



Breve Storia del Metodo Gemellare

F. Lorenzi

Facoltà di Scienze Matematiche Fisiche e Naturali, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma, Italia

I gemelli sono i rappresentanti di un'eccezione biologica della specie umana, di un avvenimento fuori dal consueto, per cui il parto della donna non dà origine ad un nuovo essere, ma a due o più rappresentanti della specie. Questa eccezione è così evidente e caratteristica che non ha mancato, come non manca, di impressionare l'intelligenza e la fantasia dell'uomo presso ogni popolo e in ogni epoca della storia.

Anche il sapere medico, prima ancora che si organizzasse in scienza, ha fermato la sua attenzione sul fenomeno della gemellanza cercandone la causa e le applicazioni. Secondo la scienza Talmudica la nascita dei gemelli è dovuta al fatto che una goccia di sperma si è divisa in due parti. Del pari Ippocrate ritiene che il concepimento gemellare avvenga per la bipartizione dello sperma e ciascuna parte penetri in una delle due corna dell'utero. Nell'antichità classica il fenomeno della gemellarità fu riportato al caso delle formazioni doppie dovuto, secondo Empedocle, ad un eccesso dello sperma emesso in una sola volta, dovuto invece, secondo Democrito, allo sperma emesso in più volte, ad ognuna delle quali corrisponderebbe un embrione.

Secondo Aristotele invece, le mostrosità doppie « sarebbero originate da un fenomeno di concrenscenza per il quale due embrioni, dapprima separati, vengono a fondersi parzialmente, in modo da costituire una sola formazione, nella quale però sono riconoscibili le due componenti ».

Galeno sembra accettare l'ipotesi di Empedocle, aggiungendo tuttavia che il calore eccessivo dell'utero possa dividere il seme in più parti, donde originerebbe formazioni doppie, triple, ecc... Plinio non aggiunge nulla di nuovo alle idee dominanti e si limita a fornire descrizioni più o meno esaurienti di gravidanze multiple.

Si conosce un brano di Cicerone riguardante i gemelli nel quale egli riprende una citazione di Diogene contro gli astrologi che affermavano che la vita, l'anima e l'indole di ogni uomo fosse determinata dall'influsso degli astri. Nella lunga serie dei secoli dominati dalla medicina araba, non si fa che ripetere, per quanto riguarda i gemelli, il pensiero dell'antichità classica.

Nella medicina rinascimentale e moderna l'argomento viene trattato indirettamente sotto il profilo delle mostrosità doppie, e direttamente dal punto di vista ostetrico. Col

sorgere della stampa, numerose xilografie e incisioni su metallo vengono dedicate alla gravidanza gemellare e specialmente alle posizioni che i gemelli possono assumere nell'utero materno. Gli studi medici di questo periodo considerano i gemelli essenzialmente in funzione ostetrica e cioè per quel tanto di eccezionale che la gemellanza porta con sé nei confronti della gravidanza e del parto normale.

È soltanto nella seconda metà dell'800 che i gemelli escono dai confini piuttosto angusti dell'eccezione biologica la quale, a seconda dei casi, incuriosisce o preoccupa, per assumere il compito di prospettare determinati problemi della biologia e della psicologia umana da nuovi punti di vista: i gemelli diventano un metodo di indagine. Chi intravide e propose per la prima volta questa utilizzazione a servizio della scienza fu Francis Galton. Prima di Galton i gemelli rappresentano un obiettivo per sé stante del pensiero medico in quanto provenienti da una gravidanza plurima caratterizzata da sintomi determinati e bisognosa di speciali accorgimenti, da cui provengono individui che corrono pericoli e presentano necessità particolari; in altre parole prima di Galton i gemelli interessano per se stessi, come inizio e termine dell'argomentazione scientifica, la quale non richiede di passare ad altro oggetto. Con Galton e dopo Galton, i gemelli rappresentano soprattutto un procedimento scientifico per cogliere determinati obiettivi, esterni alla realtà gemellare. Nasceva così il metodo gemellare.

