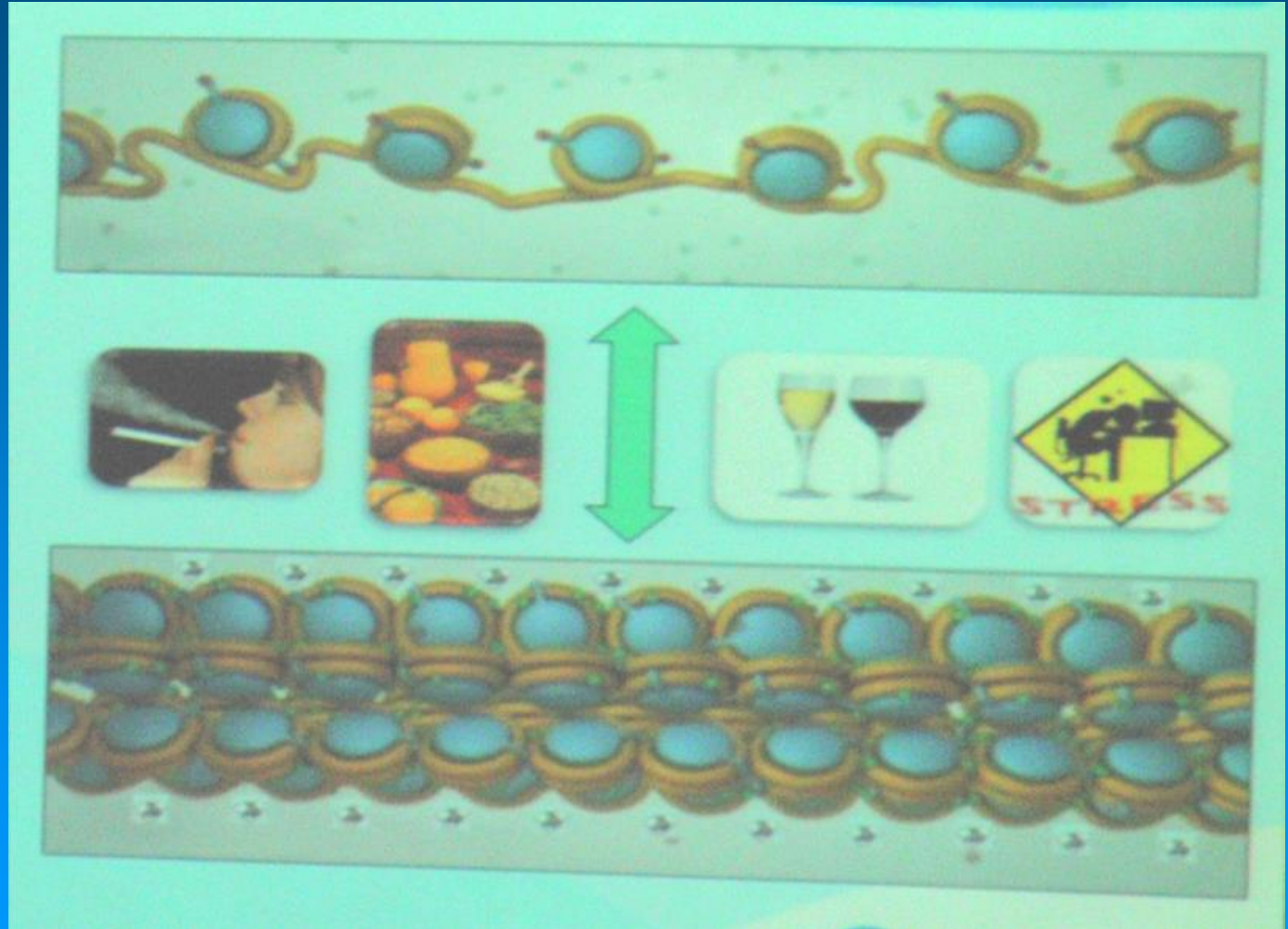
Epigenetika és az élet szimfóniája



Gének = hangszerek
Zenészek = epigenetika

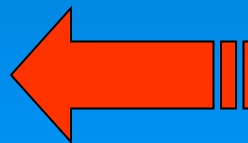
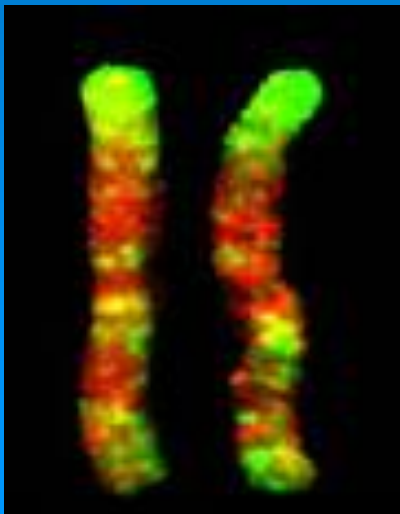
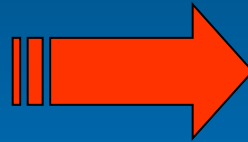
A gének befolyásolhatók a környezet által

