

EREDITÀ DELLA GEMELLAZIONE IN FAMIGLIE DI GEMELLI MONOZIGOTI

L. GEDDA, O. RUSSO, M. CAPONE

Istituto di Genetica Medica e Gemellologia Gregorio Mendel, Roma

Heredity of Twinning in Families of Monozygotic Twins

Whereas the existence of some genetic factor underlying the phenomenon of twinning is almost generally accepted with respect to DZ twins, no such agreement exists with respect to MZ twins. The possible existence of genetic factors underlying MZ twinning has been verified through an analysis of segregation in the sibships of MZ twins and in those of their parents, carried out on a sample of 57 MZ twin pairs (30 M and 27 F). Haldane's a priori method has been applied, considering the sample as obtained through a complete and through an incomplete ascertainment. The results may lead to cautiously confirm the hypothesis of some genetic conditioning of MZ twinning.

L'interesse verso il problema dell'ereditarietà della gemellazione già si andava manifestando circa un secolo fa con Curgenven, che nel 1869 segnalava una famiglia con tale caratteristica. Seguirono numerosi studi sul problema; tra questi i lavori di Masson (1876), Wakley (1895), Cory (1895), Féré (1898). Ma si deve a Weinberg (1902) una impostazione più ampia e razionale del problema ed il merito di averlo affrontato alla luce delle leggi mendeliane. L'Autore asseriva che l'ereditarietà della gemellazione è limitata al sesso femminile e, per quanto riguarda la gemellazione DZ, ipotizzava un tipo recessivo mendeliano.

Dahlberg (1926) ammette la tendenza ereditaria alla gemellazione DZ nelle madri, ma la ritiene improbabile nei padri; per quanto riguarda invece la gemellazione MZ, la considera possibile in entrambi i genitori. Inoltre rileva come le madri che hanno partorito gemelli DZ sembrano presentare in seguito una più alta frequenza di parti gemellari MZ, e viceversa (il che, tuttavia, non è statisticamente sicuro).

D'altro canto Greulich (1934) sostiene che il fattore ereditario esiste solo per la gemellazione DZ con eguale importanza sia nel padre che nella madre.

Gedda e Brenci (1965) hanno portato ulteriori prove del condizionamento ereditario della gemellonesi dimostrando un significativo aumento dell'aggregazione familiare della gemelliparità in famiglie di gemelli.

Altri hanno indirizzato la loro ricerca sull'identificazione dei modelli di trasmissione del carattere "gemelliparità". Alcuni hanno ammesso un meccanismo di tipo recessivo, con l'interessamento di uno o più geni (McArthur 1952, Penrose 1959).

Per Waterhouse (1950) la tendenza alla gemellazione DZ aumenta proporzionalmente con l'età materna fino ad un massimo di 35-39 anni, mentre per la MZ la tendenza rimane costante con il variare dell'età materna. L'analisi della prole di genitori uno dei quali è gemello sembra confermare una ereditarietà del fenomeno.

Secondo Wyshak e White (1965) non esiste una conformità dei dati sperimentali da loro rilevati ad un modello di trasmissione autosomico semplice, ed ipotizzano per la trasmissione geni polirecessivi la cui espressione è limitata al sesso femminile. I loro risultati portano sostegno alle ipotesi di McArthur e Penrose, pur riconoscendo la necessità di un approfondimento dell'analisi ed un ampliamento della disposizione sperimentale, che possano permettere di indagare in maniera più decisiva sulle ipotesi riguardo all'ereditarietà della gemellazione e del ruolo delle gonadotropine sulla produzione di gemelli DZ.