LA NASCITA DELLA NUOVA SCIENZA

Galton nacque nel 1822 in Inghilterra e dedicò la sua lunga vita (morì nel 1911) a viaggi di esplorazione ed a ricerche scientifiche mirate soprattutto allo studio dell'ereditarietà. Nel 1875 pubblicò il suo più famoso scritto sui gemelli intitolato «*The history of twins as a criterion of the relative powers of nature and nurture*» al quale seguì nel 1833 il libro «*Inquiries into human faculty and its development*» nel quale anche si occupò di gemelli, Galton dichiarava di essere alla ricerca di un «nuovo metodo con il quale fosse possibile di pesare con giuste bilance gli effetti della ereditarietà (*nature*) e dell'ambiente (*nurture*), e di accertare le loro parti rispettive nel foggiare la disposizione e la capacità intellettuale degli uomini». I gemelli gli apparvero come la strada opportuna per raggiungere la meta. «La strettissima rassomiglianza attribuita ai gemelli è stata il soggetto di molti racconti e commedie, e moltissimi hanno sentito il desiderio di sapere su quali fondamenti di verità tali opere di immaginazione possono appoggiarsi. Ma i gemelli hanno un richiamo particolare per la nostra attenzione: esso consiste nel fatto che la loro storia consente di distinguere fra gli effetti delle tendenze ricevute alla nascita e di quelle che furono successivamente imposte da speciali circostanze della loro vita successiva».

Lo studio delle somiglianze e delle differenze di molti caratteri morfo-funzionali nelle coppie gemellari, porta Galton a concludere, forse condizionato anche dallo sviluppo degli studi embriologici della seconda metà dell'800, che le coppie di gemelli con caratteri molto simili derivano dallo sdoppiamento di un unico uovo fecondato, mentre quelle con molte e rilevanti differenze originano dalla fecondazione contemporanea di due ovuli. Il lavoro di Galton ha comunque notevoli limiti metodologici e statistici e soprattutto non dimostra la continuità dei caratteri e la trasmissione intermediale, ipotesi fondamentali del suo disegno sperimentale, ma raggiunge comunque il risultato di attribuire ai

gemelli il valore di una disposizione sperimentale naturale. La riscoperta delle leggi Mendeliane nel 1900 dimostrò l'inconsistenza delle ipotesi sulla continuità dei caratteri, ma il disegno sperimentale utilizzato da Galton diventò la base del metodo gemellare e della determinazione delle componenti genetiche ed ambientali di un carattere ereditario.

Nel 1918 R. A. Fischer presenta alla Royal Society di Edimburgo «*The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance*» attraverso un primo coerente e generale metodo, la correlazione tra relativi con l'assunto delle leggi Mendeliane: Fischer ipotizzò che la variazione di un carattere, come l'altezza, fosse causata da un gran numero di geni ognuno dei quali ereditato secondo le leggi di Mendel.

Nello stesso periodo nascono due altre correnti di pensiero che tutt'oggi influenzano la ricerca. C. Spearman, adottando l'idea di Galton che la correlazione tra variabili può riflettere l'esistenza di un fattore causale latente comune, cominciò ad esplorare il profilo delle correlazioni tra misurazioni multiple. Iniziò così la tradizione dell'analisi multivariata mediante l'analisi fattoriale che ritiene le variabili latenti causa delle variabili osservate ed influenti sulla loro correlazione. La nozione di fattori multipli infine, introdotta da Thurstone nel suo lavoro, determinò la formazione dei primi modelli e delle prime formulazioni dell'analisi fattoriale multivariata.

S. Wright, la cui lunga carriera copre tutti i 60 anni che hanno visto l'esplosione della genetica, fu il fondatore della ricerca di genetica di popolazione in America. Il suo articolo pubblicato nel 1921 sulla path analysis determinò il sorgere di una nuova corrente di pensiero parallela a quella creata da Fischer nel 1918.