Aktív gének

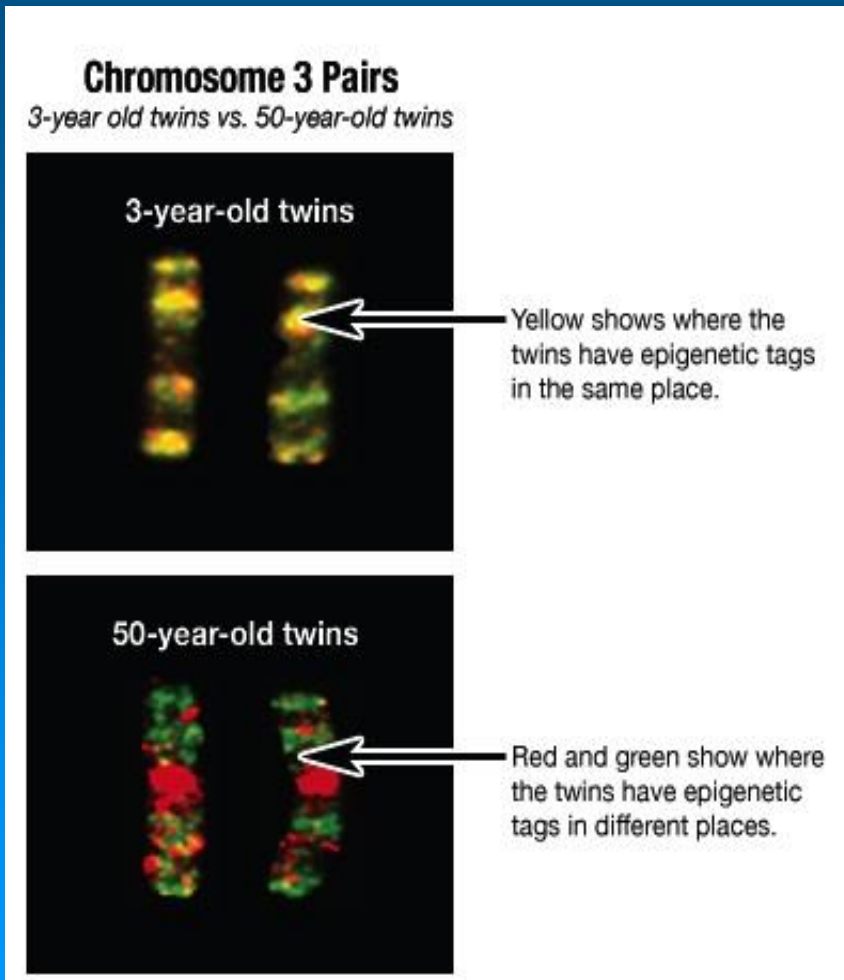


Inaktív gének

Epigenetikai változások az idő előrehaladtával egyre kifejezettebbek

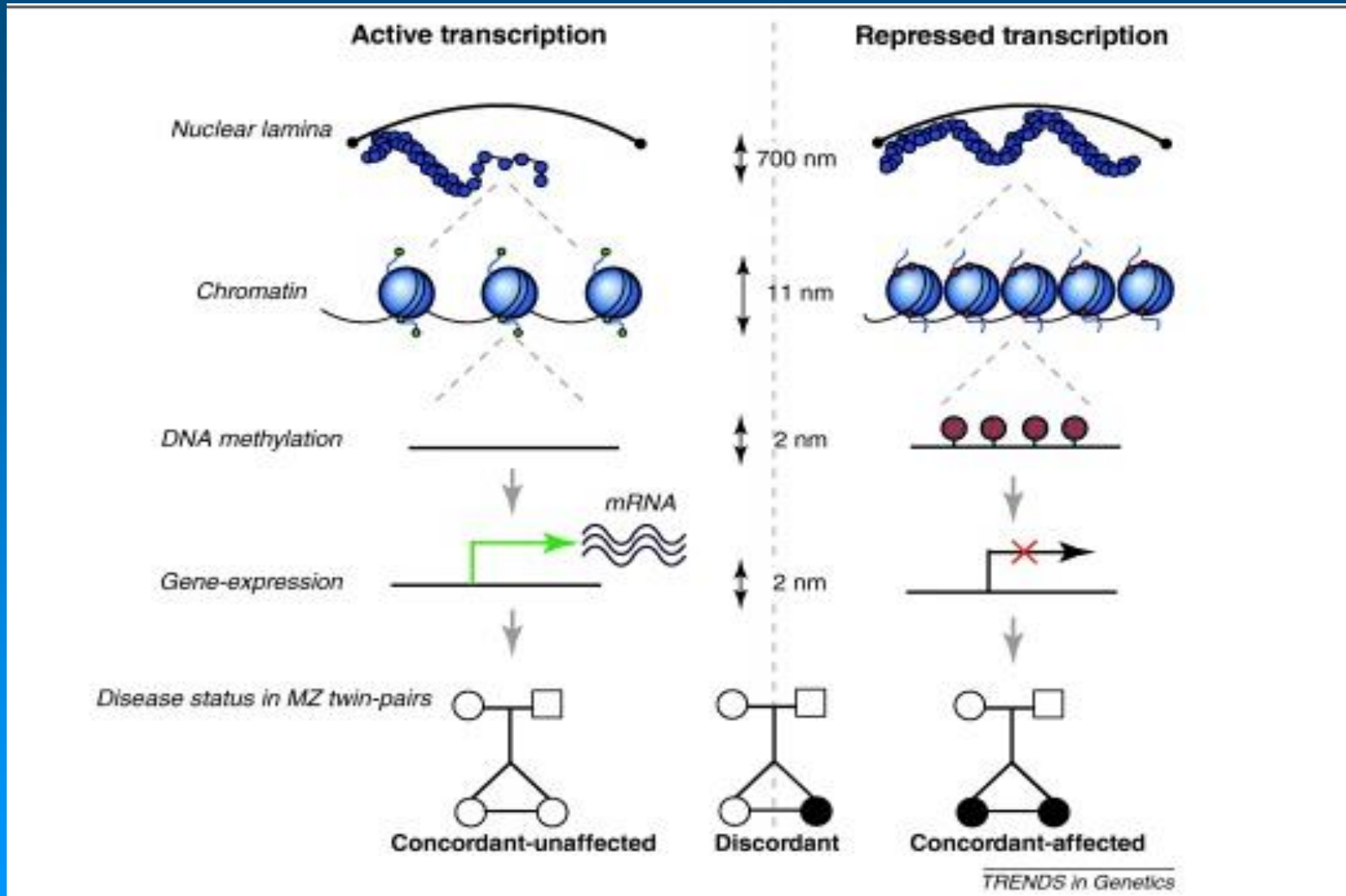


Időbeli epigenetikai változások



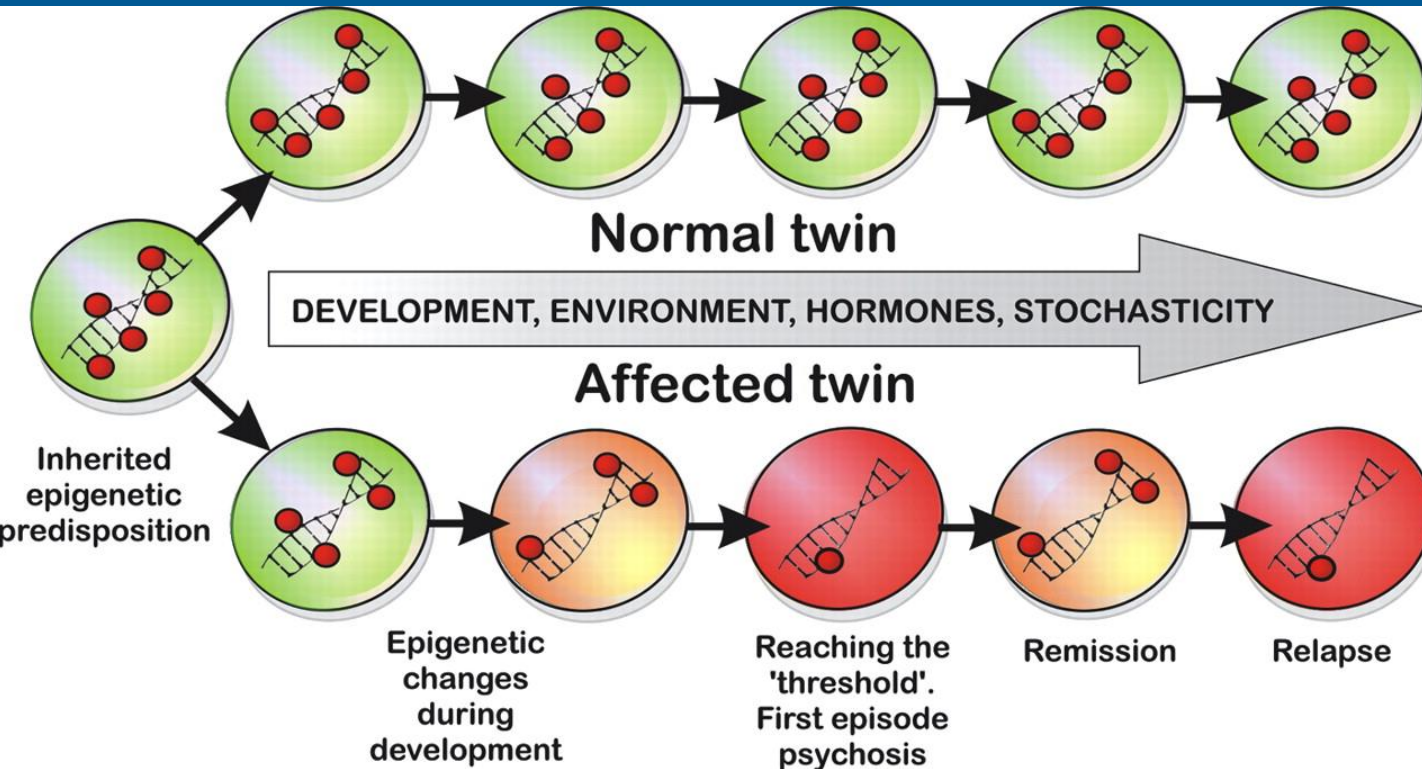
- DNS metiláció- és hiszton acetilációbeli különbségek 3 és 50 éves ikerpárok esetében
- Azon ikrek akik egymással kevés időt töltenek + más betegségek voltak → nagyobb epigenetikai profilbeli különbségek
- **Méhben belüli környezet meghatározó szerepe** (terhesség alatti anyai étkezés, dohányzás)

Epigenetikai hatások a transcriptiora



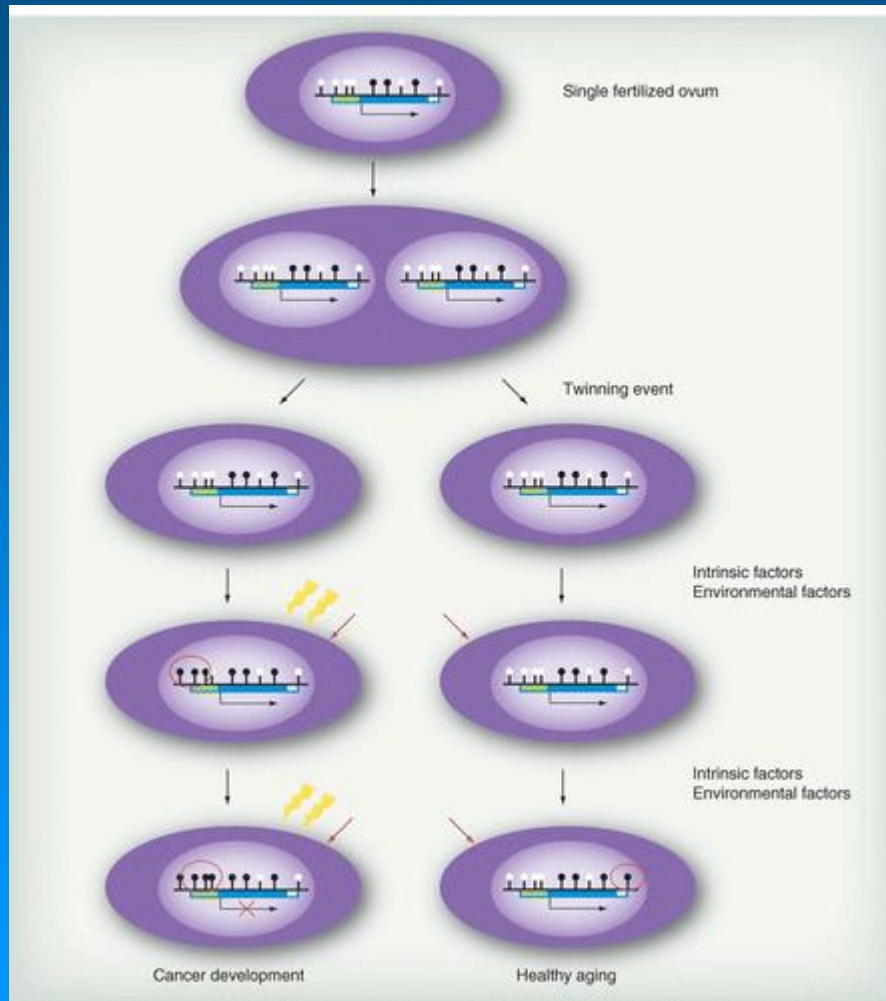
Kromatin struktúra változás → hiszton módosulás → aktív/gátolt transcriptio → DNS metiláció a promoter régiókban: gátlás → változás a betegség státuszban

