

# Az ikerkutatások jelene és jövője

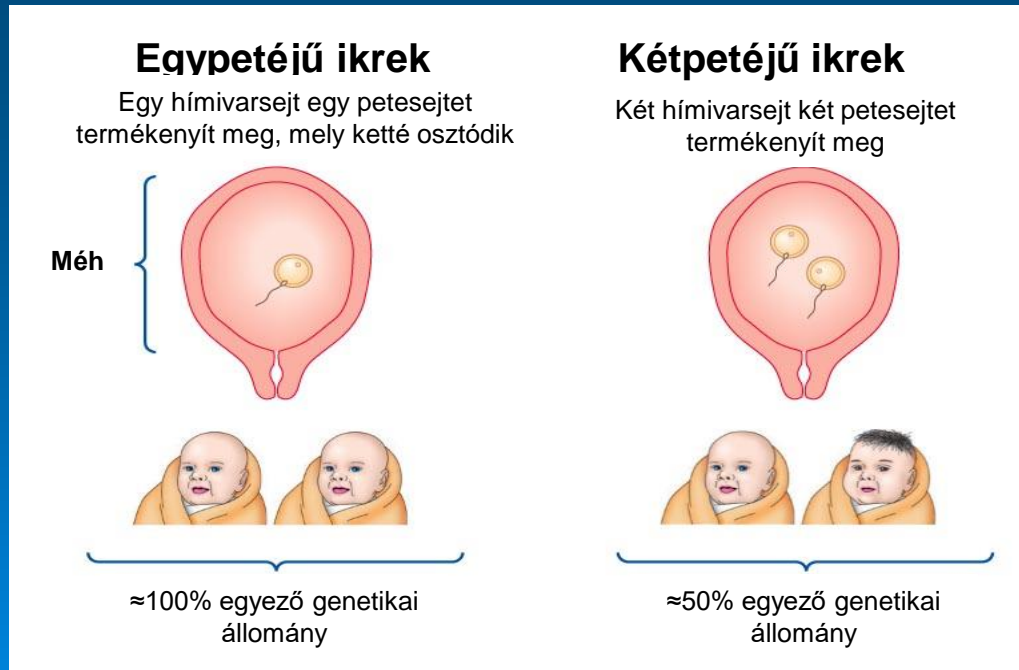


Dr. Tárnoki Ádám Domonkos PhD  
Dr. Tárnoki Dávid László PhD  
Semmelweis Egyetem, Budapest  
Radiológiai Klinika  
Magyar Ikerregiszter



MTA Orvosi Tudományok Osztálya  
2017.05.24.

# Ikervizsgálati modellek



- **Klasszikus ikervizsgálat (ACE/ADE modell):**
  - A: additív genetika (**A**dditive genetics) , D: domináns genetika (**D**ominant genetics) (%)
  - C: Közös (**C**ommon) környezet (%)
  - E: Egyéni (uniqu**E**) környezet (%)
- **Cholesky genetikai dekompozíciós modell** (két genotípus között)
- **Gén-környezet (GxE) interakció**
- **Longitudinális ikervizsgálatok**
- **Diszkordáns ikervizsgálatok (epigenetika)**

# Magyar ikerregiszter felépítése



Önkéntes ikerregiszter

*funkciói*

kutatás

*Ikervizsgálatok:*  
Légzőrendszeri,  
szociológiai,  
pszichológiai,  
kardiovaszkuláris,  
obezitológiai  
vizsgálatok

rendezvények

Ikertalálkozók,  
Kutatók éjszakája,  
gimnáziumi  
ismeretterjesztő  
előadások

oktatás

TDK hallgatók  
PhD kurzus  
könyv-,  
könyvfejezetek

*jövőbeli tervek*

Populáció alapú ikerregiszter  
120.000 iker értesítése (2017)

- 1000 ikerpár
- 50% MZ, 50% DZ
- 14 hármásiker
- 2 négyesiker
- Átlagéletkor  $34 \pm 22$  év

*Nemzetközi és hazai együttműködések:*  
olasz, finn, dél-kórei, ausztrál  
ikerregiszter,  
hazai egyetemek

# Magyar ikerregiszter kapcsolatai



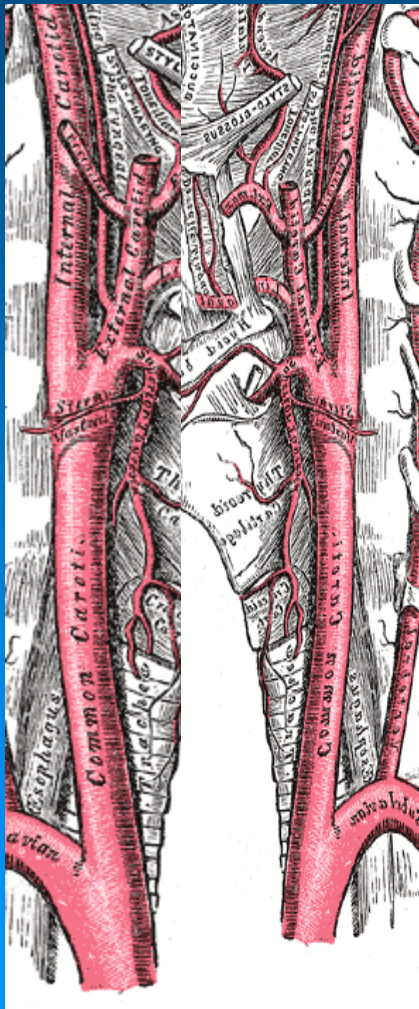
## A világ ikerregiszterei (2013)

- 5 kontinens
- 28 ország
- >1,5 millió iker

# Hazai ikervizsgálataink legfontosabb eredményei

# Carotis plakkok

Életkor, nem, ország, BMI és dohányzás korrigált iker korrelációk és a legjobban illeszkedő univariáns ACE modellek eredményei  
275 ikerpár (192 MZ, 83 DZ)