Mentre da un lato il lavoro di Fischer era rivolto alla formulazione di una teoria matematica che conciliasse le osservazioni sulla correlazione tra i relativi con un modello di ereditarietà, il lavoro di Wright era teso a sviluppare un metodo di esplorazione in cui le diverse ipotesi di casualità potevano essere espresse in una forma semplice e testabile. Fischer mostrò sempre uno scarso interesse per l'ambiente, considerandolo come una variabile casuale e non correlata tra relativi; al contrario Wright ignorò l'azione dei geni, considerando solo degli effetti genetici additivi e trattandoli come una variabile statistica che non obbedisce necessariamente alle leggi di Mendel se non per il fatto che il corredo genetico di un individuo deriva per metà dalla madre e per metà dal padre.

Nel 1929 Holzinger utilizzando sia la varianza che le correlazioni calcola l'indice di ereditabilità di un carattere h^2 . La formalizzazione è data dalla trascrizione formale delle osservazioni di Galton e suppone che le fonti di variabilità tra cogemelli siano per i monozigoti solo quelle dovute a fattori ambientali, mentre nelle coppie dizigotiche ai fattori ambientali si aggiungono come fonte di variabilità anche i fattori genetici. La formulazione dell'indice di ereditabilità risulta quindi

$$h^2 = (\text{VarDz} - \text{VarMz}) / \text{VarDz}$$

nelle ipotesi che VarDz sia in funzione dei fattori ambientali e genetici, mentre VarMz sia in funzione dei soli fattori ambientali.

Usando l'indice di correlazione, l'espressione precedente diventa

$$h^2 = (rMz - rDz) / (1 - rDz)$$

h^2 rappresenta una stima della ereditabilità tra le più agevoli, ma la sua stessa formulazione ne determina i notevoli limiti. In questa disposizione gemellare si considera la distribuzione dei fattori ambientali nei dizigoti coincidente con quella dei monozigoti. Un

altro limite è rappresentato dai criteri di formazione dei campioni gemellari dei due zigotismi e degli accorgimenti a questo fine necessari perché il campione gemellare sia rappresentativo della popolazione generale. L'uso del confronto tra le varianze intracoppia monozigoti e dizigoti fa nascere la necessità di criteri di diagnosi di zigotismo delle coppie gemellari sempre più accurate.

Allo studio della ereditabilità attraverso i caratteri quantitativi fa seguito, negli anni fra le due guerre mondiali, lo studio dell'indice di ereditabilità per i caratteri qualitativi. Molte sono le formulazioni utilizzate per questo tipo di analisi, in particolare dalla scuola tedesca, ma tutte non rappresentano altro che la trasposizione dell'indice h^2 calcolato per i caratteri quantitativi sulla base degli indici r di correlazione. È infatti sufficiente sostituire al valore di r la percentuale K di concordanza intracoppia nei due zigotismi per ottenere

$$h^2 = (KMz - KDz) / (1 - KDz)$$

La formulazione descritta è utilizzata sia per i caratteri normali che per caratteri patologici, aggiungendo così ai limiti già incontrati nella determinazione dell'indice nei caratteri quantitativi, il condizionamento imposto dalle diverse età di insorgenza delle malattie.

Nel 1934 in uno studio condotto per identificare i fattori causali della schizofrenia, Kallman propone un ampliamento del metodo gemellare classico nel senso di considerare nel disegno sperimentale oltre alle correlazioni intracoppia tra i gemelli dei due zigotismi, le correlazioni intracoppia tra coppie di fratelli, di figliastri, di cugini, etc... Allargando così il disegno sperimentale, Kallman si propone, ed in parte attua, la riduzione dei limiti imposti al metodo dagli assunti previ e non dimostrati ed in particolare della presupposta uguaglianza degli ambienti nei cogemelli Mz e Dz . Il vero superamento della difficoltà è ottenuto soprattutto limitando le informazioni che si richiedono dall'esperimento in quanto Kallman si limita a richiedere la prova di un andamento dei dati compatibile con l'ipotesi di un determinismo genetico. Egli afferma infatti: «*Se un supposto fattore genetico esiste, le percentuali di concordanza dovrebbero essere analoghe nei cogemelli Dz e nelle coppie fraterne, decrescere in qualsiasi altro tipo di coppie eccezione fatta per le coppie Mz dove dovrebbero aumentare*».

