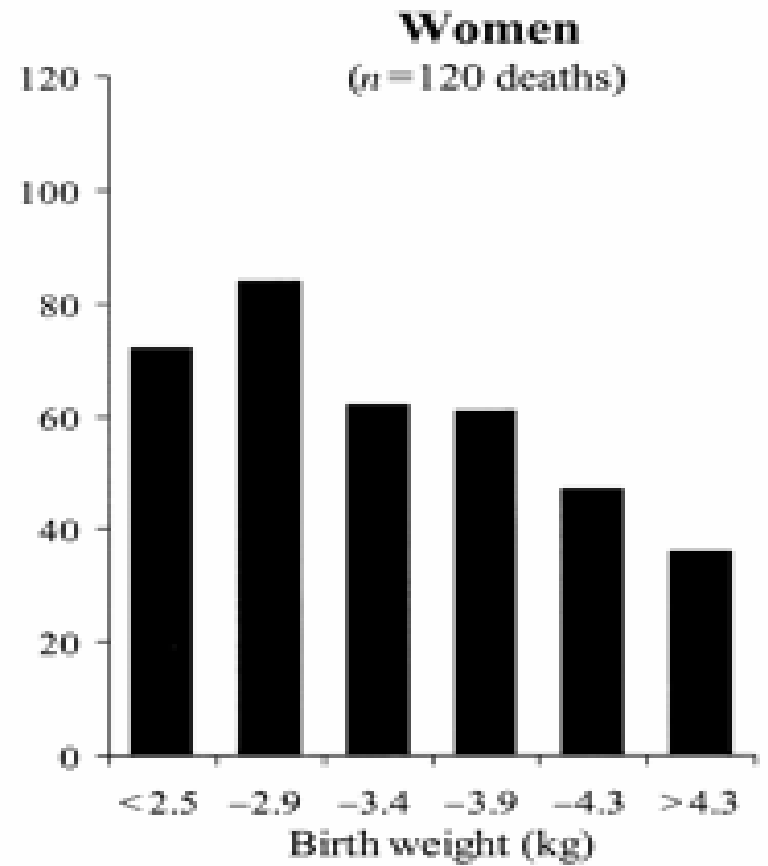
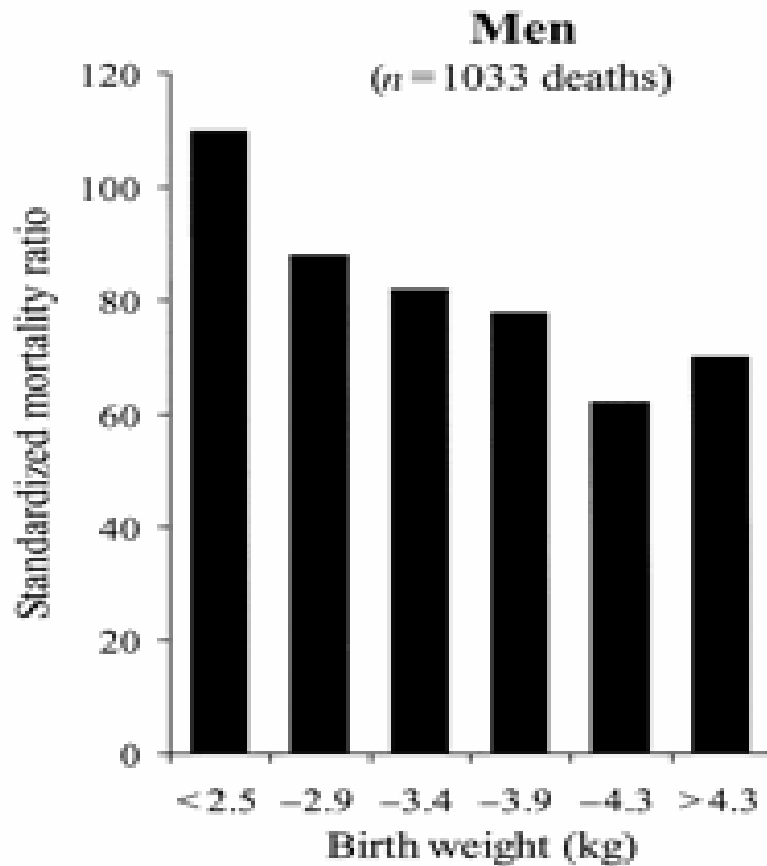