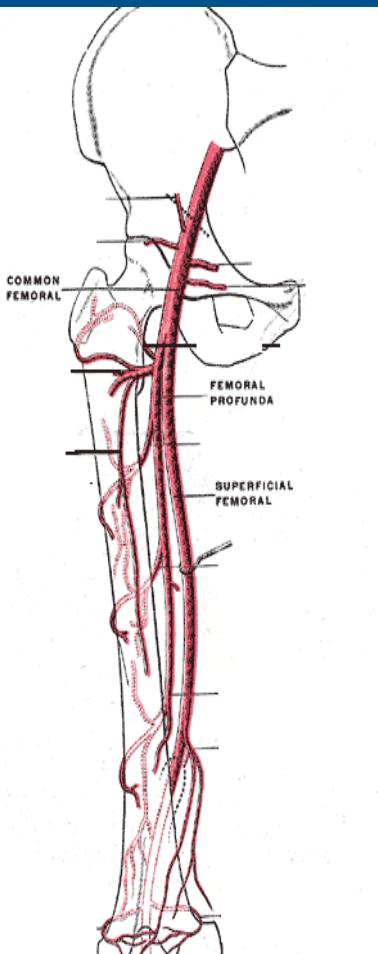


	Iker korrelációk		Variancia komponensek		
	rMZ	rDZ	A	C	E
<b>Carotis plakk jelenléte</b>	0.787 (0.561, 0.936)	0.147 (-1.000, 1.000)	77.4 (51.6, 90.4)	0.0 (0.0, 0.0)	22.6 (9.5, 47.5)
<b>Plakk echogenitás</b>	0.717 (0.506, 0.847)	0.111 (-0.685, 0.764)	69.9 (16.1, 86.4)	0.0 (0.0, 3.2)	30.1 (15.6, 49.8)
<b>Plakk méret</b>	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)
<b>Plakk oldaliság</b>	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)
<b>Plakkok száma</b>	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)
<b>Carotis bulbusban lévő plakk jelenléte</b>	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)
<b>Carotis interna kezdetén lévő plakk jelenléte</b>	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)



# Femoralis plakkok (a. fem. communis)

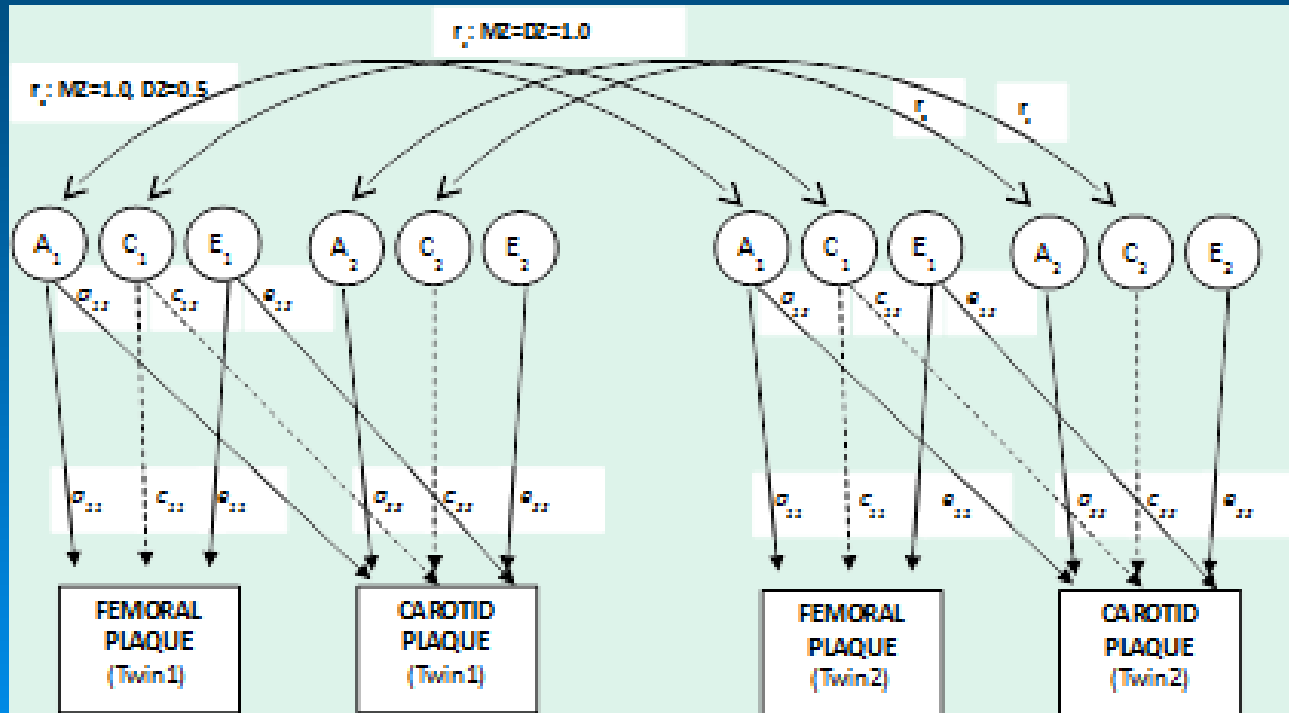
Életkor, nem, ország korrigált iker korrelációk és a legjobban illeszkedő univariáns ACE modellek eredményei  
194 ikerpár (121 MZ, 73 DZ)



	Iker korrelációk		Variancia komponensek		
	rMZ	rDZ	A	C	E
<b>Femoralis plakk jelenléte (CFA)</b>	0.65 (0.42, 0.82)	0.40 (0.08, 0.66)	67 (46, 82)	0 (0, 0)	33 (18, 54)
<b>Plakk echogenitás</b>	0.67 (0.43, 0.83)	0.21 (-0.12, 0.51)	64 (42, 81)	0 (0, 0)	36 (19, 58)
<b>Plakk oldalisága</b>	0.71 (0.63, 0.78)	0.44 (0.31, 0.56)	72 (61, 85)	0 (0, 0)	28 (15, 39)
<b>Plakkok száma</b>	0.71 (0.64, 0.77)	0.42 (0.31, 0.54)	72 (60, 86)	0 (0, 0)	28 (14, 40)

# Femoralis vs. carotis plakkok

## Cholesky dekompozíciós modell



Standardized genetic and environmental covariance components and best model fitting results

		A	C	E
Femoral and carotid plaques	Full Model	0.38 (-0.22, 0.90)	0.36 (-0.06, 0.88)	0.26 (0.07, 0.46)
	<b>AE model</b>	<b>0.77 (0.58, 0.96)</b>	-	<b>0.23 (0.04, 0.42)</b>

Circles represent latent variables (A, C, E); Squares represent observed traits (occurrence of femoral or carotid plaques).

Additive genetic (A), shared (C) and unique environmental (E) components.  $r_1$ : Correlation between A, twin 1 - twin 2;  $r_2$ : Correlation between C, twin 1 - twin 2.  $r_0$  was assumed to be 1 for monozygotic twins and 0.5 for dizygotic twins (curved connectors);  $r_c$  was fixed to 1 for both MZ and DZ twins (Equal Environments Assumption). No correlation was assumed between unique environmental factors ( $r_e=0$ ).