La gemellologia

Nel 1950 L. Gedda pubblica «Studio dei gemelli», volume che raccoglie tra l'altro le indicazioni bibliografiche di tutti i lavori gemellari comparsi nella letteratura scientifica mondiale fino a quella data. Il libro rappresenta il giro di boa nella ricerca gemellare in quanto il metodo gemellare diviene uno strumento di analisi per le ricerche genetiche e biomediche nella specie umana. Il lavoro di sintesi condotto da Gedda lo porta ad affermare che gli studi gemellari hanno ormai assunto una profondità in campo teorico, un'ampiezza nel campo lavorativo e una numerosità tale da poter considerare la ricerca gemellare come una nuova scienza «la gemellologia». Scienza con due aspetti fondamentali: un primo consistente nello studio del fenomeno gemellare in quanto tale, il secondo rappresentato dal continuo perfezionamento dei metodi gemellari per la risoluzione dei problemi biomedici. Due anni dopo Gedda definirà sinteticamente e chiaramente

gli aspetti della gemellologia dichiarando che questa nuova scienza è definibile attraverso l'aforisma: « *i gemelli per la scienza* (il metodo e la sua applicazione alla biomedicina) e *la scienza per i gemelli* (lo studio del fenomeno) ». L'interesse destato da « Studio dei gemelli » induce Gedda ad organizzare il primo congresso di studi gemellari. Nell'ultima sessione del Congresso viene deciso di fondare la « International Society for Twin Studies » (ISTS). L'organizzazione della società conduce alla costituzione di alcuni Working Group, tra i quali quello di metodologia che dalla sua fondazione ha come compito istituzionale la revisione critica dei modelli di ricerca gemellari e la loro applicazione a sempre nuovi campi.

Nel 1958 C. Stern pubblica sul Volume II di A. Ge. Me. Ge., la rivista di Genetica Medica e Gemellologia, l'articolo « *The ratio of monozygotic to dizygotic affected twins in unselected data* ». L'autore ha un atteggiamento critico e sottolinea la difficoltà di ottenere campioni gemellari selezionati per la presenza di un carattere che mantengano costante la frequenza dei gemelli rispetto ai dizigoti. Premesso questo, l'autore ammette che in linea teorica attraverso l'analisi dei valori di concordanza per una data malattia rilevati sperimentalmente nei gemelli monozigoti e dizigoti, è possibile determinare la frequenza del genotipo predisponente la malattia e la sua penetranza. Praticamente nello stesso periodo, Huizinga, indipendentemente da Stern, calcola le frequenze teoriche di concordanza attese in serie di gemelli Mz e Dz in funzione del modello di trasmissione della frequenza del gene e della penetranza. Sviluppando il sistema di relazioni Gedda e Brenci con un doppio grafico presentano « *De Genetica Medica pars secunda, Genetica Humana Normalis – Edizioni Istituto Mendel 1961* » la possibilità di una soluzione grafica del sistema attraverso il confronto delle funzioni di concordanza rilevata nelle serie di gemelli Mz e Dz e quindi di una valutazione immediata delle frequenze dei genotipi e della loro penetranza. Negli anni successivi Gedda e Brenci tornano sull'argomento e in « *Theoretical models in twin research* », utilizzando contemporaneamente sia le frequenze di concordanza che quelle di discordanza per la presenza di un carattere in un campione non selezionato di gemelli Mz e Dz, definiscono con due semplici equazioni sia la frequenza del genotipo predisponente che la sua probabilità di manifestazione.