MATERIALE E METODO

Per risolvere il problema della conformità dei risultati sia a modelli recessivi semplici che a modelli polimeri, abbiamo disposto un esperimento, che sul a base di 57 casi indice rappresentati da 30 coppie gemellari MZ bimaschili e 27 coppie gemellari MZ bifemminili, della stessa età (8-10 anni), ha permesso l'analisi della distribuzione della gemellarità nei 57 spazi familiari. Nella popolazione familiare, a diversi livelli genealogici, è stato rilevato il rapporto di segregazione gemelli/mononati con metodiche di stima diverse per ciascun livello. I livelli considerati sono quello dei probandi, analizzato mediante lo studio delle loro fratric, e quello dei genitori, studiato analizzando le fratric dei genitori ed i genitori stessi.

I dati sperimentali del rilevamento sono riassunti nella Tab. 1. Poiché il campione familiare non è campione casuale, in quanto selezionato per la presenza di almeno un parto gemellare a livello delle generazioni dei probandi, è stato utilizzato per l'analisi il metodo di valutazione corretta del rapporto di segregazione (Duhamel et al. 1960) a livello delle generazioni considerate e a livello dei soli genitori.

Conoscendo la frequenza della gemellazione in una popolazione panmittica, f , la legge di Hardy-Weinberg ci permette di calcolare la probabilità p della presenza del gene determinante nelle ipotesi di dominanza e di recessività, poiché nella popolazione la probabilità della presenza degli omozigoti per il gene p (per semplificare, designamo il gene per la sua probabilità) è p^2 , quella degli eterozigoti è $2pq$ (q indica la probabilità di presenza del gene sano; $q = 1 - p$) e quella degli omozigoti in q^2 .

Le probabilità delle differenti unioni, che si confondono con la loro frequenza, nei matrimoni realmente consumati, sono:

$$f_0 = q_4 \text{ per l'unione } qq \times qq \quad f_2 = 2p^2q^2 \text{ per l'unione } qq \times pp \quad f_4 = 4p^3q \text{ per l'unione } qp \times pp$$

$$f_1 = 4q^3p \text{ per l'unione } qq \times pq \quad f_3 = 4p^2q^2 \text{ per l'unione } qp \times qp \quad f_5 = p^4 \text{ per l'unione } pp \times pp$$

Si verifica che $\sum_{i=0}^{i=5} f_i = 1$.

Per l'ipotesi di recessività, che è quella che interessa direttamente nel nostro caso, il quadro delle unioni è schematizzato nella Tab. 2.

Se ne trae: $K_R \sum_{i=3}^{i=5} f_i = 1$; $\sum_{i=3}^{i=5} f_i = 4p^2q^2 + 4p^3q + p^4 = p^2(p + 2q)^2 = p^2(2 - p)^2$; $K_R = \frac{1}{p^2(2 - p)^2}$.

La probabilità $\tilde{\omega}_R$ d'apparizione di una coppia gemellare è:

$$\tilde{\omega}_R = K_R(1/4 f_3 + 1/2 f_4 + f_5) = \frac{1}{p^2(2 - p)^2} (p^2q^2 + 2p^3q + p^4) = \frac{1}{(2 - p)^2}$$

Ovviamente, non si trova obbligatoriamente un genitore gemello per ogni coppia gemellare. Quindi si può calcolare con la formula di Bayes la probabilità per cui un matrimonio che abbia fornito una coppia gemellare, comporti almeno un genitore gemello:

$$\pi_R = \frac{K_R(1/2 f_4 + f_5)}{\tilde{\omega}} = p(2 - p)$$

Quanto a "p", si deduce dalla relazione $f = p^2$.

Per la valutazione della segregazione a livello delle fratric dei genitori nelle quali la selezione del carattere non è più attuata per la presenza di un parto gemellare per fratria, ma per la presenza di almeno un allele per fratria, abbiamo utilizzato un metodo analogo al precedente, schematizzato nella Tab. 3:

$$K_A \sum_{i=1}^{i=5} f_i = 1$$

$$K_A = \frac{1}{1 - q^4}; \tilde{\omega}_A = K_A(p^2q^2 + 2p^3q + p^4) = \frac{p^2(q^2 + 2pq + p^2)}{1 - q^4} = \frac{p^2}{1 - q^4}$$

RISULTATI E DISCUSSIONE

I risultati dell'analisi condotta con il metodo precedentemente descritto sono riassunti nella Tab. 4. I valori attesi sono stati calcolati nell'ipotesi di un modello ereditario monomero diallelico autosomico recessivo semplice.