Epigenetikai modell az egypetéjű ikrek diszkordanciájára



Piros körök: metilált citozinok

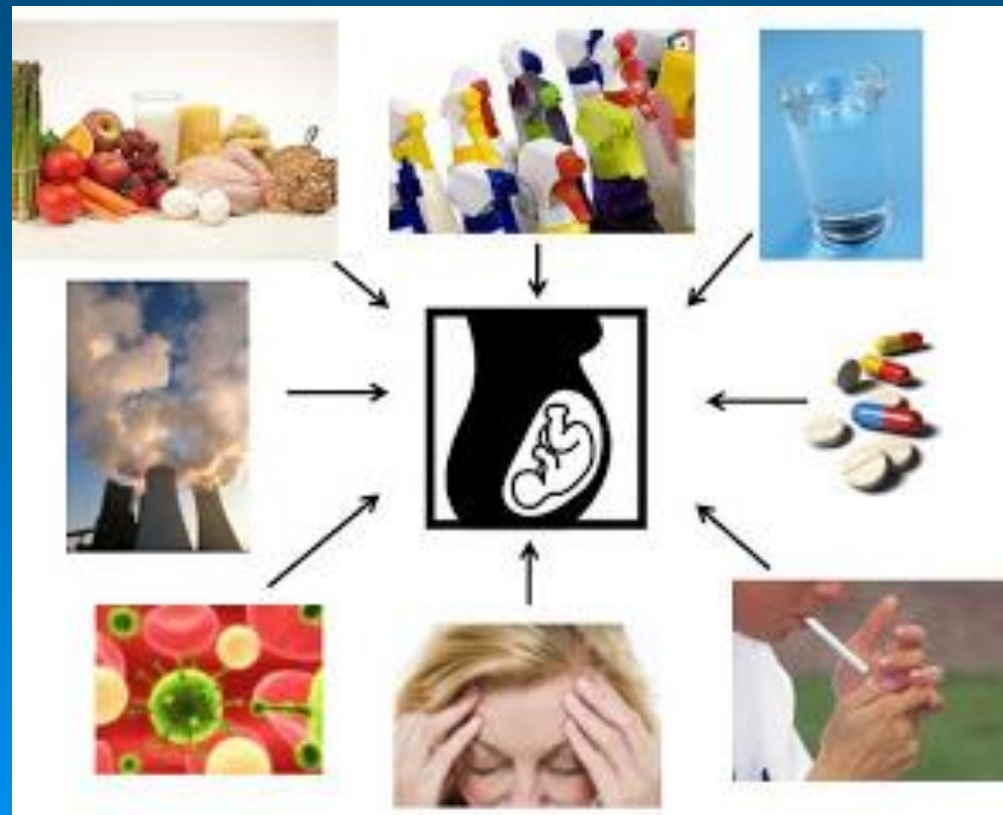
Epigenetikai modell: a rákra diszkordáns ikrek



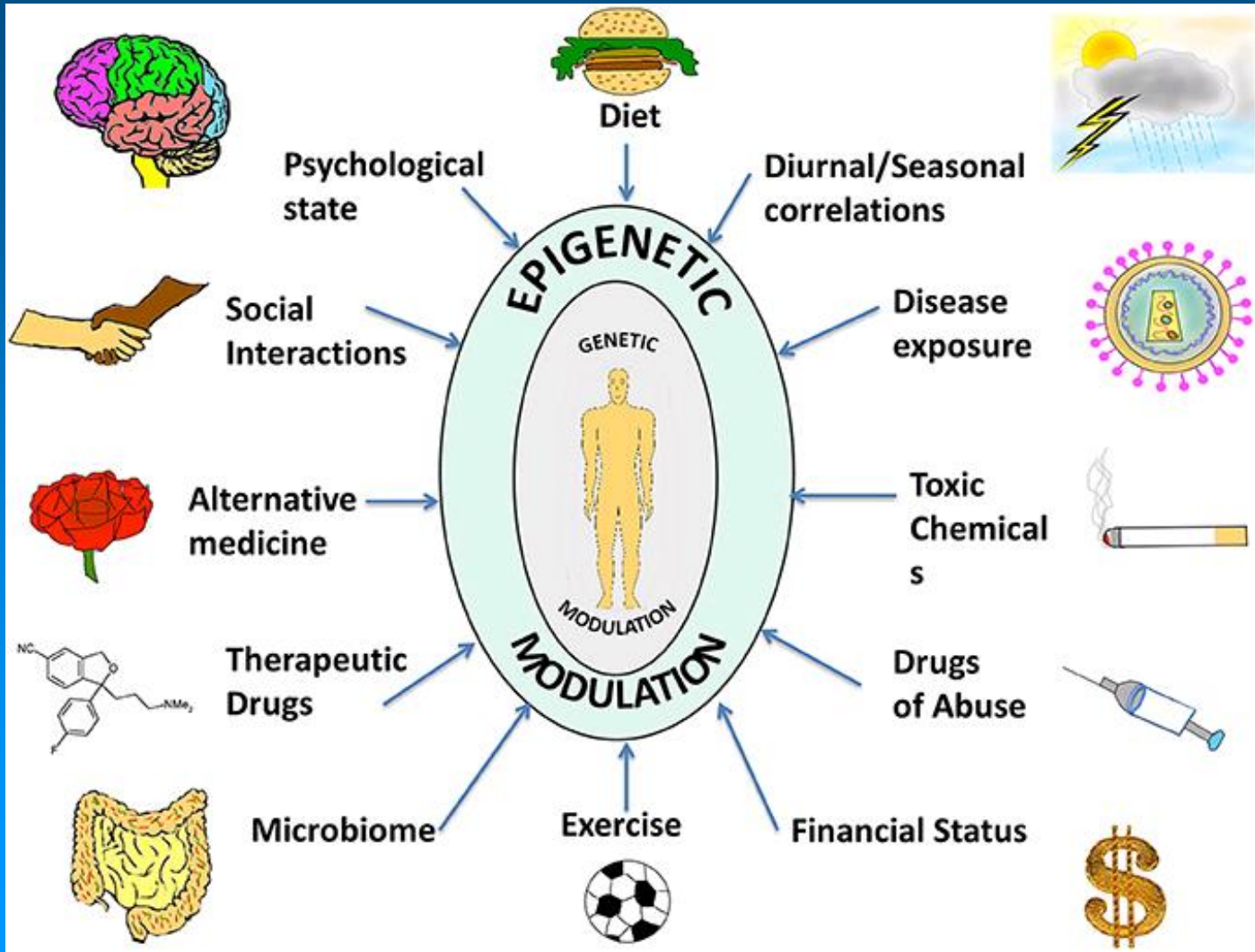
Globális hypometiláció

Epigenetikai hatások

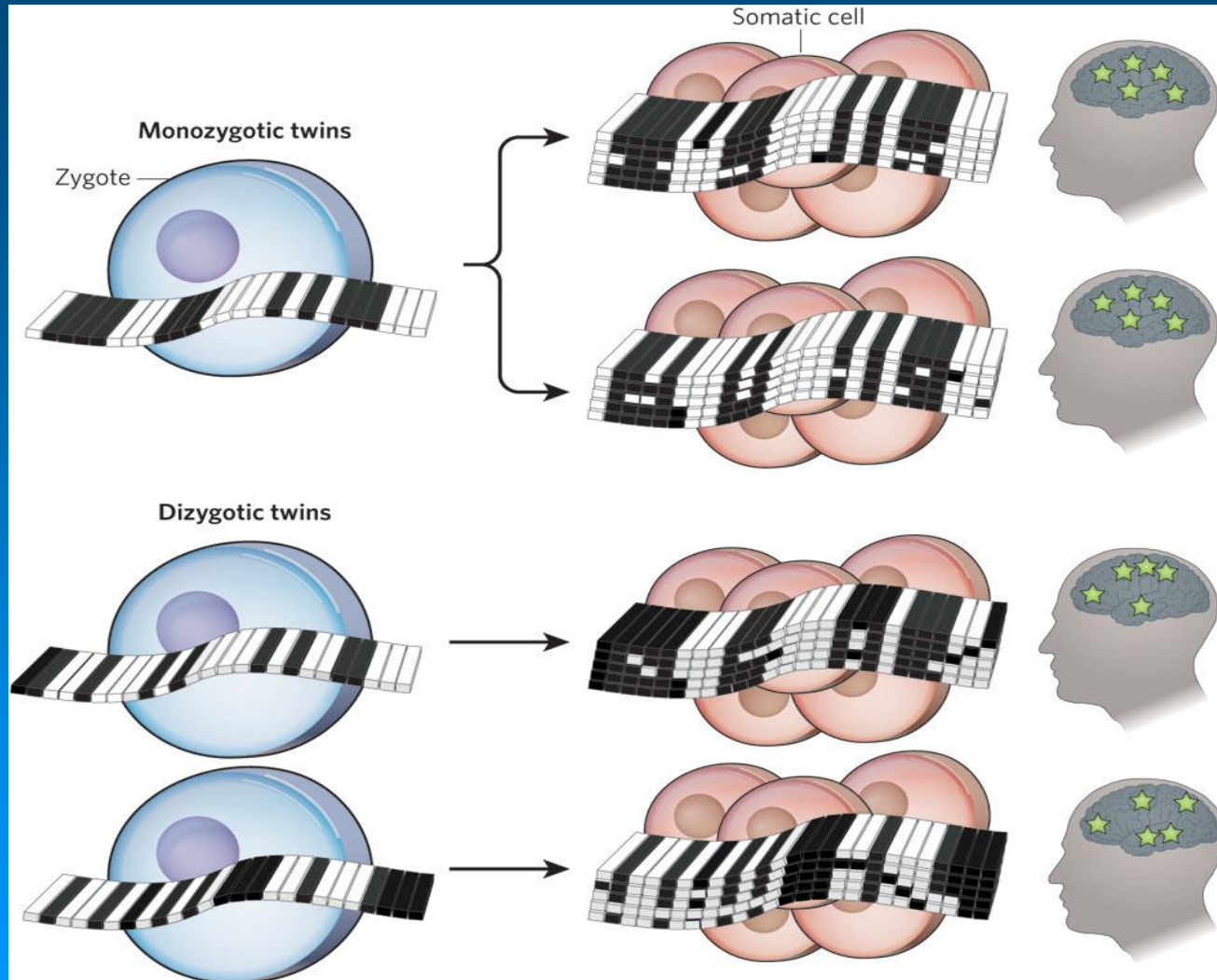
- ontogenesis-anyai hatás
- táplálkozás, hidratáció
- fizikai aktivitás
- gyógyszerek
- mérgek, dohányzás
- fertőzés, sugárzás
- fény
- zene
- stressz
- magatartási, lelki, meditatív hatások
- szociális környezet
- microbiota – együttélő mikróbák