Nell'ottobre del 1965 l'organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) organizza un incontro tra clinici, genetisti ed epidemiologi che utilizzano i gemelli nelle loro ricerche. Motivo dell'incontro è quello di accettare la possibilità di definire i metodi che permettano l'uso di campioni gemellari rappresentativi della popolazione gemellare. La soluzione proposta dal gruppo di studio suggerisce l'utilizzo non di campioni, ma di intere popolazioni gemellari rilevate attraverso i dati raccolti in appositi *Registri Gemellari* dove per ciascun gemello e per ciascuna coppia avrebbero dovuto essere registrati oltre ai numeri di identificazione, i dati anagrafici quelli ottenibili dai servizi sanitari e infine gli indirizzi per possibilità di controllo e di interscambio come ad esempio inchieste epistolari. Una difficoltà rilevata nella discussione era rappresentata dalla necessità di utilizzare per le ricerche diagnostiche di zigotismo delle singole coppie gemellari con elevata attendibilità. Questa difficoltà venne superata nella discussione suggerendo da un lato l'uso di diagnosi ottenibili attraverso apposita inchiesta epistolare e dall'altro l'uso di disegni sperimentali gemellari che prevedono al posto del confronto tra cogemelli di due zigotismi, il confronto tra serie di coppie gemellari dello stesso sesso con serie di coppie gemellari di sesso diverso.

Sempre alla riunione dell'OMS Cederlof sottolinea che i gemelli Mz discordanti per

determinati consumi come il tabacco, l'alcool o le droghe rappresentano un campione elettivo per lo studio delle conseguenze patologiche di questi comportamenti. Suggestisce quindi di focalizzare gli studi gemellologici su serie di coppie gemellari monozigotiche discordanti per caratteri acquisiti che divengono così da chiave degli studi di ereditabilità, il peculiare disegno sperimentale per lo studio delle modalità di azioni di fattori esogeni.

La fondazione dell'ISTS e la conseguente revisione condotta dal Gruppo di Lavoro sul metodo ebbe notevoli risultati: Christian utilizzando oltre ai valori della covarianza intracoppia nei due zigotismi anche i valori della varianza tra coppie negli Mz e nei Dz e la Multiple Abstract Variance Analysis (MAVA) come metodo di calcolo pubblica «*Testing twin means and estimating genetic variance*». Il concetto base di Kallman, di utilizzare i dati gemellari in ricerche che comprendono altri relativi come i genitori ed i fratelli dei gemelli, è di nuovo suggerito da Elston. I modelli teorici, che vengono utilizzati, divengono sempre più complessi, come ad esempio quelli di Makin, Fulker, Eaves. I dati valutati sperimentalmente restano sempre le varianze intracoppia e tra coppie nelle serie dei due zigotismi, ai quali spesso si aggiungono i dati di altri relativi quali i genitori e i fratelli.

Gli anni '70 assisteremo ad un grande sviluppo nella genetica delle tecniche della path analysis e dei modelli casuali in genere ristretti fino ad allora al solo campo della psicologia grazie anche al lavoro di Morton e dei suoi collaboratori che in una serie di articoli mostrò come il modo in cui gli effetti ambientali venivano trasmessi poteva essere meglio interpretato nei modelli della path analysis che tra i suoi vantaggi offriva la possibilità di creare modelli anche molto complessi, nonché permetteva di ottenere stime molto precise dei parametri del modello e di testarne la bontà dell'adattamento ai dati. La spinta decisiva poi fu data dalla creazione da parte di Karl Joreskog e Dag Sorbom di un software applicativo che stimava col metodo della massima verosomiglianza i parametri incogniti dei generici modelli di equazioni strutturali lineari a cui la path analysis si riconduce facilmente: il LISREL.