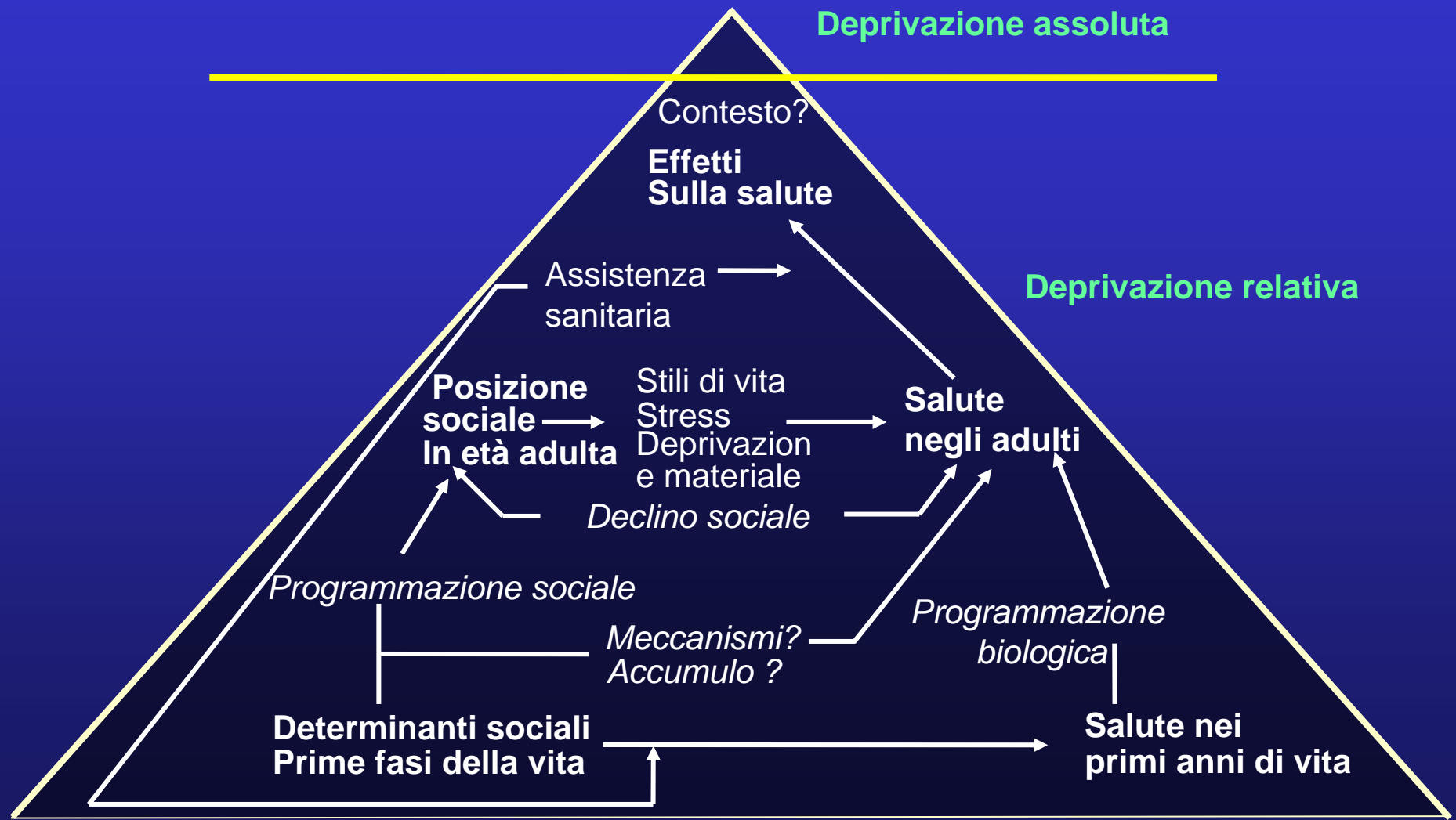
Barker's hypothesis:

L'ipotesi che molte delle *malattie croniche* dell'età adulta possano essere *programmate "in utero"* e nei *primi anni di vita* rappresenta un'affascinante "teoria" per la ricerca biologica ed epidemiologica.

L'**ipotesi multifattoriale** cioè la co-presenza di fattori genetici ed ambientali in vari stadi dello sviluppo, è il modello causale più plausibile per molte malattie dell'età evolutiva ed adulta.



Peso alla nascita e mortalità in età adulta. Godfrey & Barker, 2000



Caratteri Monofattoriali o "mendeliani"

Caratteri Autosomici Dominanti

Caratteri Autosomici Recessivi

Caratteri legati al Cromosoma X

Caratteri Multifattoriali

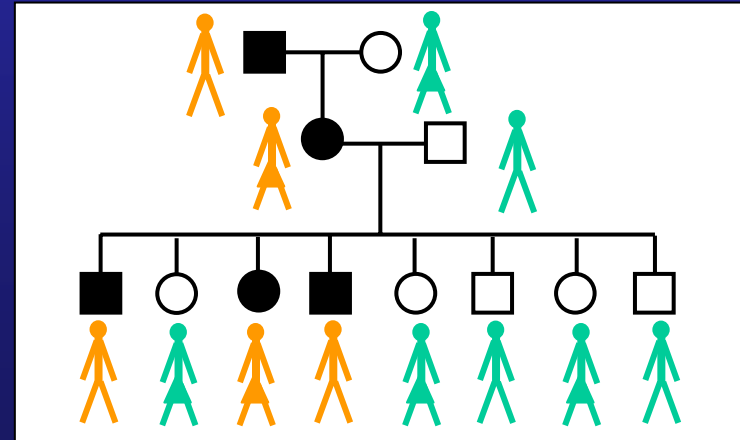
Caratteri Quantitativi o "continui"

Caratteri Semiquantitativi o "discontinui"

Le malattie monogeniche



1/2000



MALATTIE POLIGENICHE

Sono causate dall'azione di due o più geni e dalla loro interazione con l'ambiente