Környezeti hatások a génekre



Metilációs profilok MZ és DZ ikrekben



Fekete: metilált citozin
Fehér: nem metilált citozin

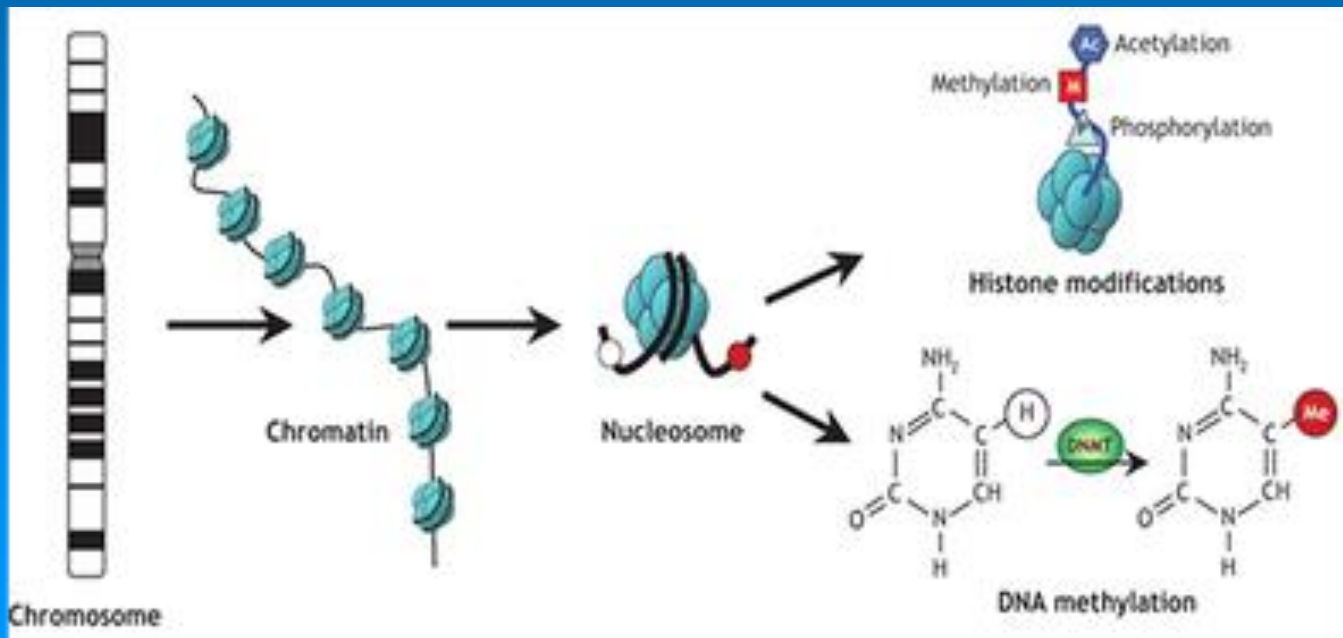
DNS metilációs profilok: MZ > DZ

73

Az epigenetikai profil örökletessége

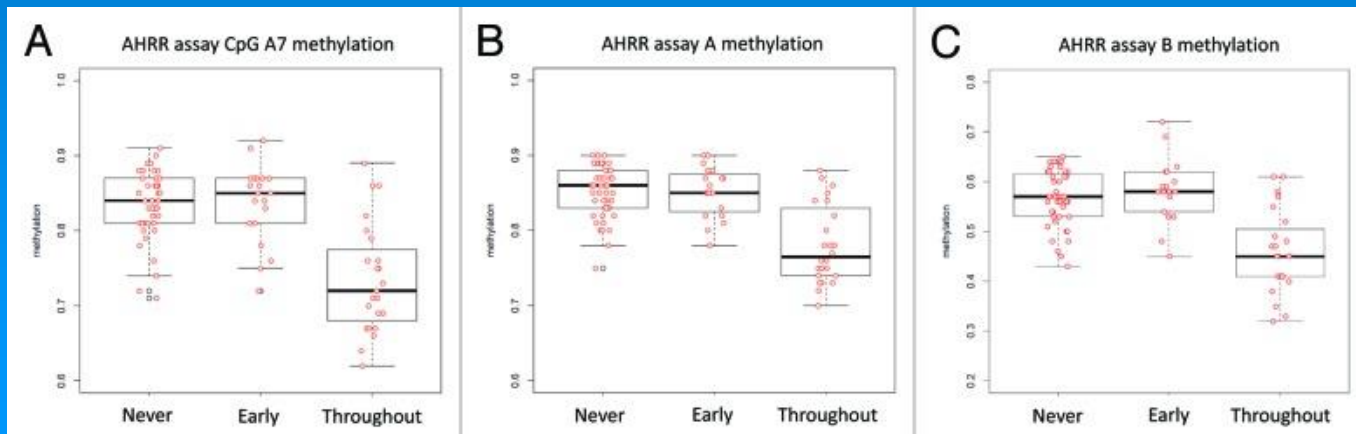
- Mérsékelten (30%) örökletes:

- különböző örökletességi értékek különböző genom régiókban
- populáció, sejt, szövet, idő és lókuszt specifikus



In utero hatások

- In utero környezeti/stochasticus faktorok befolyásolják a születéskor a DNS metylációs profilt
- Az aryl hydrocarbon receptor repressor (AHRR) hypomethylatioja a neonatalis vérben az anya terhesség alatti dohányzásának hatása



lower methylation at (A) CpG_A7, (B) across assay A and (C) across assay B **75**

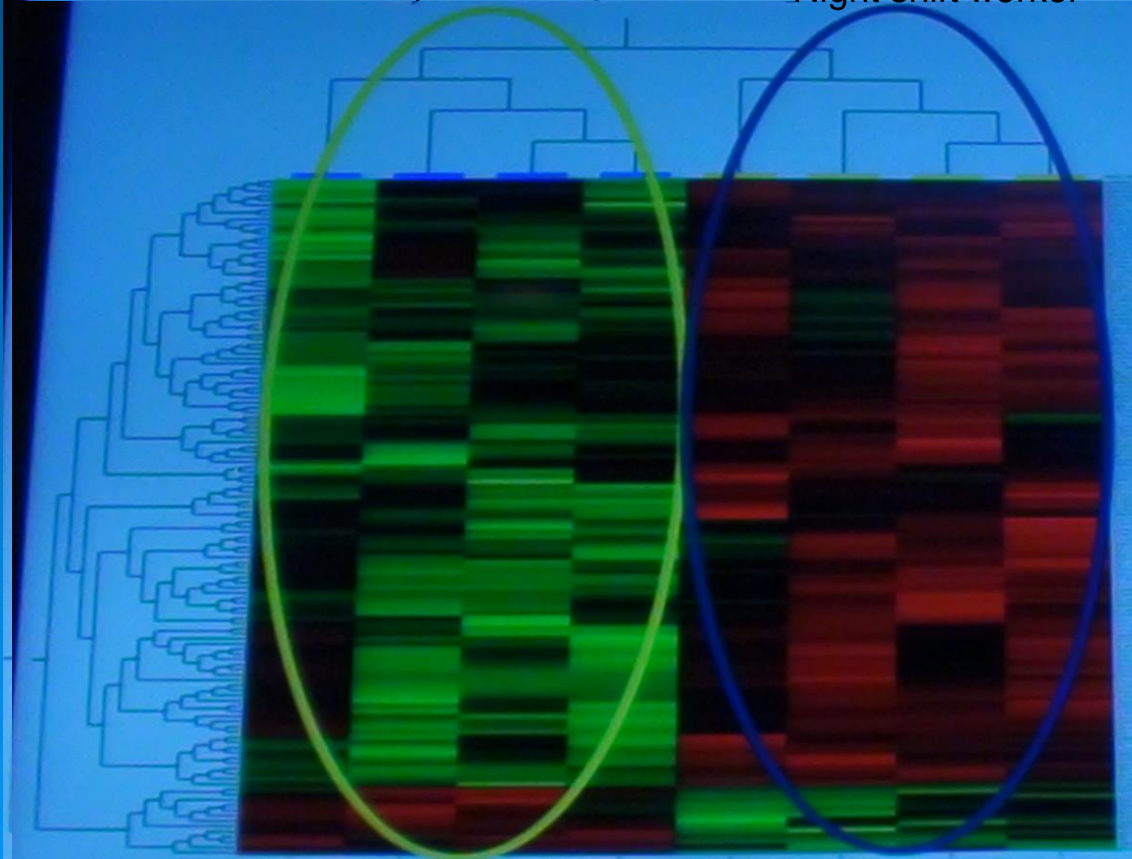
Éjjeli munka hatása

Relationship between pre-diabetes and sleep duration in men from the Danish Geminakar twin cohort
C. Dalgård, Denmark