$a_{11}$ ,  $c_{11}$ ,  $e_{11}$ : genetic, shared and unique environmental path for femoral plaque;  $a_{21}$ ,  $c_{21}$ ,  $e_{21}$ : genetic, shared and unique environmental path for carotid plaque.

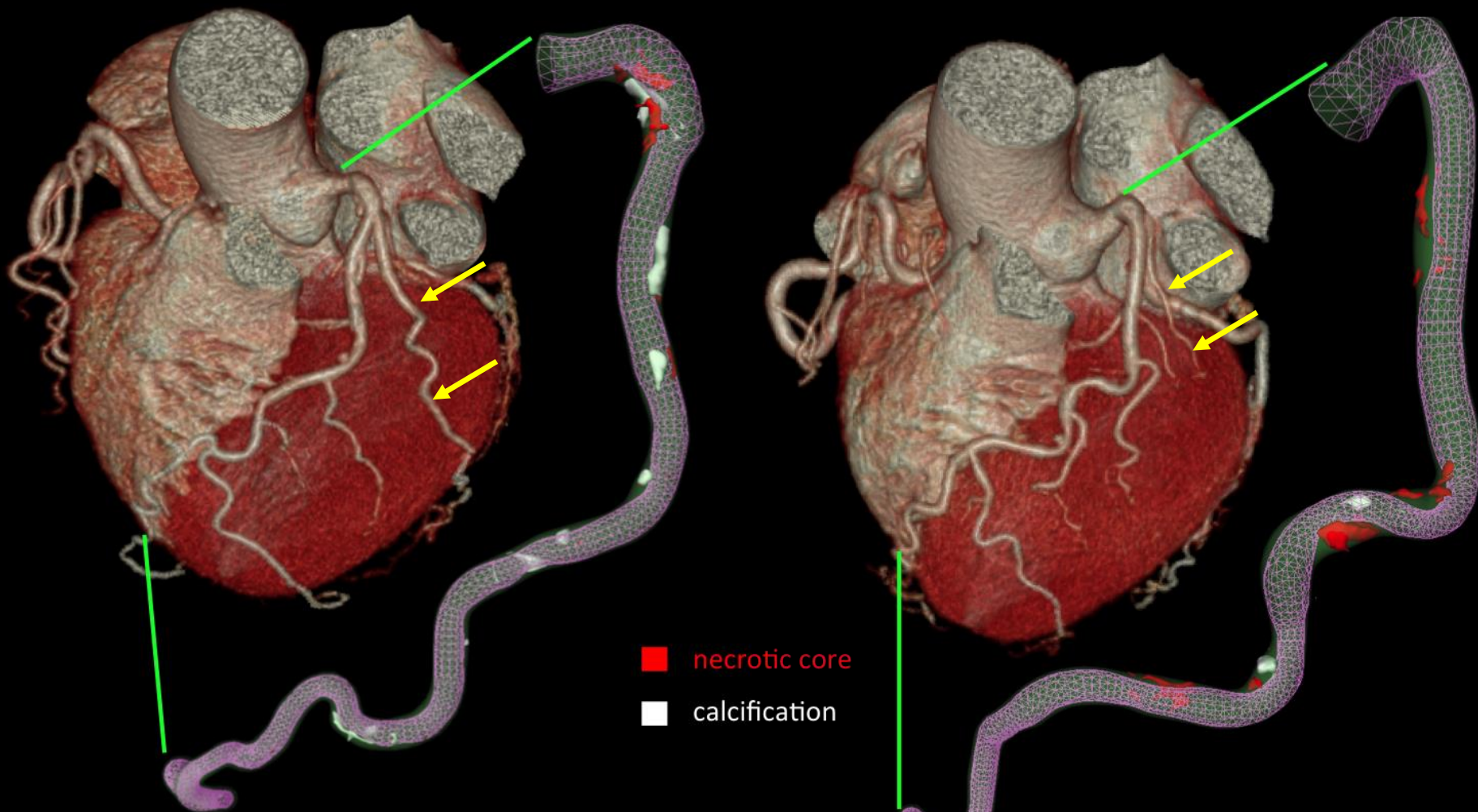
$a_{12}$ ,  $c_{12}$ ,  $e_{12}$ : paths responsible for genetic, shared and unique environmental covariance between femoral and carotid plaques.

Dotted lines indicate parameters dropped in reduced model.



# Coronaria atherosclerosis

Tényleg 100%-ban egyezik az egypetűjű ikrek szíve?



Meszes plakk: **genetika** >>> környezet  
Nem meszes plakk: **életmód, terápia** > genetika

# Vérnyomás komponensek és artériás stiffness

korra, nemre és országra korrigált értékek (95% CI)

391 ikerpár (232 MZ, 159 DZ)

	<b>A</b>	<b>C</b>	<b>E</b>	Modell illeszk. (p)
<b>Perifériás SBP, Hgmm</b>	50.9 (30.2-63.9)	0.0 (0.0-47.8)	49.1 (37.1-60.3)	0.9775
<b>Perifériás DBP, Hgmm</b>	63.9 (46.5-74.4)	0.0 (0.0-46.4)	36.1 (27.0-44.7)	0.8061
<b>Centrális SBP, Hgmm</b>	60.0 (44.8-69.6)	0.0 (0.0-0.0)	40.0 (30.5-50.1)	0.5928
<b>Perifériás PP, Hgmm</b>	30.0 (0.0-53.4)	13.8 (0.0-45.7)	56.2 (43.3-68.7)	0.5318
<b>Centrális PP, Hgmm</b>	46.7 (12.4-61.4)	1.2 (0.0-46.2)	52.1 (39.9-66.0)	0.6062
<b>Perifériás Alx, %</b>	46.8 (1.1-73.8)	20.5 (0.0-62.2)	32.7 (23.9-42.2)	0.3986
<b>Centrális Alx, %</b>	48.7 (1.7-74.0)	19.2 (0.00-63.8)	32.1 (23.5-41.1)	0.3255
<b>Aortikus PWV, m/s</b>	50.1 (26.0-66.8)	0.0 (0.0-0.0)	49.9 (33.3-71.8)	0.0020

SBP: systolés vérnyomás

DBP: diasztolés vérnyomás

PP: pulzusnyomás

Alx: Augmentációs index

PWV: pulzushullám terjedési sebesség

# Vérnyomás komponensek és artériás stiffness

korra, nemre és országra korrigált értékek (95% CI)

391 ikerpár (232 MZ, 159 DZ)