Hanno frequenza superiore ad un' affetto ogni mille individui

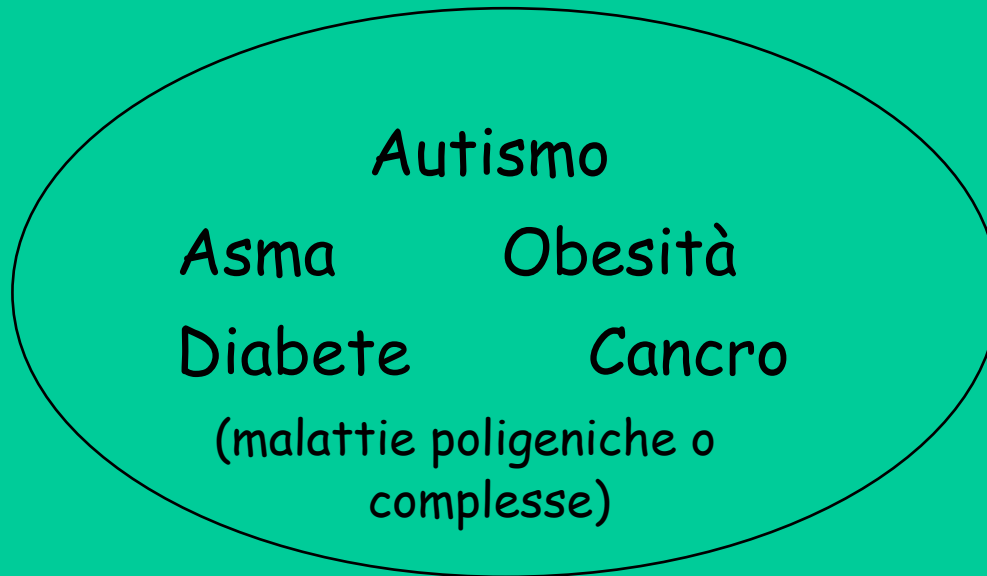


Interazione fra geni e ambiente

Raffreddore

TBC

Traumi



Paraparesi spastica

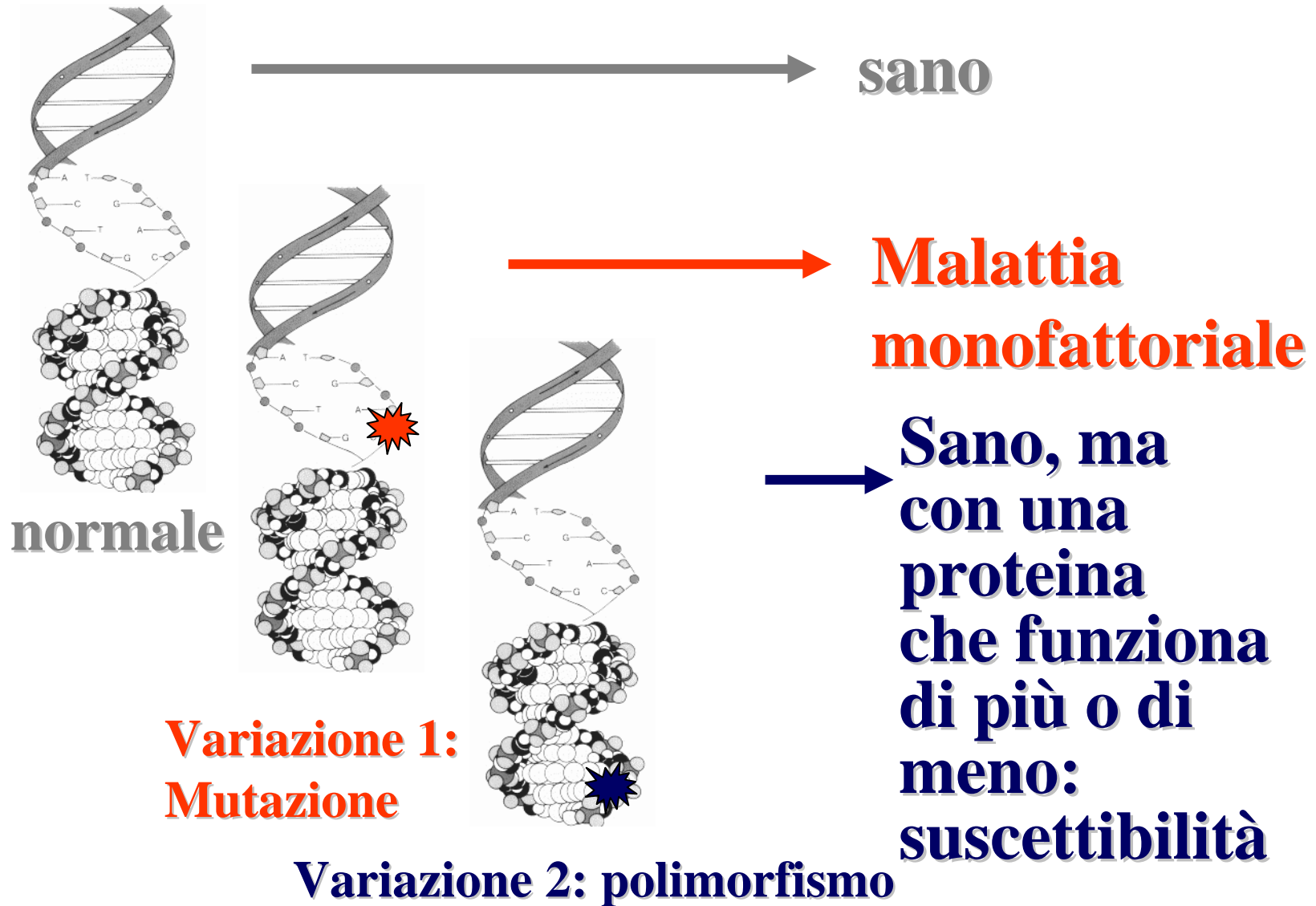
Fibrosi cistica

Distrofia Muscolare di Duchenne

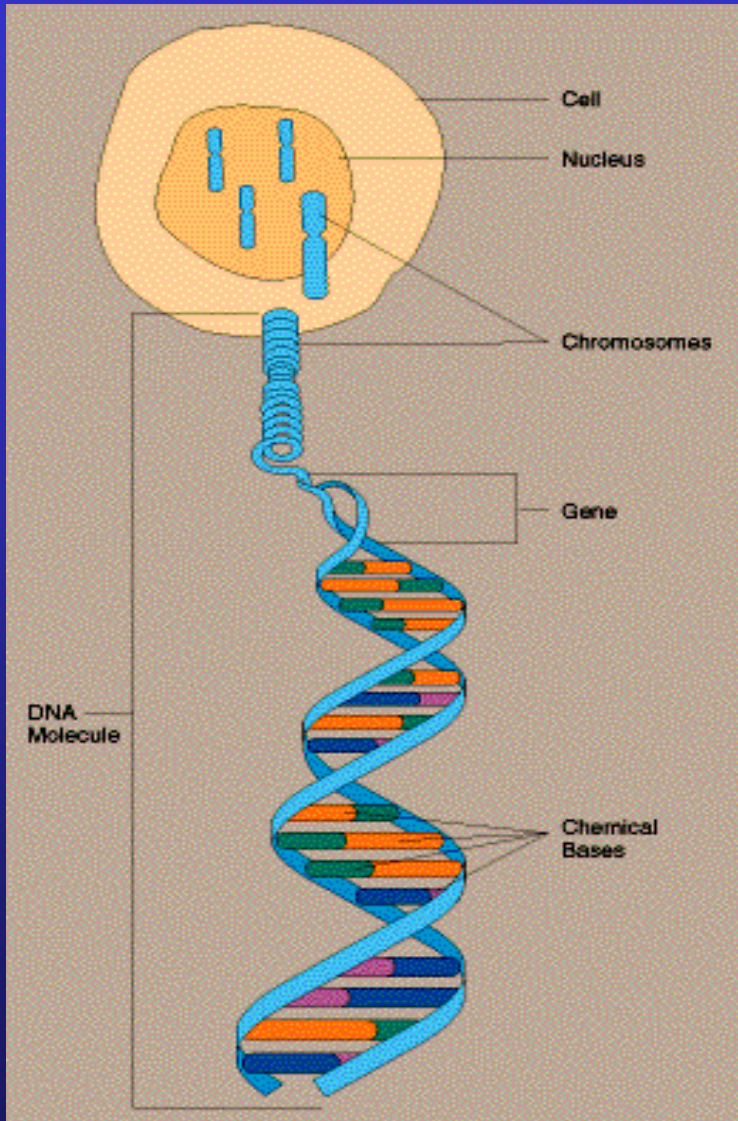
100% AMBIENTE

100% GENI

Geni e malattie: una nuova dimensione



What is a SNP?



Example of a given sequence of bases in a fragment of DNA:

...CC**A**TTGACTT...