Daytime worker

Night shift worker



DNS methylációs változások a munkaidőtől függően

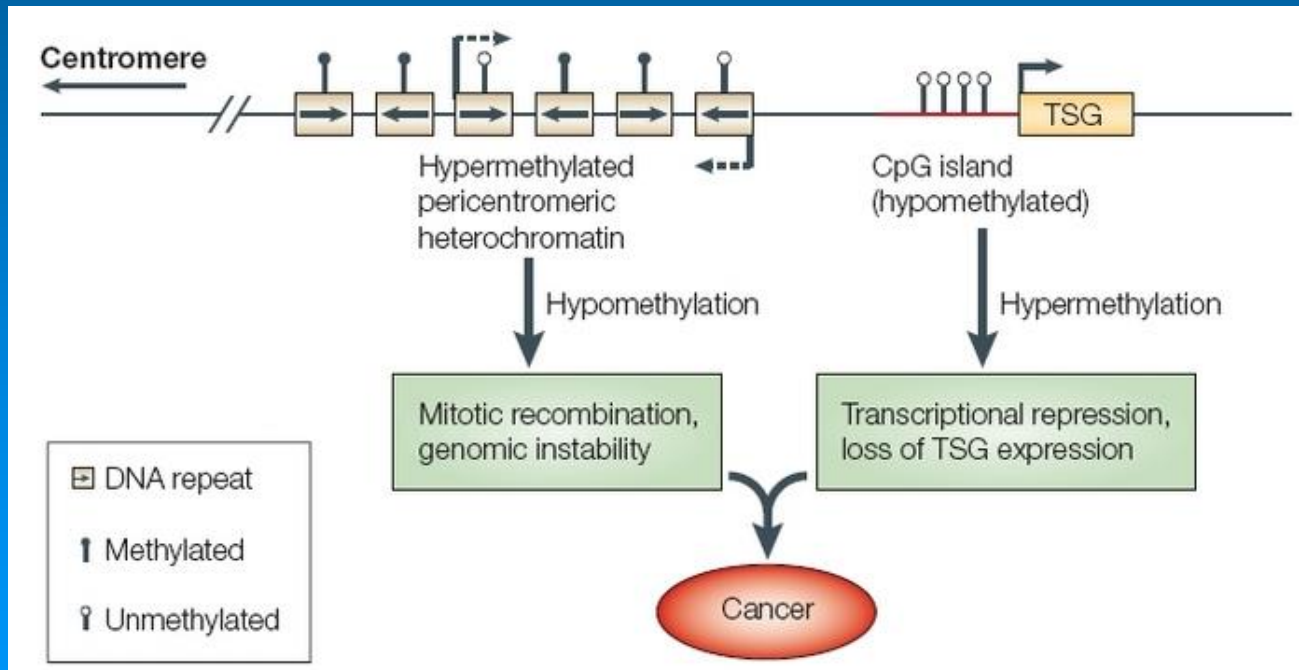
(4 munkaidőre discordans MZ ikerpár)

Green: low, red: high methylation pattern (450k BeadChip)

Daganatok - epigenetika

Globalis hypometiláció

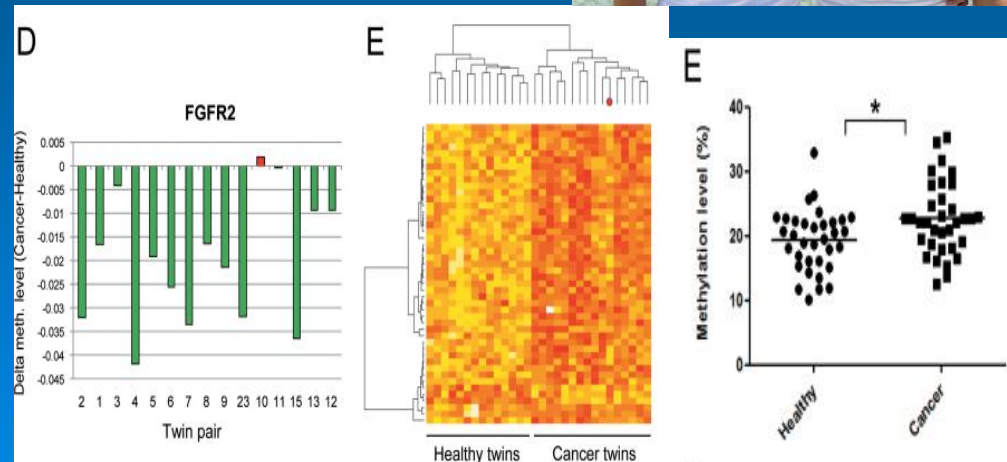
Promoter-specifikus CGI hypermetilációja
(tumor szuppresszor gének: BRCA1..)



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. (* $P < 0.05$).

Ikerregiszterek

- **International Network of Twin Registries (INTR)**
 - tudományos kollaborációs hálózat és közös adatharmonizáció
 - célja további ikerregiszterek megalakulása a világon
 - elérhetővé váljanak az ikerkutatások más kutatóknak is, akik nem ikerkutatással foglalkoztak eddig
 - tagjai a világ számos országában működő ikerregiszterek
 - közös weboldal (<http://www.worldwidetwins.net/>)
 - adatharmonizációs protokollok összeállítása
 - keresőmotor mellyel kutatói partnereket kereshetnek a lehetséges kutatók
 - kereshető biospecimenek és adatkészletek felállítása
 - ISTS konferenciákon szimpózium szervezése



Ikerregiszterek

- **International Network of Twin Registries (INTR)**
 - > 100 ikerregiszter/-vizsgálat
 - < 1 millió iker
 - 14 ikerregiszter adatai (2014 októberi audit):
 - > 600.000 biospecimen
 - 13 különböző szövet
 - > 70.000 DNS minta
 - 4 GWAS, 4 EWAS, 4 mikrobiom



WORLDWIDE TWIN S

International Network of Twin Registries

第4回
国際双生児レジストリネットワーク会議
The 4th International Network of
Twin Registries (INTR) Consortium Meeting



Ikerregiszterek

- Az utóbbi évtizedben az ikerregiszterek száma a világon gombamód nőtt
 - 2002: 16 ország
 - 2006: 20 ország
 - 2013: 28 ország
- A legrégebben működő ikermintával a Dán Ikerregiszter büszkélkedhet: több mint 60 éves, 86.000 ikerpárral és kiterjedt biobankkal rendelkeznek.

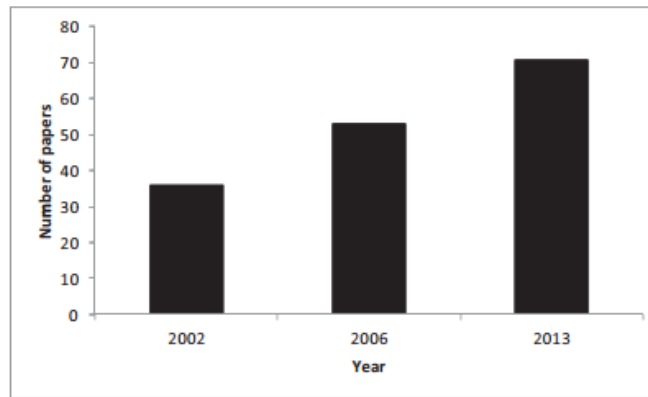


FIGURE 1

Number of papers in the three special issues on twin registers in the world published in *Twin Research* (2002) and *Twin Research and Human Genetics* (2006 and 2013).