	Brachiális PP	Centrális PP	Brachiális SBP	Centrális SBP
<b>Brachiális Alx</b>	A: 0.715 C: 0.021 E: 0.264	A: 0.384 C: 0.252 E: 0.364 <sup>†</sup>	A: 0.419 C: 0.420 E: 0.161	A: 0.460 C: 0.259 E: 0.281 <sup>†</sup>
<b>Centrális Alx</b>	A: 0.536 C: 0.218 E: 0.246	A: 0.403 C: 0.231 E: 0.367 <sup>†</sup>	A: 0.501 C: 0.330 E: 0.169	A: 0.486 C: 0.232 E: 0.282 <sup>†</sup>
<b>Aortikus PWV</b>	A: 1.680 C: -0.430 E: -0.250	A: 1.002 <sup>†</sup> C: -0.035 E: 0.033	A: 0.841 <sup>†</sup> C: 0.000 E: 0.159	A: 0.833 <sup>†</sup> C: 0.000 E: 0.167

† p<0.05

SBP: systolés vérnyomás

DBP: diasztolés vérnyomás

PP: pulzusnyomás

Alx: Augmentációs index

PWV: pulzushullám terjedési sebesség

Tarnoki et al. J Hypertens 2012

Additív genetikai komponensek (A): a kovariancia 83-100%-áért felelősek a centrális PP, brachialis SBP, centralis SBP és aorta PWV között

## Editorial Comment

# Heritability of arterial stiffness and central blood pressure: the Holy Grail for detecting patients at high cardiovascular risk?

Stéphane Laurent<sup>a</sup> and Gianfranco Parati<sup>b,c</sup>

- ✓ az artériás stiffness és centrális vérnyomás **mérések** további terjedésének szükségességéhez
- ✓ kóros érrugalmasságú személyek **szűrése** (örökletesség miatt)
- ✓ Az eredményeink további **genetikai vizsgálatokat** indíthatnak az artériafal rugalmatlanodásában szerepet játszó strukturális komponensek irányában

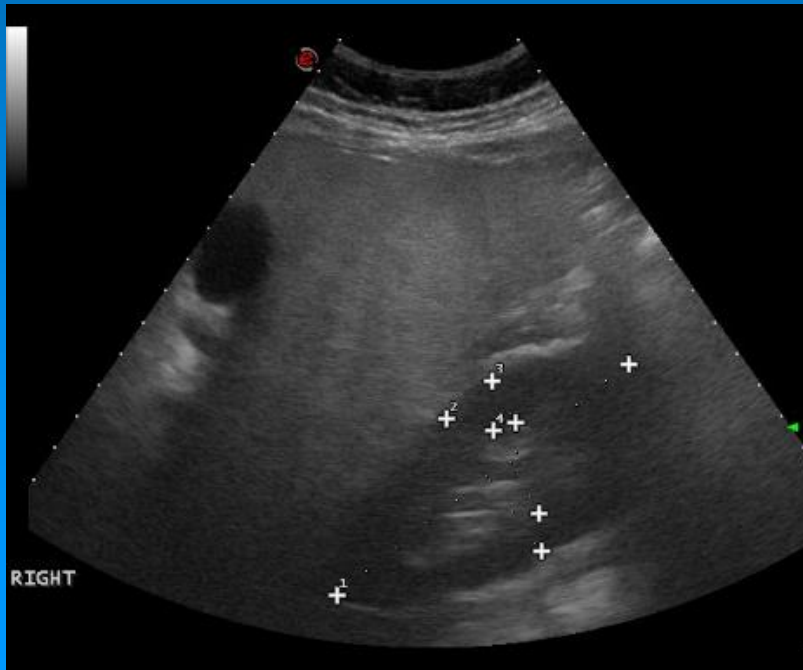
# Nem alkoholos zsírmáj

korra, nemre és országra korrigált értékek (95% CI)

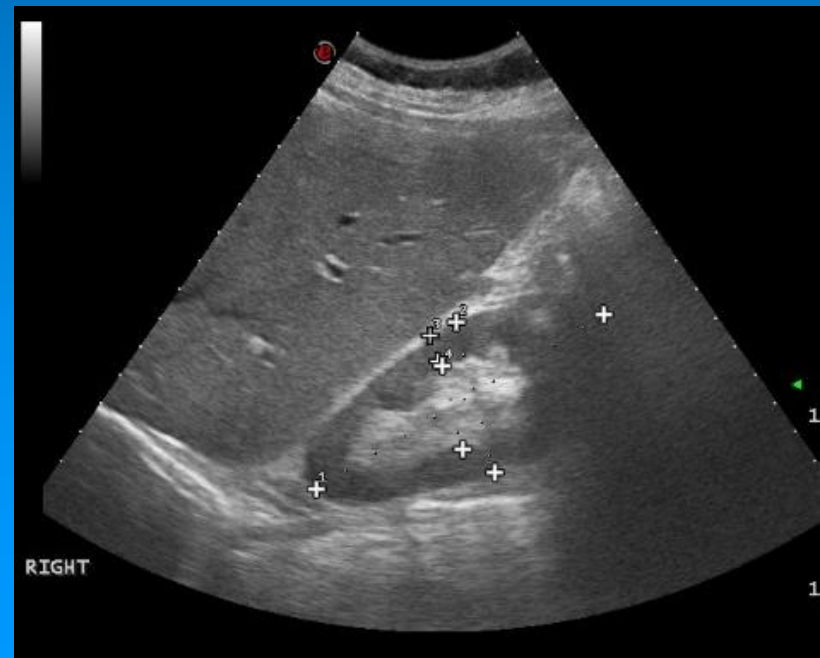
104 magyar ikerpár (63 MZ, 41 DZ), 43 ± 17 év

- **Additív genetikai hatások: 0%**
- **C: 74.2%, E: 25.8%**
- Példa: 40 éves MZ ikerpár