Bisogna anche dire che la rapida diffusione dei modelli di equazioni strutturali lineari è dovuta anche ad un altro non trascurabile vantaggio: i modelli lineari, per loro natura, sono i modelli più semplici con cui si possa lavorare e riescono ad interpretare la realtà in modo molto efficace approssimando, spesso molto bene, anche le relazioni non lineari delle variabili. Questi due aspetti, l'esistenza di un software che ci permette di stimare un modello velocemente e senza addentrarci troppo nei problemi legati alla computazione e la semplicità della formulazione dei modelli stessi, hanno contribuito a rendere la path analysis negli ultimi decenni un metodo molto apprezzato nonché un valido punto di partenza per l'analisi o per la prima semplificazione del fenomeno.

La ricerca oggi e le nuove prospettive

Già dalla fine degli anni '60, la ricerca gemellare iniziò a focalizzare la sua attenzione sul rapporto ereditarietà-ambiente, ovvero a chiedersi quanto le caratteristiche e i caratteri di un individuo fossero dovute a fattori ereditari e quanto invece l'ambiente e le esperienze influenzassero tali capacità. Sia i risultati storici che quelli contemporanei avvalorano la tesi che le caratteristiche comportamentali, ma anche patologiche, possono essere modellate da questi fattori e dalla loro interazione. Studi sull'intelligenza, la memoria, la

creatività, la socialità, ma anche su alcune patologie quali la schizofrenia o l'instabilità emotiva hanno rilevato avere una forte componente genetica.

La tecnica più usata in questi ultimi anni è stata soprattutto quella dell'adattamento al modello strutturale; inoltre, è emersa la possibilità di estendere i metodi tradizionali con la genetica molecolare. Bisogna effettivamente dire che la ricerca si è poggiata molto sui programmi di collegamento genetico sviluppati per la localizzazione dei migliaia dei loci genetici polimorfi dell'uomo e degli animali. Grazie a questi studi infatti oggi è tecnicamente fattibile l'identificazione non solo di quei geni che svolgono un ruolo determinante nello sviluppo di una data caratteristica, ma anche di tutti quei geni che invece rivestono un ruolo marginale. Questi metodi della genetica quantitativa, che oggi vengono applicati ad un'ampia varietà di caratteristiche quali l'intelligenza, l'estroversione, l'emotività, la schizofrenia e la malattia bipolare, derivano in gran parte dagli studi condotti negli anni '30-'40 sugli animali d'allevamento e le piante da coltivazione nel tentativo di selezionare delle caratteristiche particolari che permettessero poi un miglioramento dell'economia agricola.

Due nuove tecniche di ricerca stanno prendendo piede in questi ultimi anni nella scienza del comportamento in generale e nella gemellologia in particolare: l'analisi QTL (Quantitative Traits Loci) e delle nuove tecniche applicate ai modelli biometrici strutturali BMF (Biomedical Model Fitting).

Analisi del QTL

Molta attenzione è ora concentrata sull'identificazione dei geni predisposti allo sviluppo di quei disordini comportamentali in cui gli studi hanno rilevato una forte componente genetica quali la schizofrenia, la malattia bipolare ma anche gli altri disordini medici complessi come ad esempio il diabete mellitus non dipendente da insulina (NIDDM). Nel 1995, dopo molti fallimenti iniziali, parecchi gruppi di ricerca hanno individuato una regione genetica dove si collocano uno o più geni collegati alla schizofrenia (Antionarakis et al. (1995), Gurling et al. (1995), Moises et al. (1995), Mowry et al. (1995), Schwab et al. (1995), Straub et al. (1995)). Inoltre tra questi ben quattro gruppi hanno localizzato questa regione nel braccio corto del cromosoma 6.

Contemporaneamente a questi, altri studi stanno analizzando l'instabilità emotiva anche se per ora le ricerche vengono ancora effettuate sui topi nella speranza poi che i risultati raggiunti forniscano un primo punto di partenza per la descrizione molecolare che condurrà all'individuazione dei geni che influenzano l'instabilità emotiva umana.