Ikerregiszterek

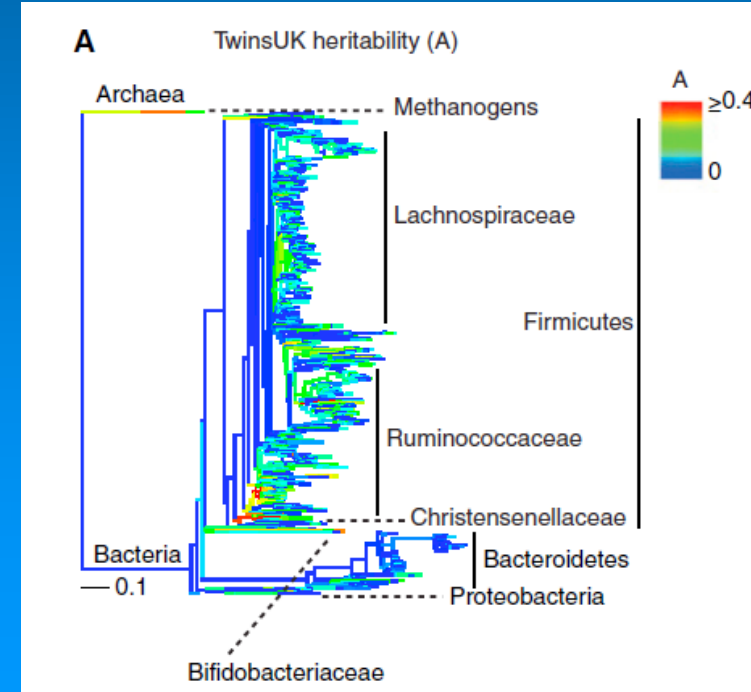
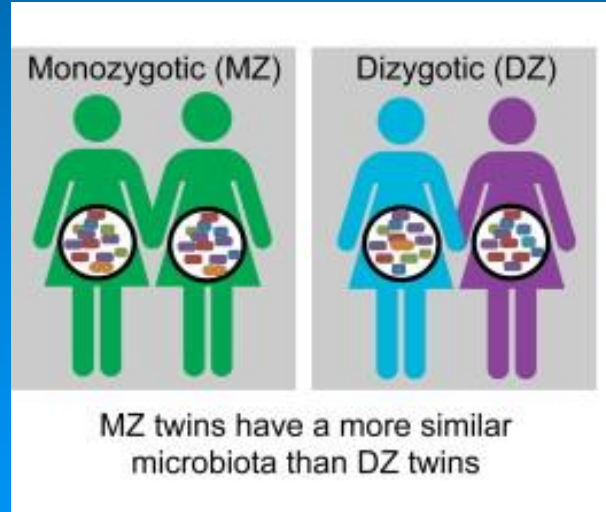
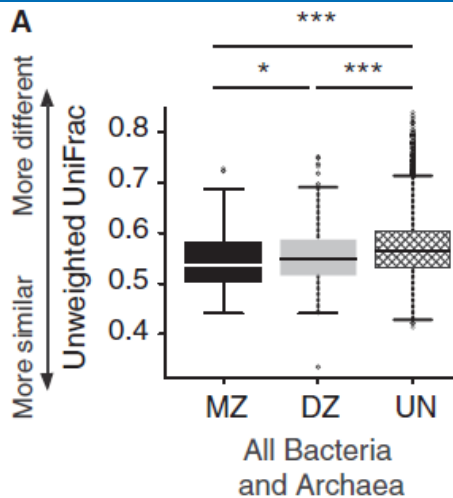
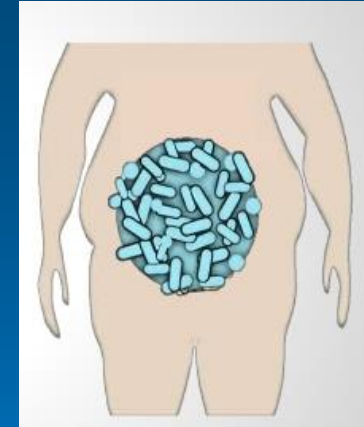
Twin registries of the world



- 28 countries
- 5 continents
- 71 papers
- >1.5 million twins

Mikrobiom

- Tápanyagokat és kalóriákat generál
- Tápanyagok felszívódását javítja
- Savasságot és így enzimek működését befolyásolja
- Létfontosságú tápanyagokat feldolgozza
- Szabályozza a bélhormonokat



Mikrobiom

Monozygotic (MZ)

Dizygotic (DZ)



MZ twins have a more similar microbiota than DZ twins



Plus *Christensenella minuta*

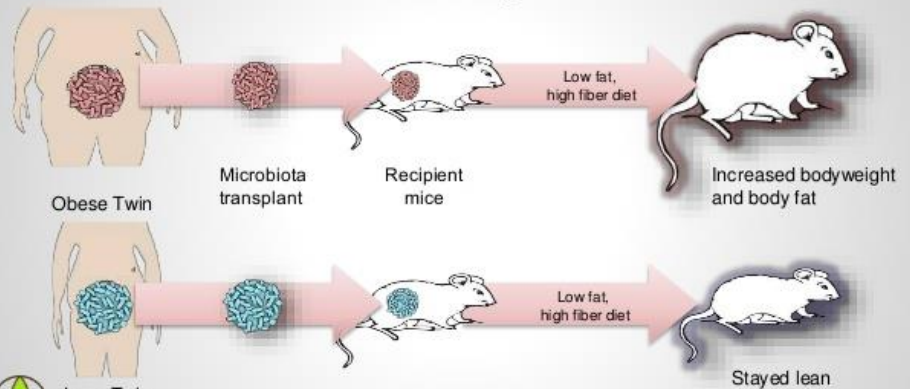


Lean individuals have higher levels of the highly heritable taxon Christensenellaceae



Germfree mice receiving *C. minuta* amended stool gain less weight

Can microbes make you fat?



Soulful Pathways

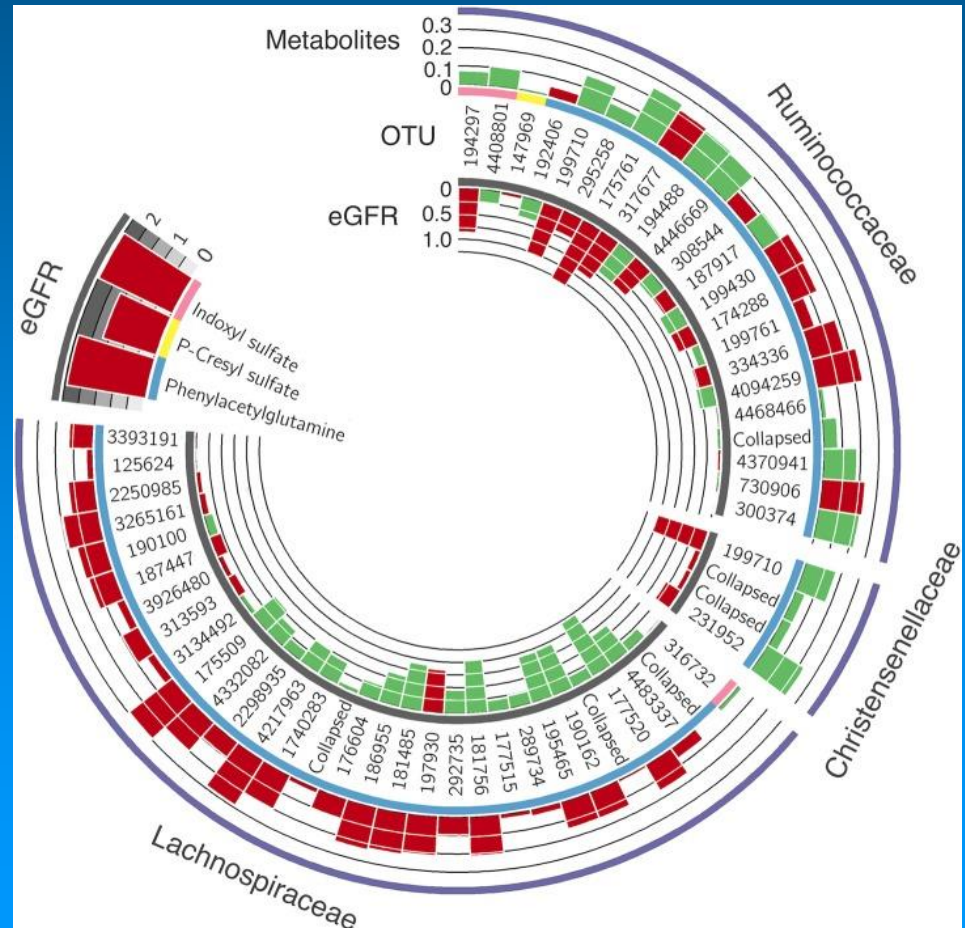
With Mika Davies CBP



Vesefunkció és bél mikrobiom

- indoxyl-szulfat, p-cresyl-szulfat és phenylacetylglutamin a vesefunkció csökkenés korai markerei, amit a bélflóra változása okoz.

Circus histogram depicts positive and negative associations between the operational taxonomic units (OTUs) (middle circle), the metabolites (external circle) and the glomerular filtration rate (eGFR) (internal circle). Green color shows positive association while red color shows negative. The heights of the histogram columns represent the beta coefficients in the regression model. Upper left histograms represent the beta coefficients for the association between the three plasma metabolites and the eGFR. All the microbial traits belong to the order of Clostridiales and are represented by the families: Christensenellaceae, Ruminococcaceae and Lachnospiraceae.