A



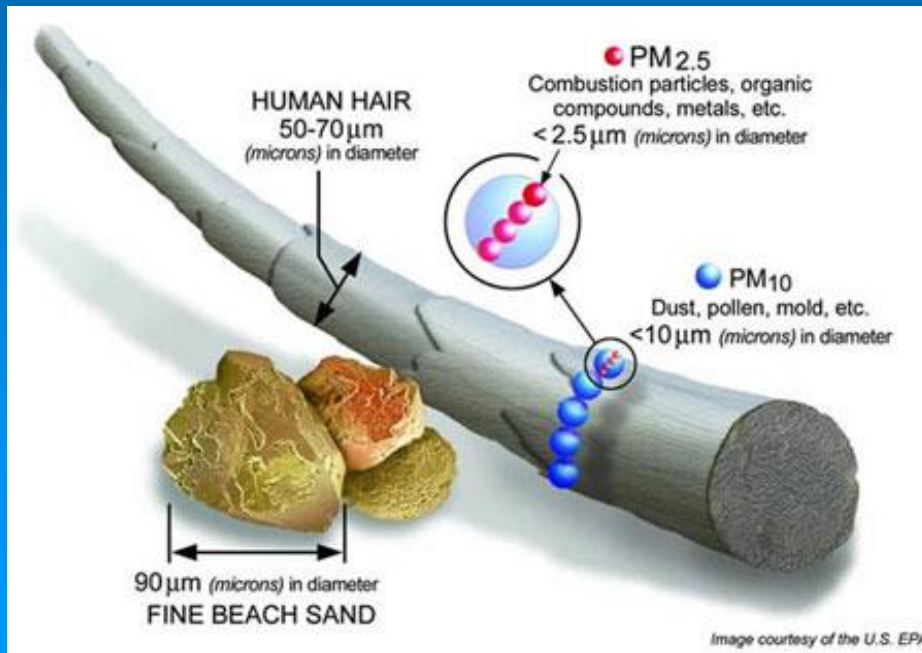
B





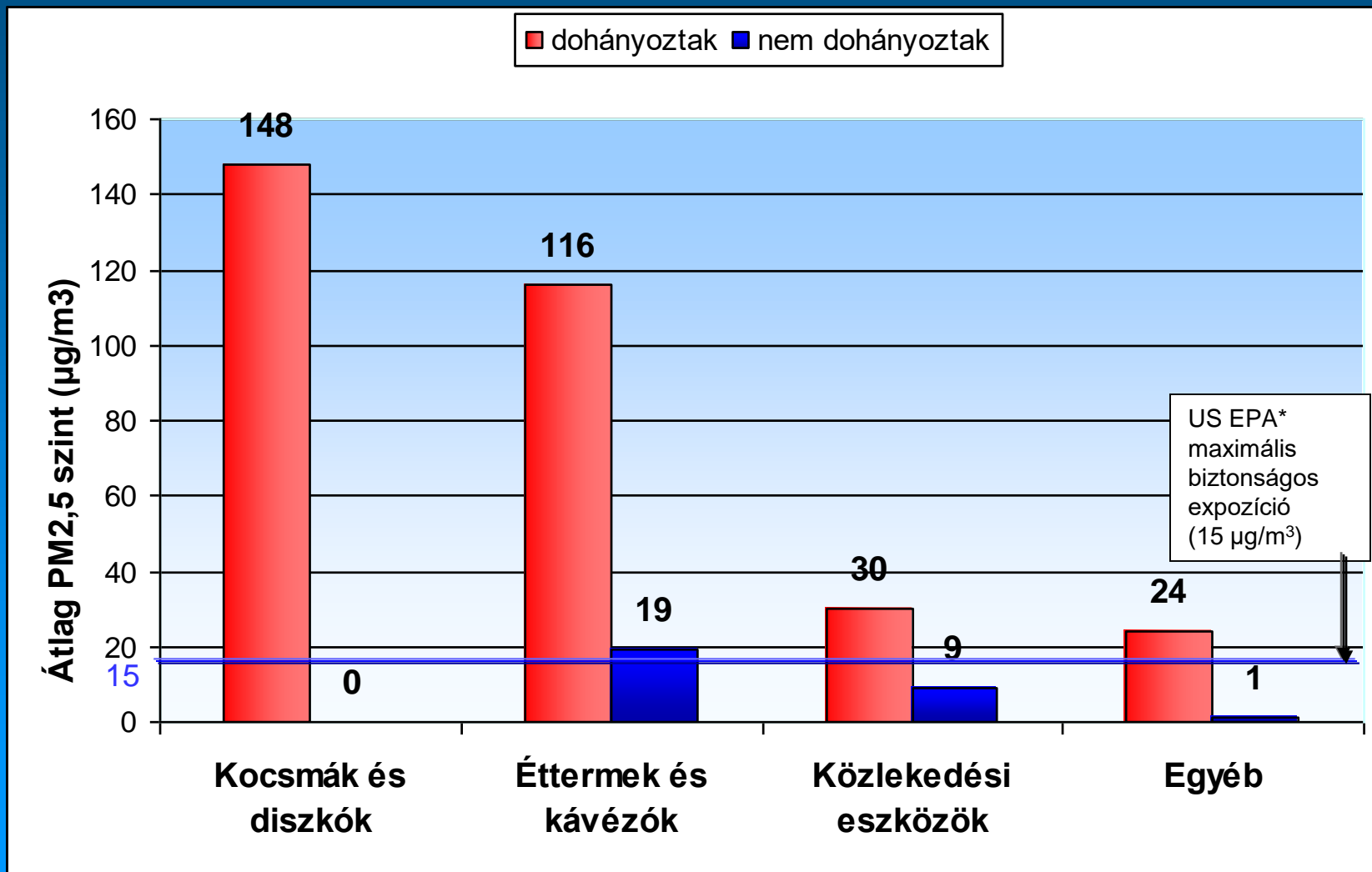
# Passzív dohányzással kapcsolatos vizsgálatok

- Cigaretta, szivar és pipák → 2.5 mikronnál kisebb átmérőjű részecskék (PM2.5)
- PM2.5: Több mint 4,000 kémiai anyag markere
- PM2.5 koncentrációja a hazai beltéri közhelyeken?





# Átlagos PM2.5 szint ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) a magyarországi beltéri közhelyeken (2009)



# Légzésfunkció és artériás stiffness

Fenotipikus korrelációk a hemodinamikai paraméterek és légzésfunkció között  
dohányzás korrekcióval és nélkül  
95% CI