I metodi usati fino ad oggi per individuare i geni in questione non sono diretti e spesso i risultati sono difficili da replicare. Ad esempio non è stato possibile per altri ricercatori replicare l'esperimento che collocava nel cromosoma 6 i geni della schizofrenia o quelli della malattia bipolare nel cromosoma 11. Questa non replicabilità ha portato confusione e in generale diffidenza nei risultati ottenuti dalla ricerca genetica; ma si stanno facendo dei passi in avanti anche per quanto riguarda il miglioramento dei metodi. Buoni risultati si sono ottenuti con i metodi non parametrici che non richiedono l'ipotesi di ereditabilità del singolo locus, basati sulla ripartizione dell'aplotipo negli accoppiamenti gemellari. Grazie al lavoro di Kruglyak e Lander (1995) sono ora disponibili dei metodi di analisi multi-loci che consentono sia la localizzazione dei geni di una malattia, che l'e-

sclosure di alcune aree genetiche per l'analisi delle caratteristiche complesse. Tali metodi sono stati usati con successo per identificare un gene predisposizione per il morbo di Crohn (Hugot et al. (1996)) e i geni di predisposizione al NIDDM (Hanis et al. (1996)).

Ovviamente diciamo che questi metodi hanno necessariamente un potere di risoluzione minore se applicati a disordini complessi. Resta il fatto che possono essere comunque utilizzati per migliorare le diagnosi e per aumentare la capacità di rilevazione del collegamento alinere. Inoltre, non si esclude il fatto che una corretta interpretazione dei risultati, coadiuvata dallo studio dei collegamenti delle malattie complesse, non porti comunque all'individuazione dei geni responsabili.

La localizzazione dell'APO-E per il morbo di Alzheimer è un esempio di tale possibilità: i rapporti iniziali di un tale collegamento avevano fornito delle prove modeste, ma gli studi successivi hanno fornito una prova costante di un rischio elevato a quegli individui possessori dell'allele e4 (Li et al. (1996), Rose (1996)). In generale, un tale risultato è anche da imputarsi al costante miglioramento dei metodi analitici; al perfezionamento dei programmi genetici e fisici ed ai risultati dell'analisi del QTL nei modelli di sistema.

A tutt'oggi la ricerca sta andando avanti per questa strada con gruppi di lavoro e collaborazioni internazionali per lo studio di alcuni tratti del comportamento quali la schizofrenia, la malattia bipolare, l'alcolismo e l'autismo.

Analisi del BMF

I modelli biometrici strutturali, come abbiamo visto, sono stati utilizzati per la ricerca genetica sin dagli anni '70 (Jinks e Fulker (1970), Martin e Eaves (1977)) in quanto questo modello può includere sia influenze genetiche che ambientali nonché la loro interazione e/o interazioni più complesse tra i fattori casuali di un dato fenotipo. Inoltre, rispetto ai metodi tradizionali, l'analisi del BMF offre stime più esatte ed uno schema più formale del rapporto fenotipo-geni-ambiente. Un altro vantaggio largamente sfruttato è la sua generalità che ne permette l'utilizzo in diverse analisi.

Ad esempio Loehlin (1992) ha utilizzato il modello biometrico ed il confronto tra le covarianze per determinare se le influenze ambientali e genetiche potessero essere generalizzate attraverso popolazioni differenti. I suoi studi riguardavano l'estroversione: ne è risultato che effettivamente le componenti ereditarie e le influenze ambientali tra popolazioni diverse possono essere considerate costanti. Hanno avuto esito positivo, infatti, i confronti tra i campioni della Svezia, dell'Inghilterra e degli Stati Uniti; uno scostamento, non troppo rilevante, si è riscontrato invece nella popolazione della Finlandia.

Boomsma e Molenaar (1987) hanno invece focalizzato la loro attenzione sugli effetti dei geni e dell'ambiente nello sviluppo delle caratteristiche in funzione del tempo. L'analisi longitudinale condotta su un campione gemellare di cui si è misurata l'abilità conoscitiva ogni tre mesi per un periodo di 15 anni, ha suggerito che le influenze genetiche coinvolte in questo periodo per questa facoltà sono le stesse (Eaves et al. (1986)).