Radiológiai módszerek

- **Röntgen, CT, mammográfia:**
 - sugárterhelés
 - főleg szűrő jellegű vizsgálatok vagy esetbemutatók
 - Retrospektív elemzések
- **Ultrahang, MR:**
 - Elterjedtebb, nincs sugárterhelés
 - MR – főleg neuroradiológia

Radiológiai módszerek

Röntgen

- **Könyök diszlokáció**

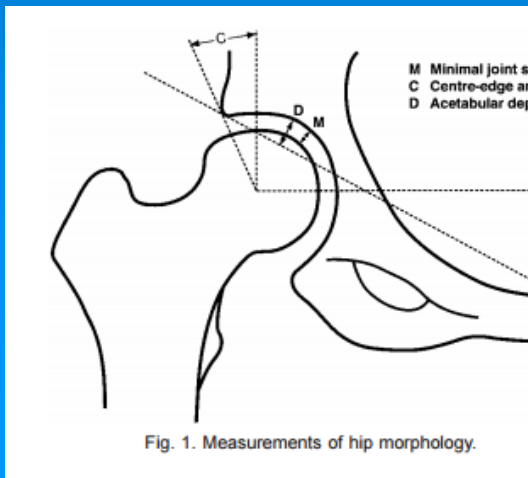
- skót esettanulmány: 14 éves ikerpár rekurrens jobb oldali könyök dyslocatioja
- 1. iker: első alkalom 11 évesen történt, azóta többször
- 2. iker: már 12 alkalommal volt, neki az első dyslocatio 10 éves korában volt.
- A visszatérő könyök diszlokációk igen ritkák, mivel nagyon stabil ízületről van szó. Hypermobilitási szindrómában szenvedőknek gyakori.



Radiológiai módszerek

Röntgen

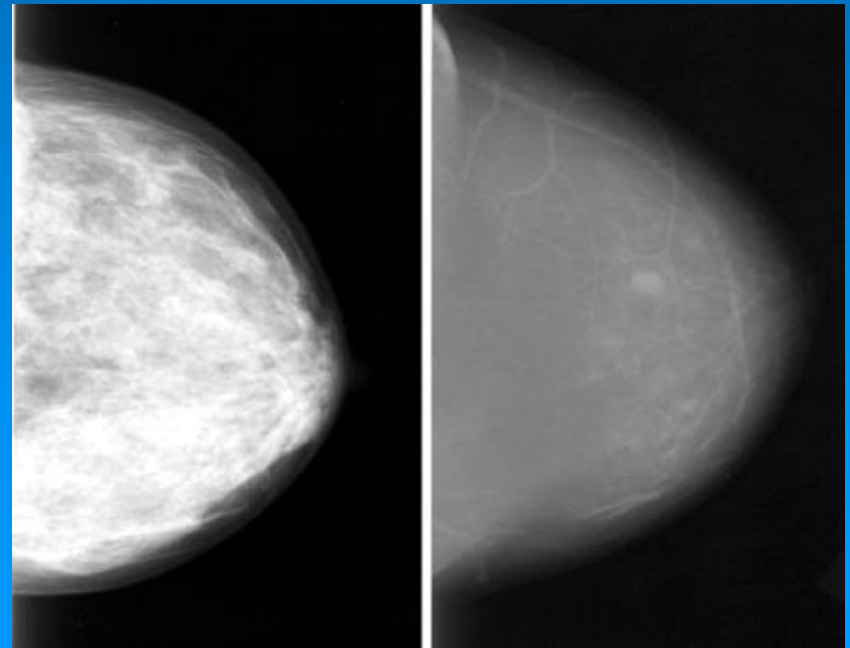
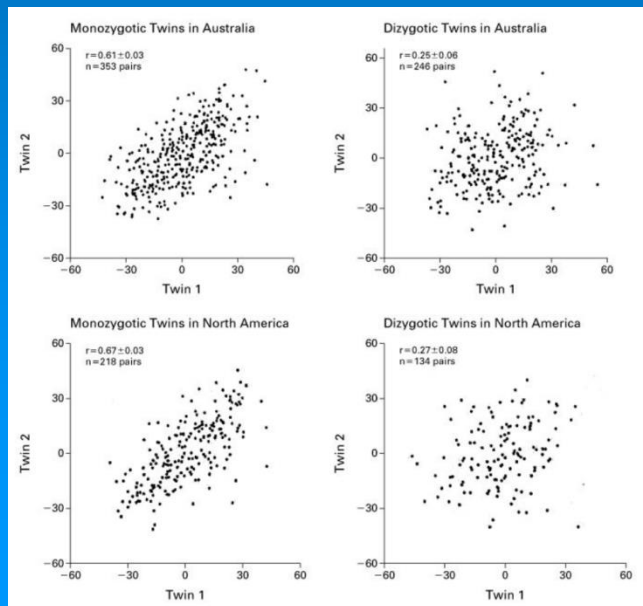
- Csípőízület morfológia és csípőízületi porc vastagság
 - angol ikerregiszter - 222 MZ és 240 DZ ikerpár
 - az acetabulum dysplasia a csípőízület osteoarthritis, mely nőkben gyakori
 - a csípőízületi rés beszűkülése röntgen felvételen a porc elvékonyodásának indirekt jele
 - AP csípőfelvételeket készítettek 15 fokos befelé rotációban
 - A csípőízületi rés beszűkülésének örökletessége 64%-os volt.



Radiológiai módszerek

Mammográfia

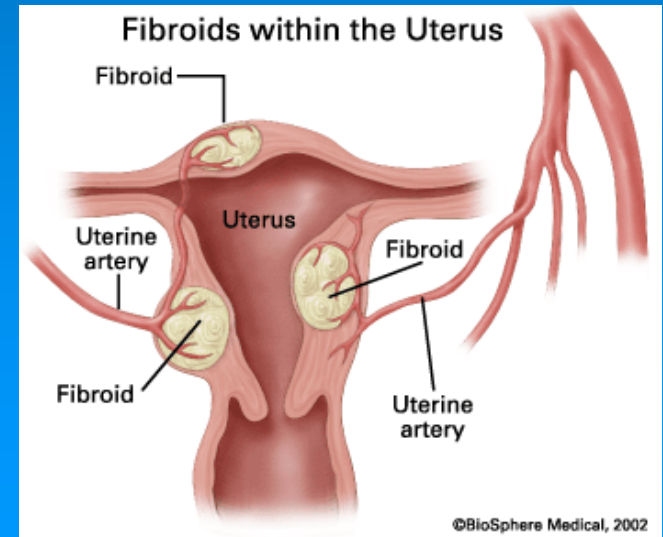
- Mammográfia denzitás örökletessége: az emlőrák rizikófaktora?
 - denz emlőállomány esetén az emlőrák 1.8-6 szor magasabb, mint akiknek kevésbé vagy egyáltalán nem denz az emlőjük
 - ausztrál ikervizsgálat: 353 MZ és 246 DZ ikerpár
 - denzitás örökletessége 63%



Radiológiai módszerek

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%

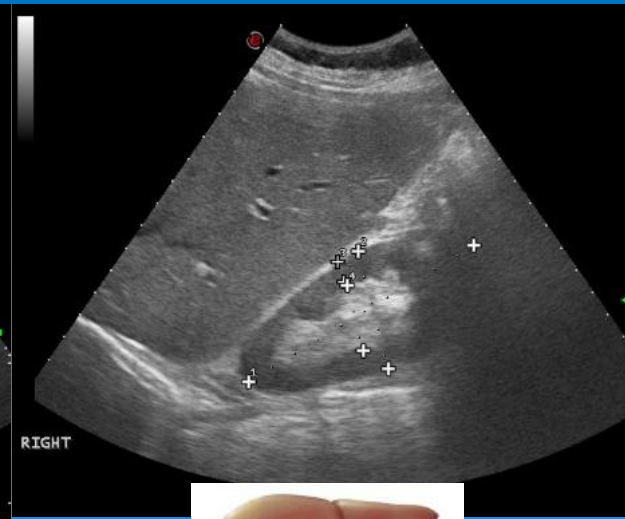
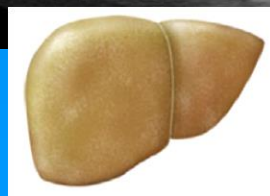
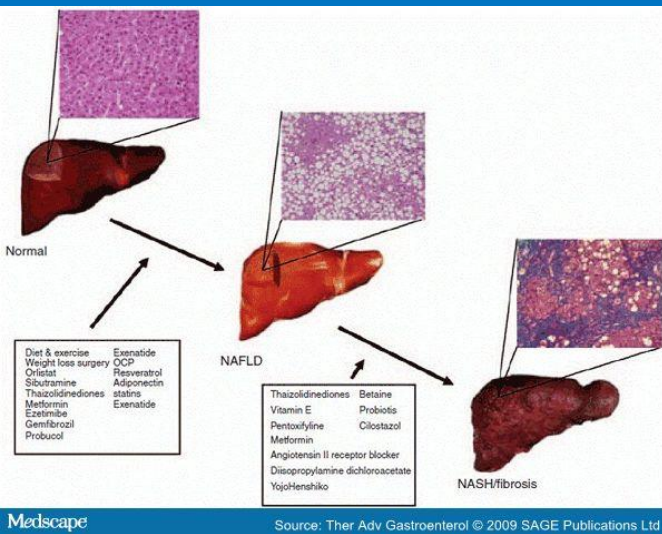