		Brachiális Alx, %	Centrális Alx, %	Aortikus PWV, m/s
Nem dohányzás korigált	FVC, % prediktív	0.038 (-0.079, 0.156)	0.037 (-0.081, 0.155)	-0.030 (-0.145, 0.085)
	FEV <sub>1</sub> , % prediktív	0.011 (-0.107, 0.129)	0.009 (-0.109, 0.128)	-0.055 (-0.172, 0.061)
	FVC	<b>-0.147*</b> (-0.267, -0.027)	<b>-0.150*</b> (-0.271, -0.030)	0.000 (-0.120, 0.119)
	FEV <sub>1</sub>	<b>-0.162*</b> (-0.281, -0.043)	<b>-0.166*</b> (-0.285, -0.046)	-0.007 (-0.128, 0.115)
Dohányzás korigált	FVC, % prediktív	0.063 (-0.055, 0.181)	0.062 (-0.056, 0.180)	-0.017 (-0.134, 0.099)
	FEV <sub>1</sub> , % prediktív	0.040 (-0.078, 0.159)	0.039 (-0.080, 0.157)	-0.041 (-0.160, 0.077)
	FVC	-0.121 (-0.243, 0.001)	-0.123 (-0.246, -0.001)	0.012 (-0.108, 0.133)
	FEV <sub>1</sub>	<b>-0.133*</b> (-0.254, -0.012)	<b>-0.126*</b> (-0.246, -0.006)	0.009 (-0.114, 0.131)

FVC: forszírozott vitálkapacitás; FEV<sub>1</sub>: forszírozott kilégzési volumen 1 s alatt; Alx: augmentációs index; PWV: pulzushullám terjedési sebesség. \* p<0.05

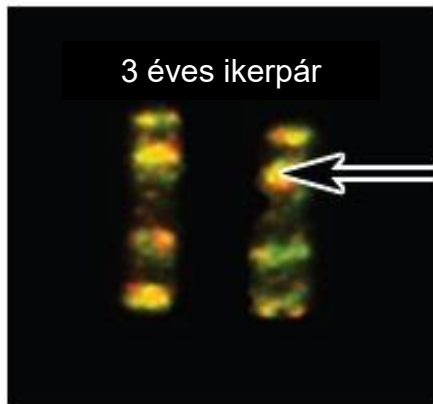
bivariáns Cholesky dekompozíciós modell: nincs genetikai kovariancia



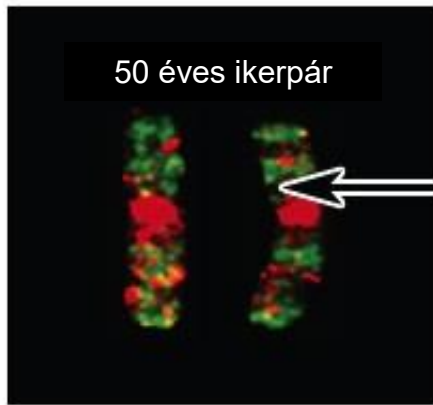
# Jövőbeli tervezett ikervizsgálataink

# Időbeli epigenetikai változások

## 3. kromoszóma



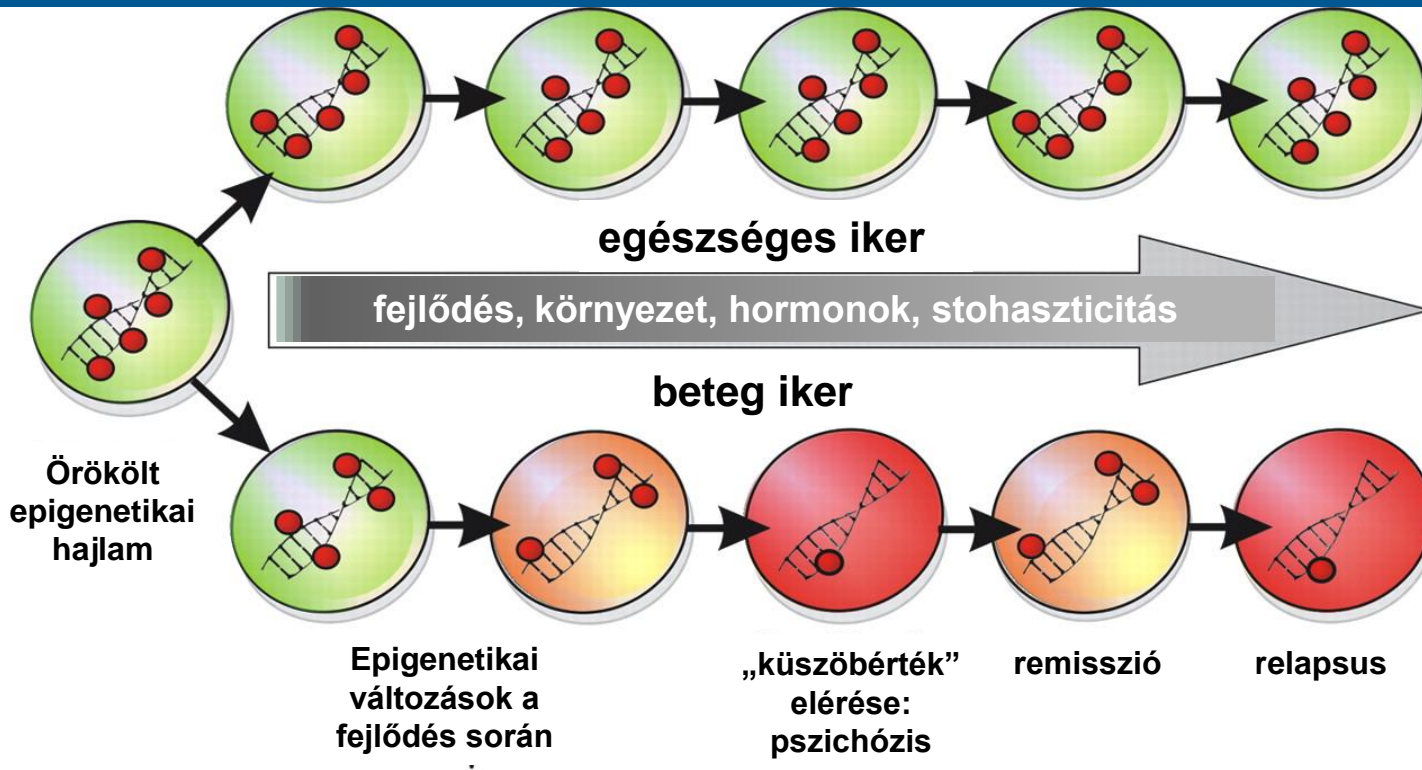
Sárga szín:  
különböző  
epigenetikai  
módosulások  
**azonos** helyen



Piros és zöld szín:  
különböző  
epigenetikai  
módosulások  
**különböző** helyen

- DNS metiláció- és hiszton acetilációbeli különbségek 3 és 50 éves ikerpárok esetében
- Azon ikrek akik egymással kevés időt töltenek + más betegségeik voltak → nagyobb epigenetikai profilbeli különbségek