...CC**T**TTGACTT...

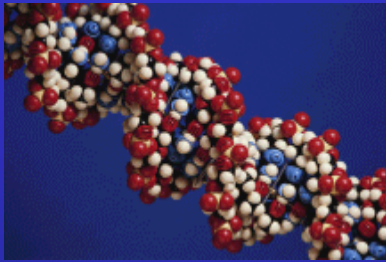


Some people have a different base at a given location

This is a Single Nucleotide Polymorphism or SNP

What is a SNP Map?

Human DNA



- 3 billion nucleotide base pairs
- 99.9 are % the same for everyone
- 3 million SNPs in a population

A SNP MAP



Location of SNPs

(where there are single base differences between individuals)

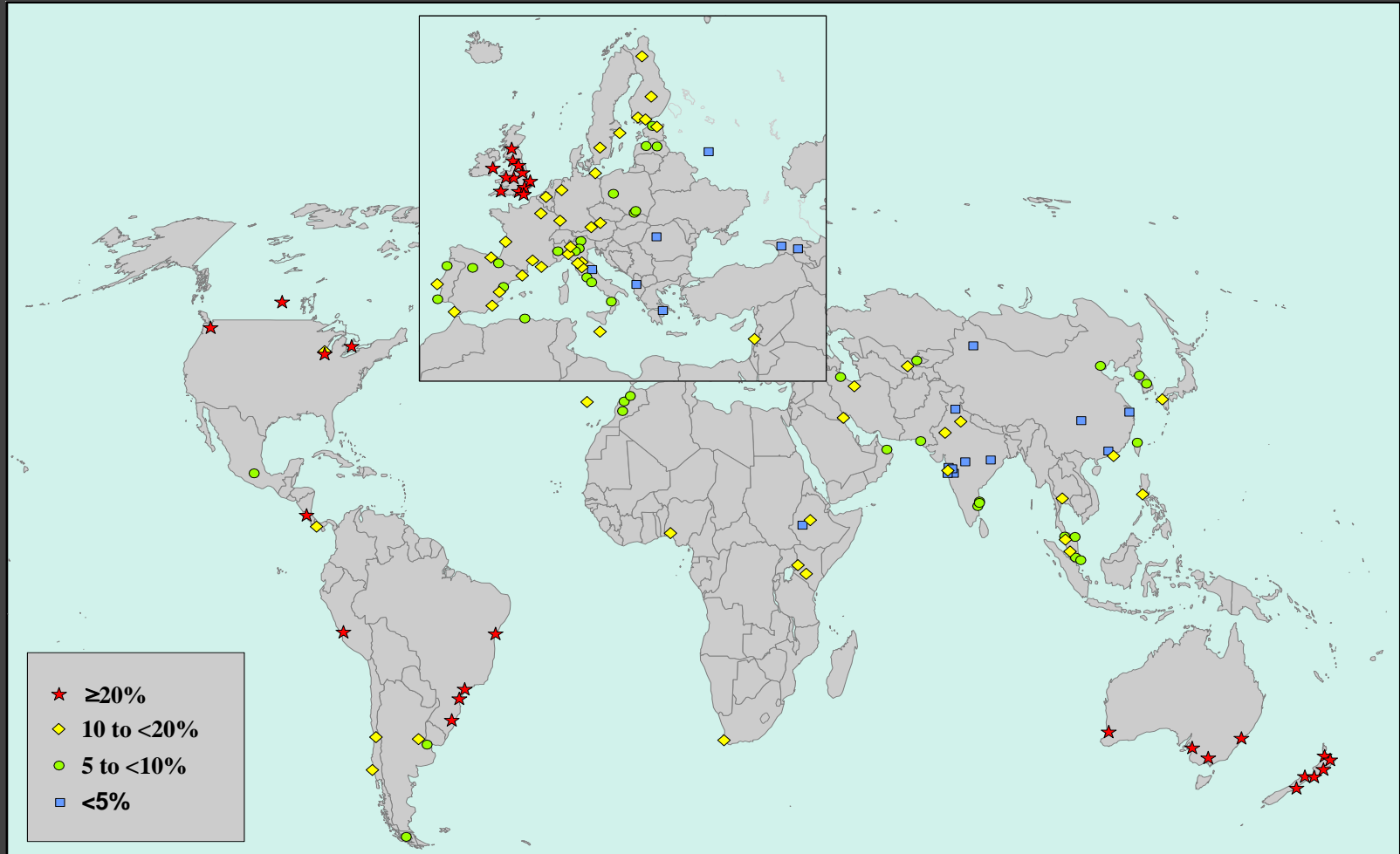
The search for susceptibility genes...