Radiológiai módszerek

Ultrahang

- **Nem alkoholos zsírmáj**

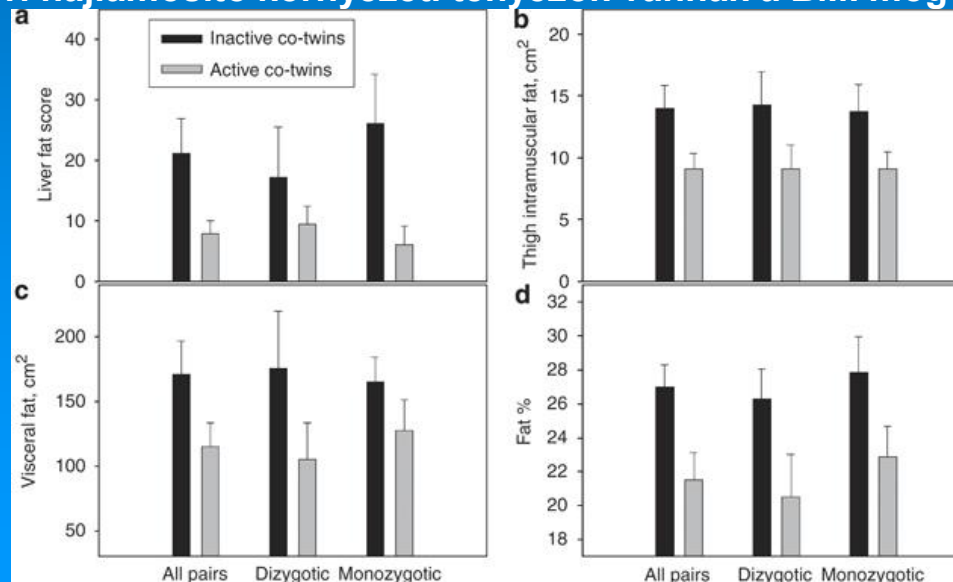
- májjal kapcsolatos morbiditás és mortalitás vezetője lehet a jövőben
- a máj diffúz lipoid infiltrációja, 25% előfordulás
- Magyar ikervizsgálat: 104 ikerpár – örökletesség 0%
- Példa: 40 éves női MZ ikerpár



Radiológiai módszerek

MR

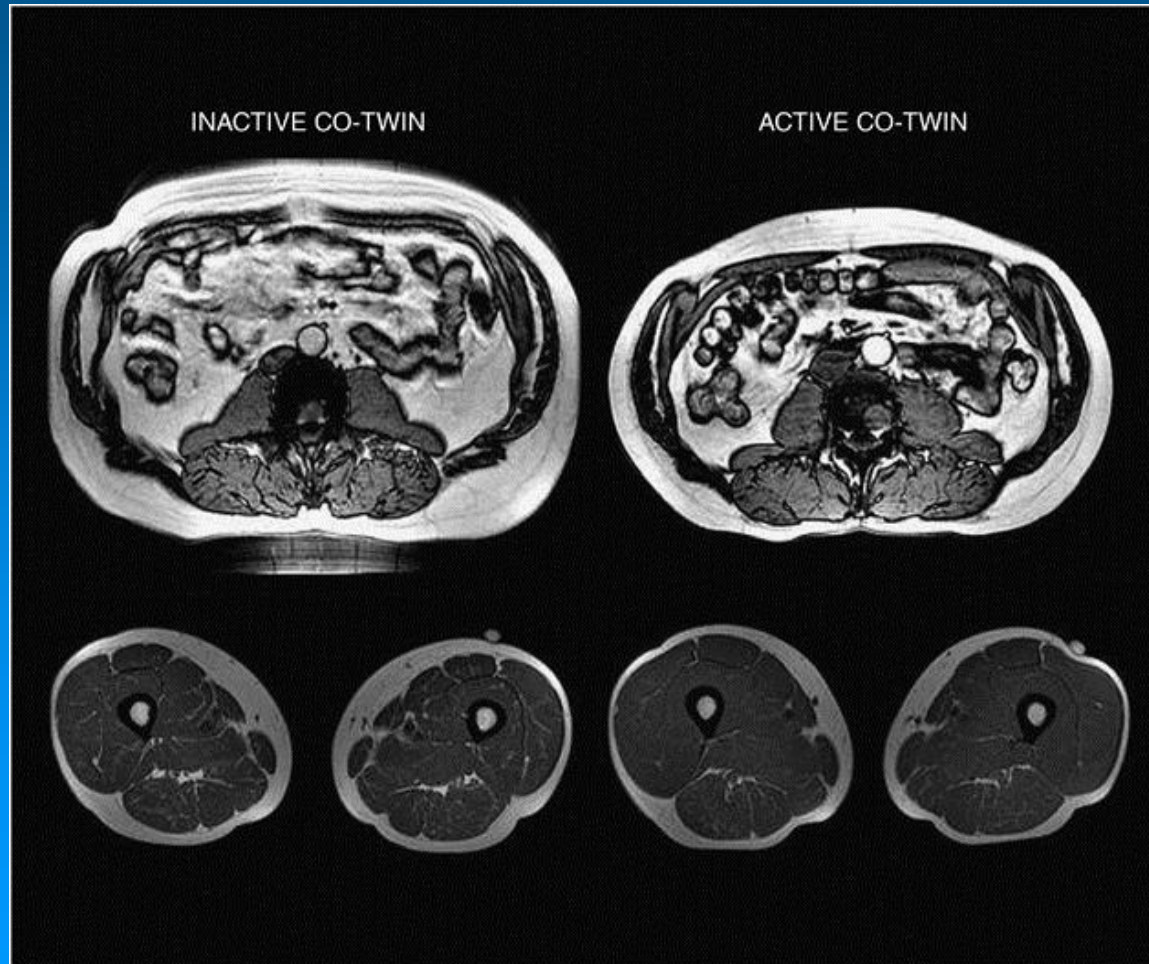
- **Fizikai aktivitás és magas rizikójú zsírszövet**
 - 16 MZ és DZ finn ikerpár - hosszútávon diszkordánsak voltak a fizikai aktivitásra (32 éves követés)
 - MR vizsgálat (1.5T, T1) a visceralis, máj és intramuscularis zsírszövetet nézték L4-5 magasságban
 - A fizikailag inaktív ikernek 50%-kal nagyobb visceralis zsírszövege, májzsírosság 170%-kal, az intramuscularis zsírszövet mennyisége 54%-kal magasabb volt az aktív testvérehez képest
 - A rendszeres fizikai aktivitás fontos tényezőnek a magas rizikójú zsírszövetek lerakódásának megelőzésére hosszú távon, még akkor is, ha a genetikai meghatározottság és a gyermekkori hajlamosító környezeti tényezők vannak a BMI mögött



Radiológiai módszerek

MR

**Magas-rizikójú zsírszöveti
akkumuláció példája egy
fizikailag inaktív MZ férfi
ikerpáron. Mindketten azonos
foglalkozásúak. Az aktívabb
iker (jobb oldal) rendszeresen
futott, míg a bal oldali inaktív
testvére ülő pozícióban
töltötte legtöbb idejét. Az
inaktív testvérnek 74%-kal
több volt a visceralis
zsírszöve, 150%-kal
magasabb volt az
intramuscularis zsírszövet és
63%-kal magasabb volt a
zsírszöveti indexe.**

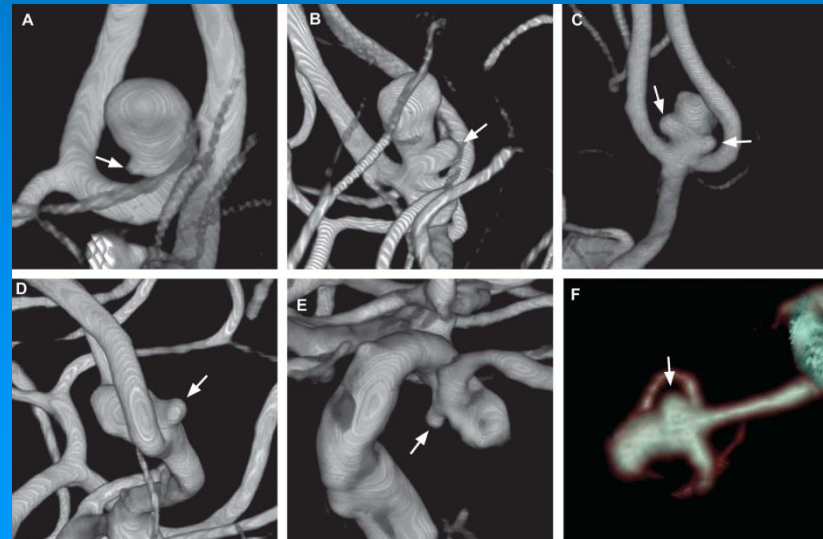
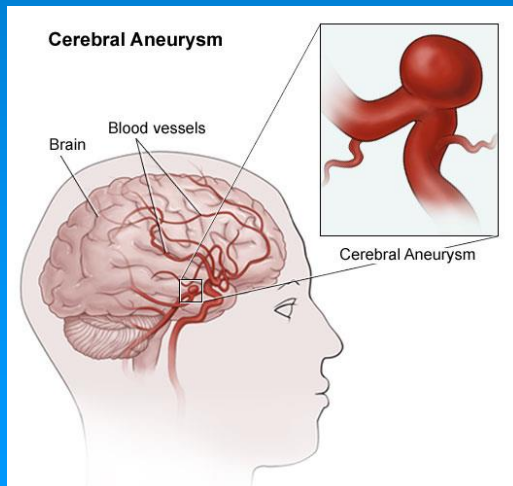


Radiológiai módszerek

MR - CT

• Intracranialis aneurysma

- 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



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

- **Mikrobiom**

- Hatás más betegségek kialakulására?

- **Radiológiai módszerek**

- Képkalkotással ábrázolható fenotípusok – sugárterhelés elkerülése
- Döntően ultrahang és MR – prospektív vizsgálat

Köszönöm a figyelmet!