# Epigenetikai modell az egypetéjű ikrek diszkordanciájára skizofrénia



metilált citozinok





# Telomérák és telomeráz



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009



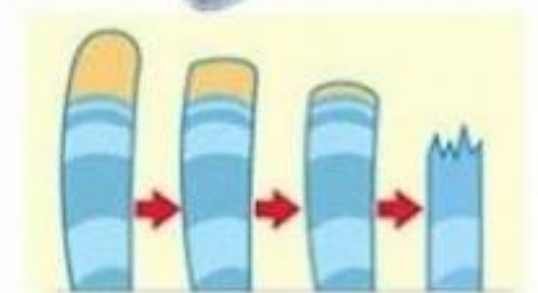
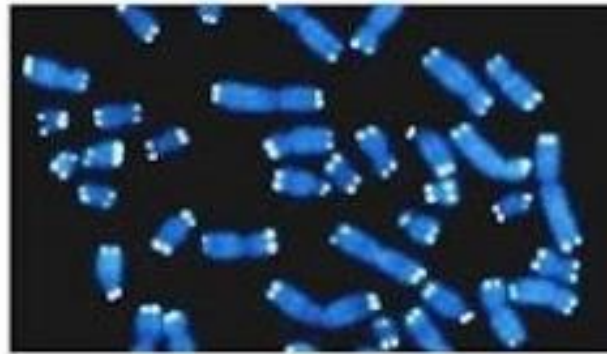
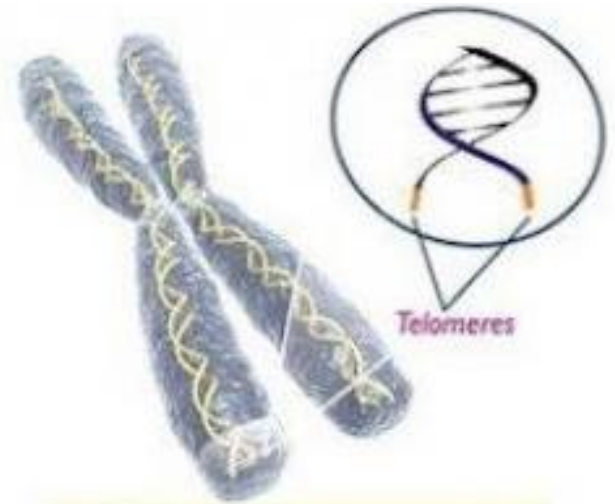
Elizabeth H. Blackburn



Carol W. Greider



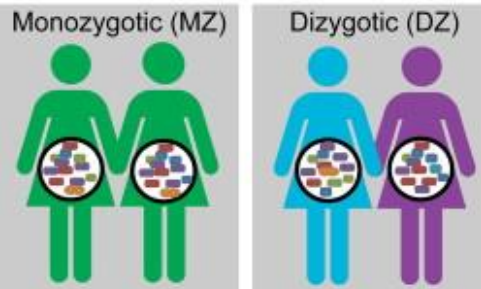
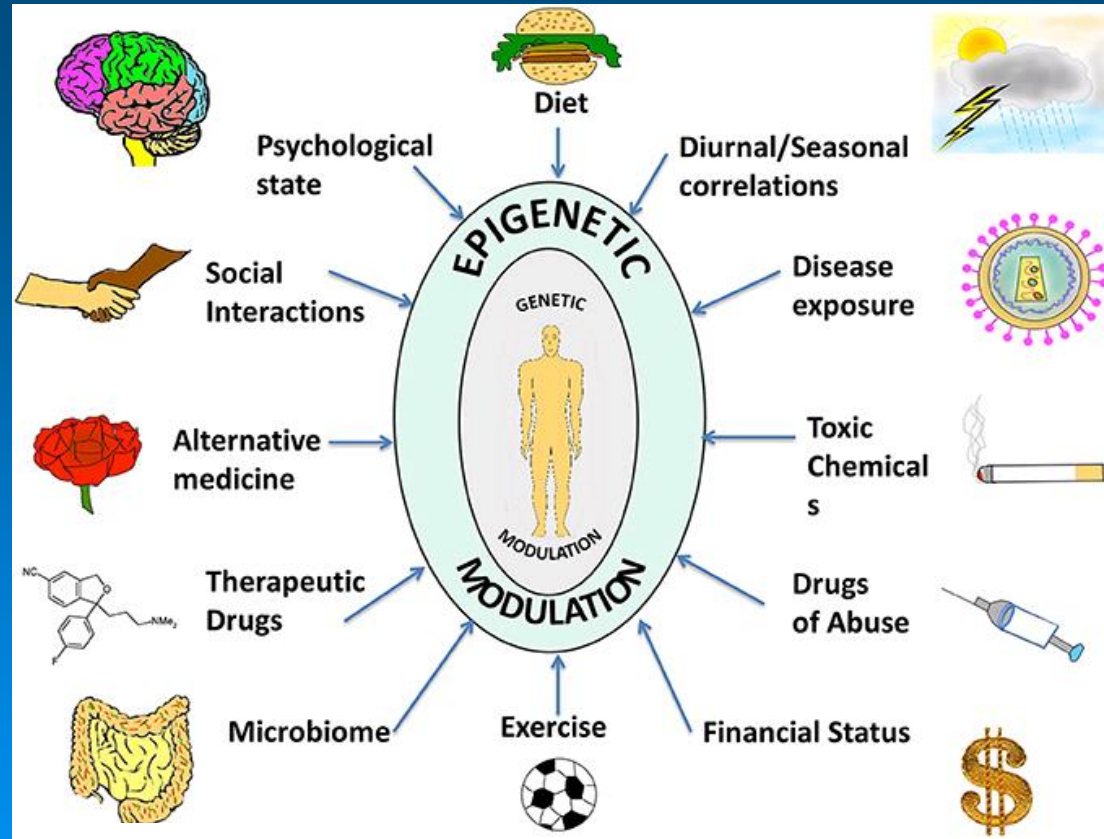
Jack W. Szostak