L' esempio
del l' asma

La frequenza dell'asma bronchiale nel mondo

12 month period prevalence of asthma symptoms in 13-14 yr old children



L'esistenza di un rapporto patogenetico tra asma ed infezioni delle vie aeree, in passato supportata dal rilievo dei soli dati epidemiologici, oggi si avvale anche di numerose evidenze sperimentali di tipo immunologico e genetico.

Teorie sulle cause dell'asma: ipotesi genetica

Asma e allergia sono associate da una profonda deregolazione immunologica:

- iperproduzione di cellule Th2 helper
- Th2 aumentano la produzione delle IgE, mediante il rilascio di IL-4 e IL-13
- Th2 determinano la maturazione, il reclutamento e l'attivazione degli eosinofili tramite IL-5

Loci alterati coinvolti nella patogenesi dell'asma :

5q23-31, 6p24-21, 11q13-21, 12q21-24,
13q12-14, 20q13, 20p13, 13q14, 2q14 e
7p15-14

TABLE I.—Summary of genome screens for asthma and its associated phenotypes.

	1p	2q	5q	6p	11q	12q	16q	20p
UK/AUS		2q14		6p22	11q13		16q23	20q13
USA	1p32			6p21	11q21			
German		3q32		6p21		12q21		
USA		2q21- 23		6p21	11q21- 23*			
French	1p31				11q13	12q24		
Dutch		2q21- 22	5q23	6p24- 22				
Danish	1p36		5q31	6p24- 22	11q13		16q21	
Candidate	Unknown	CD28	IL4,5,13	HLAD	FCERI B,	STAT6,	IL-4RA	ADAM3 3
		DPP10	CD14	TNFá	CC16,	IFNR,		
					CRTH2	NOS1		

*) AA: African American.

PANMINERVA MED 2004;46:121-34

P. S. GAO, S. K. HUANG

Genetic aspects of asthma

*Johns Hopkins Asthma and Allergy
Center*

*Johns Hopkins University School of
Medicine*

Baltimore, MD, USA



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>

Teorie sulle cause dell'asma: gli allergeni

- L'esposizione ad allergeni, specie nell'infanzia, produce una sensibilità atopica
- L'esposizione continua ad allergeni causa infiammazione, aumento della reattività bronchiale e ostruzione dei bronchi

Teorie sulle cause dell'asma: l'ipotesi igienica

- Gli ambienti di vita più puliti potrebbero averci fatto perdere l'effetto protettivo sul sistema immunitario delle infezioni.
- Aumento della suscettibilità individuale
- La frequenza di soggetti allergici ed asmatici diminuisce all'aumentare del numero di fratelli.
- Interesse maggiore per la gravidanza e i primi anni di vita

Il futuro: studi
prospettivi

The Millennium Cohort Study (MCS)

- Studio di coorte alla nascita
- Segue circa 20.000 bambini nati nel Regno Unito fra la fine del 2000 e l'inizio del 2002
- Interviste ai genitori del bambino all'età di 9 mesi, circa 3 anni e un successivo follow-up a 5 anni e nell'età scolare

The 1970 British Cohort Study (BCS70)

- Studio longitudinale in corso
- Ha per soggetto tutte le persone viventi in Gran Bretagna, nate in una particolare settimana di Aprile del 1970
- Ricerca lo sviluppo fisico ed educazionale a 5 anni, la crescita, l'istruzione e lo sviluppo sociale a 10 e 16 anni e lo sviluppo economico a 26 e 29 anni

The National Child Development Study (NCDS)

- Studio longitudinale che segue soggetti che vivono nel Regno Unito
- Esamina i fattori sociali ed ostetrici associati al parto di feto morto e morte nella prima infanzia fra i 17.000 bambini nati fra il 3 e il 9 Marzo del 1958

Asthma Multi-centre Infants Cohort Study (AMICS)

Si propone di esaminare gli effetti della esposizione ambientale nel periodo pre e post-natale sull'insorgenza di atopia e asma valutando la relazione tra atopia materna e paterna e numero di discendenti in tre coorti europee di donne in gravidanza.