Tra le tendenze recenti invece negli studi genetici del comportamento vi è quella di integrare il modello biometrico tramite l'introduzione di marcatori genetici specifici. In questo modo l'analisi del BMF non produrrebbe come risultato soltanto gli effetti genetico-ambientali generali, ma darebbe la possibilità di spiegare i meccanismi causali specifici, ovvero permetterebbero di conoscere quanto della varianza genetica generale (ossia

dell'ereditarietà) sia dovuta ad una certa « regione » genetica o ad un insieme di geni presi in esame.

Infine, alcune ricerche stanno tentando di coinvolgere l'uso dell'analisi genetica-comportamentale per esaminare le influenze genetiche ed ambientali comuni tra fenotipi diversi. I modelli multivariati possono essere usati per studiare il rapporto tra caratteristiche o patologie differenti, così come per spiegare i nessi causali complessi fra genotipo e fenotipo. Ad esempio, influenze genetiche comuni sembrano essere alla base di disturbi quali la depressione e l'ansia.

Queste nuove vie di ricerca sono appena agli inizi ma se ne prevedono già nuove possibilità di miglioramento e sviluppo. Una tra queste sarà sicuramente l'integrazione dei modelli multivariati per l'analisi di più fenotipi con la ricerca dei loci genetici con la speranza di poter individuare i geni corresponsabili di più patologie e disturbi e magari di comprendere meglio le complesse relazioni tra ereditarietà, ambiente e fenotipo.

REFERENCES

1. Antonarakis SE et al (1995): Schizophrenia susceptibility and chromosome 6p24-22. *Nat Genet* 11: 235-236.
2. Boomsma DI, Molenaar PC (1987): The genetic analysis of repeated measures. I simplex models. *Behav Genet* 17: 111-123.
3. Eaves LJ et al (1986): A theory of developmental change in quantitative phenotypes applied to cognitive development. *Behav Genet* 16: 143-162.
4. Gedda L (1951): Studio dei gemelli ed. Orizzonte Medico.
5. Gurling H et al: Schizophrenia susceptibility and chromosome 6p24-22. *Nat Genet* 11: 234-235.
6. Hanis CL et al (1996): A genome-wide search for human non-insulin dependent diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nat Genet* 13: 161-166.
7. Hugot J et al (1996): Mapping a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 379: 821-823.
8. Kruglyak L, Lander ES (1995): Complete multipoint sib-pair analysis of qualitative and quantitative traits. *Am J Hum Genet* 57: 439-454.
9. Li G et al (1996): Alipoprotein E-e4 allele and familial risk in Alzheimer's disease. *Genet Epidemiol* 13: 285-298.
10. Loehlin JC (1992): Genes and environment in personality development. Sage, Newbury Park, CA.
11. Martin NG, Eaves LJ (1977): The genetical analysis of covariance structure. *Heredity* 38: 79-95.
12. Moises HW et al (1995): An international two-stage genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes. *Nat Genet* 11: 321-324.
13. Mowry BJ et al (1995): Schizophrenia susceptibility and chromosome 6p24-22. *Nat Genet* 11: 233-236.
14. Roses AD (1996): From genes to mechanisms to therapies: lessons to learned from neurological disorders. *Nat Med* 2: 267-269.
15. Schwab SG et al (1995): Evaluation of a susceptibility gene for schizophrenia on chromosome 6p by multipoint affected sib-pair linkage analysis. *Nat Genet* 11: 325-327.
16. Straub RE et al (1995): A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22 evidence for genetic heterogeneity. *Nat Genet* 11: 287-293.

Correspondence: Dr.ssa Francesca Lorenzi, Via dei Carraresi 18/E, 00164 Rome, Italy, e-mail: francesca.lorenzi@usa.net