Prof. Dr. Elisabeth Blackburn  
Lindau, 2014

# 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

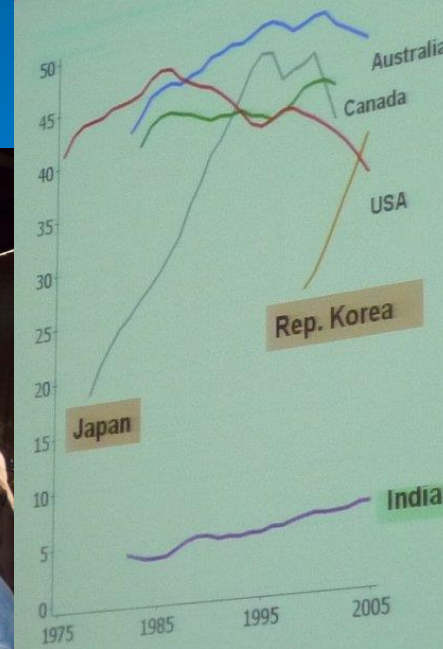
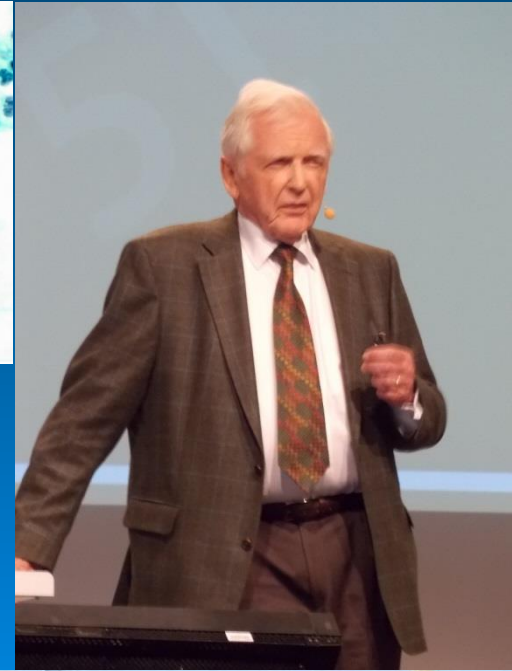
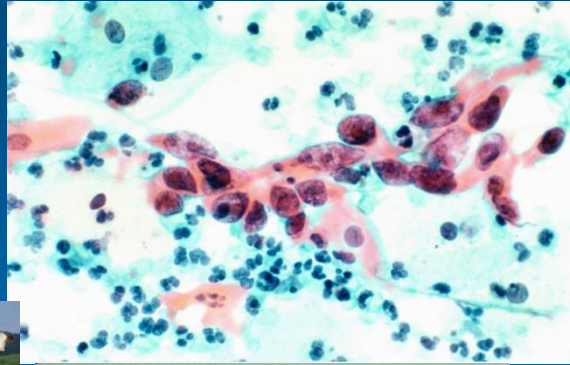


MZ twins have a more similar microbiota than DZ twins



# Prof. Dr. Harald zur Hausen

Colorectalis és emlő carcinoma -  
szarvasmarhahúsban/-tejben  
lévő virális faktorok  
közötti összefüggés?



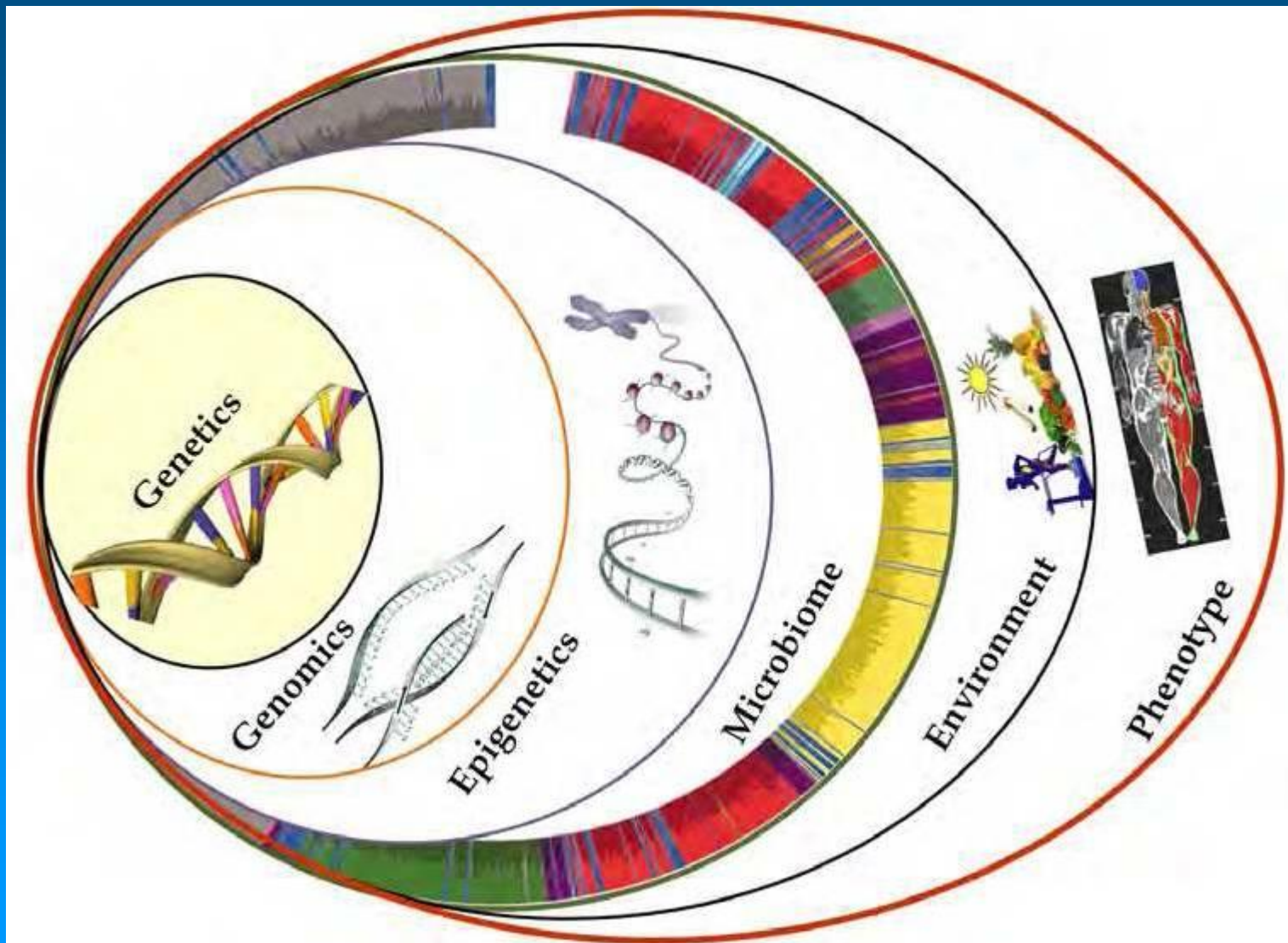
Lindau, 2014

# Világikerkutatói Szövetség (INTR)





# Szemlélet



# Köszönjük a figyelmet és a támogatást!