PIAMA Birth Cohort Study

- Studio di coorte olandese
- Coinvolge bambini nati nel periodo Luglio 1996-Ottobre 1997
- Saranno seguiti fino all'età di 8 anni per identificare i fattori di rischio ambientali legati all'insorgenza di asma e allergie

The Danish National Birth Cohort

Questo studio, iniziato nel 1996, si propone di reclutare 100.000 donne all'inizio della gravidanza e di continuare il follow-up nei discendenti attraverso interviste telefoniche. Una banca biologica viene creata con il sangue prelevato dalla madre durante la gravidanza e quello del bambino preso dal cordone ombelicale dopo la nascita.

. MAS-90 The German Multicenter Atopy Study M

Segue i bambini dal 1990 a oggi per quanto riguarda le potenziali variazioni di alcuni geni e i loro effetti sui livelli elevati di Ig E nel sangue.

National Children's Study (NCS)

- Segue più di 100.000 bambini negli USA da prima della nascita all'età di 21 anni
- Esamina l'influenza di fattori ambientali, fisici, chimici, comportamentali e sociali sulla salute e il benessere dei bambini
- Risultati preliminari di questo "gigantesco" studio saranno disponibili nel 2008-2009

SIDRIA-Italian Study on Respiratory Disorders in Childhood and the Environment

- Condotta fra Novembre 1994 e Gennaio 1995
- Indaga la prevalenza di asma e i sintomi respiratori in bambini di età scolare in relazione a sesso, latitudine, urbanizzazione e stato socio-economico

ISAAC-International Study of Asthma and Allergies in Childhood

- Coinvolge moltissimi paesi permettendo di confrontare diverse popolazioni
- Viene indagata la prevalenza mondiale di asma, rinocongiuntivite allergica e atopia.

GASPII-Genetica e Ambiente: Studio Prospettico sull'Infanzia in Italia

Ha arruolato, da Giugno 2002 a Maggio 2004, circa 1000 bambini nati nella ASL Roma E per studiarne alcune patologie in relazione alle condizioni ambientali e a caratteristiche genetiche derivate dal sangue prelevato al bambino.

CO.N.ER

(Programma speciale ex art. 12, comma 2, lettera b)

- Studio di una coorte di neonati in Emilia Romagna
- Interazione gene-ambiente

Unità operative coinvolte

- Istituto Clinico di Pediatria Preventiva e Neonatale (UniBo)
- Istituto di Genetica Medica (UniBo)
- Scuola Superiore di Politiche per la Salute (UniBo)
- Dipartimento Epidemiologia A.S.L. Roma E

Obiettivi/1

- Arruolare una coorte di circa 1.000 neonati nella città di Bologna e Provincia
- Creare una banca biologica per futuri test genetici
- Stimare l'incidenza di condizioni morbose frequenti nella prima infanzia
- Valutare differenze di incidenza in rapporto a fattori biologici, familiari e ambientali

Obiettivi/2

- Acquisire nuove conoscenze sui determinanti delle patologie dell'infanzia
- Migliorare la programmazione della promozione della salute e della cura dei bambini

Approvazione Comitato Etico

In data 27 Aprile 2004 il Comitato Etico S. Orsola Malpighi ha espresso un parere favorevole allo svolgimento dello studio.

Criteri di arruolamento

- Neonati sani di Bologna e provincia
- Età della madre superiore a 18 anni
- Madre di cittadinanza italiana

Raccolta delle informazioni alla nascita

- **questionario M1**: La madre: ambiente, stile di vita, salute e gravidanza
- **questionario D1**: La madre: la dieta in gravidanza
- **questionario M2**: La madre: il parto
- **questionario B1**: Il bambino: la nascita e i primi giorni
- **questionario P1**: Il padre: ambiente, stile di vita e salute

Campioni biologici/1

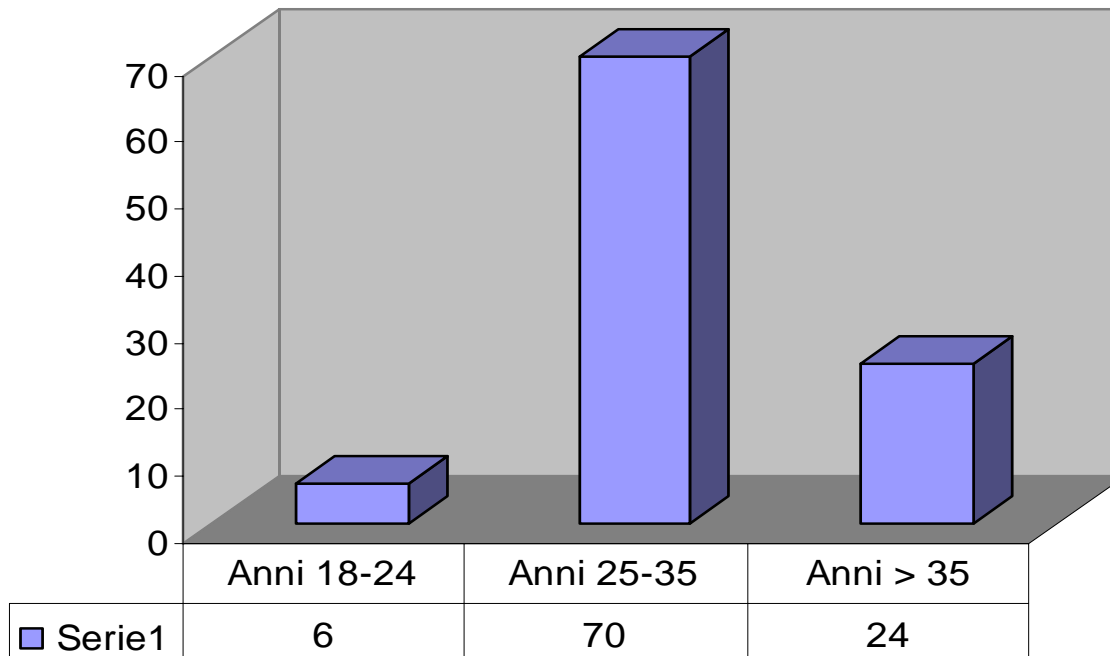
E' prevista la raccolta e conservazione di campioni di sangue per l'estrazione del Dna e del siero della madre e del bambino, che saranno conservati creando una banca materiali biologici.

Campioni biologici/2

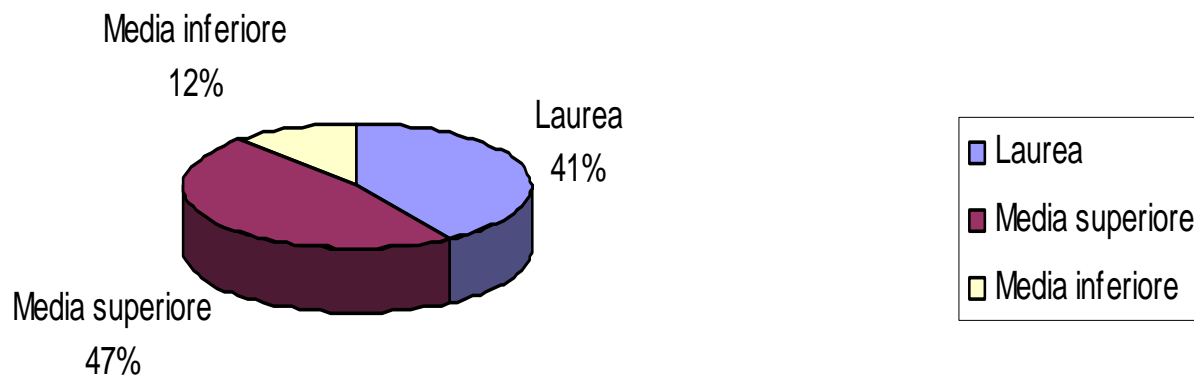
- Prelievo di sangue dal bambino: si esegue il prelievo di sangue dal cordone ombelicale.
- Prelievo di sangue dalla madre: alle madri dei bambini viene effettuato un prelievo di sangue venoso.

DATI PRELIMINARI
SUI PRIMI 100 CASI

Età delle donne arruolate nello studio

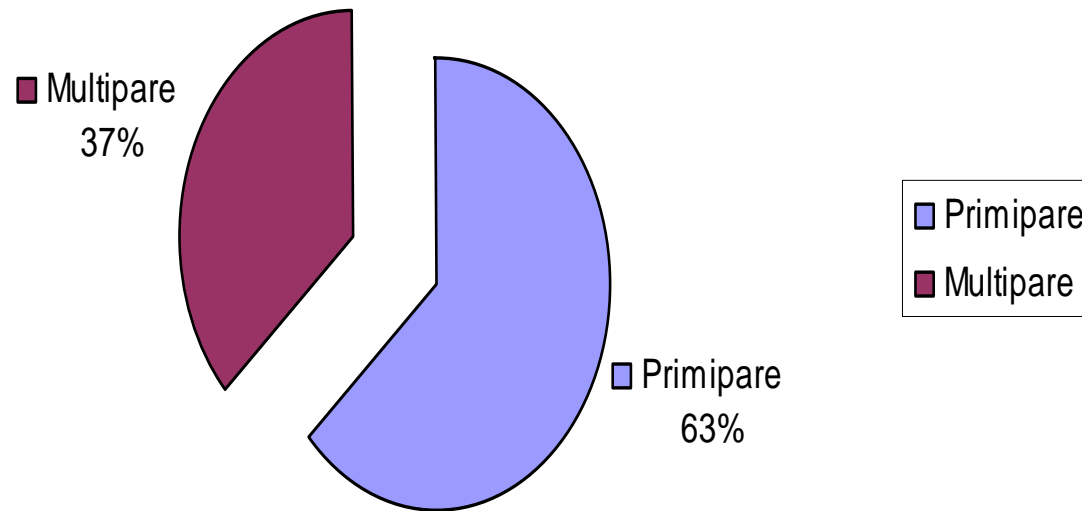


Livello di istruzione delle donne arruolate nello studio



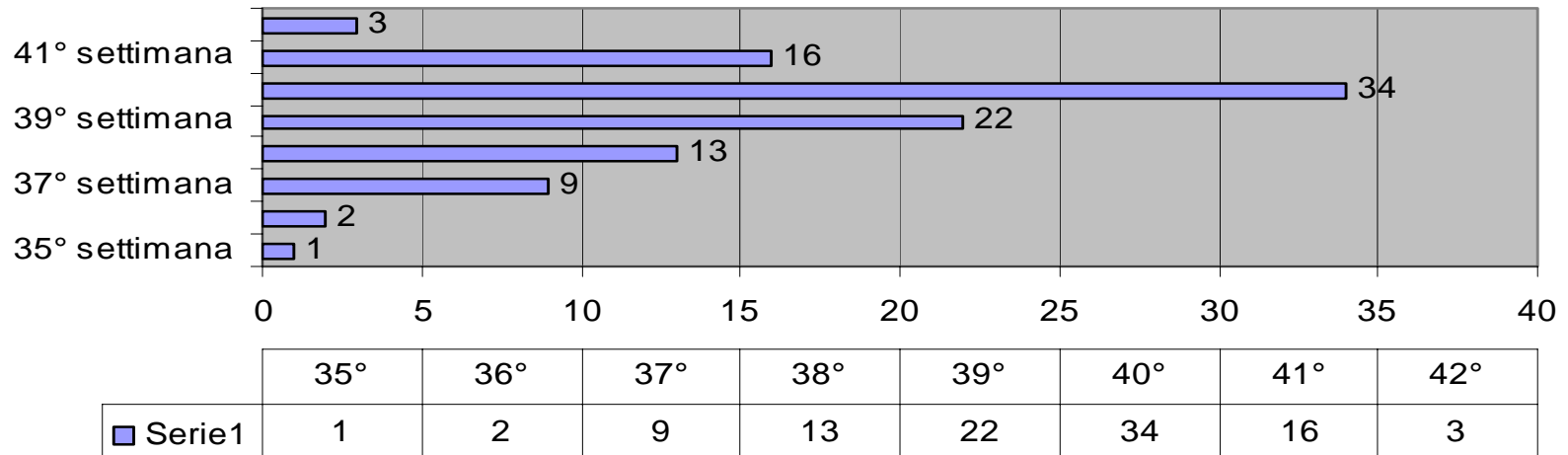
Il loro livello di istruzione è elevato: 41 donne hanno conseguito la laurea (41%), 47 hanno un diploma di scuola media superiore (47%) e 12 hanno un diploma di scuola media inferiore (12%).

Esperienze precedenti di parto delle donne arruolate nello studio



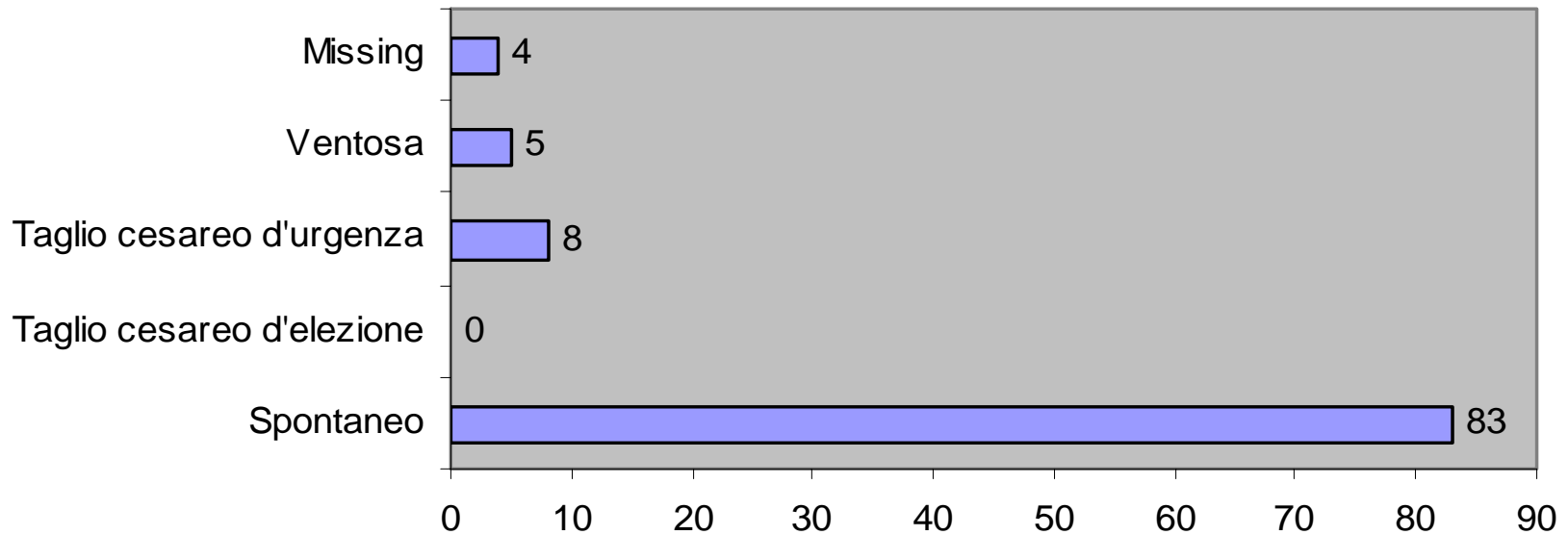
63 donne sono primipare (63%), mentre 37 hanno già avuto altre gravidanze (37%).

Età gestazionale



I neonati, hanno un'età gestazionale compresa fra la 35° settimana e la 42° settimana.

Tipo di parto



Dei 100 neonati, 83 sono nati con parto spontaneo (83%), 8 con taglio cesareo d'urgenza (8%), nessuno con taglio cesareo d'elezione (0%), 5 con utilizzo di ventosa (5%)