Per quanto riguarda le frequenze attese tra i genitori dei probandi, esse sono state dimezzate in quanto il carattere "gemelli-parità" si considera limitato solo al sesso femminile.

Tali risultati conducono al rigetto di un modello di trasmissione della gemellogenesi monomero diallelico quando, come nel nostro caso, si parta da casi indice MZ.

Questo contributo assume quindi il valore di una ricerca pilota, necessaria per un orientamento più preciso nelle scelte dei modelli di trasmissione, che in conseguenza dovranno indirizzarsi prevalentemente verso modelli polimeri.

Tab. 1. Rapporti di segregazione nei campioni sperimentali

	Parti gemellari	Mono-nati	Totale
Fratric dei candidati	57	90	147
Genitori	1	113	114
Fratric dei genitori	12	541	553

Tab. 3. Campione selezionato per la presenza di un allele a

Tipi di unione	Frequenza nella popolazione generale	Probabilità di nascita di una coppia gemellare
$q q \times p q$	$f_1 = 4 q^3 p$	—
$q q \times p p$	$f_2 = 2 p^2 q^2$	—
$q p \times q p$	$f_3 = 4 p^2 q^2$	1/4
$q p \times p p$	$f_4 = 4 p^3 q$	1/2
$p p \times p p$	$f_5 = p^4$	1

Tab. 2. Campione selezionato per la presenza di un caso indice

Tipi di unione	Frequenza nella popolazione generale	Probabilità di nascita di una coppia gemellare
$q p \times q p$	$f_3 = 4 p^2 q^2$	1/4
$q p \times p p$	$f_4 = 4 p^3 q$	1/2
$p p \times p p$	$f_5 = p^4$	1

Tab. 4. Coppie gemellari

	Frequenza di coppie osservate		Frequenza di coppie attese		χ^2	p
	(1)	(2)	(1)	(2)		
Tra le fratrie dei probandi	57	0.3877	41.2	0.2802	6.05	0.0147
Tra i genitori	1	0.0087	11.9	0.1048	9.98	0.0015
Tra le fratrie dei genitori	12	0.0216	18.3	0.0332	2.17	0.1380

(1) = fr. assolute; (2) = fr. relative

BIBLIOGRAFIA

- Cory R. 1895. The influence of inheritance on the tendency to have twins. *Lancet*, 2: 1105.
- Curgenven 1869. Hereditary twin bearing family. *Tr. Obst. Soc. London*, 11: 106.
- Dahlberg G. 1926. Twin births and twins from a hereditary point of view. *Inaug. Diss., Uppsala*.
- Duhamel J., Berthon G., Dubarry J.J. 1960. Etude mathématique de l'hérédité de la polyose recto-colique. *J. Genet. Hum.*, 9: 65-77.
- Gedda L., Brenci G. 1965. Lo studio dei gemelli come metodo di ricerca in genetica umana. In L. Gedda (ed.): *De Genetica Medica* [Vol. 2, pp. 437-470]. Roma: Ed. Istituto Mendel.
- Greulich W.W. 1934. Heredity in human twinning. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 19: 391-431.
- McArthur N. 1952. A statistical study of human twinning. *Ann. Eugenics*, 16: 338-350.
- Masson A. 1876. De l'hérédité des grossesses gémeillaires. *Gaz. Obst. Gynecol. de Paris*.
- Penrose L.S. 1959. *Outline for Human Genetics*. New York: Wiley, 88: 104.
- Wakley 1895. The influence of inheritance on the tendency to have twins. *Lancet*, 2: 1289.
- Waterhouse J.A.H. 1950. Twinning in twin pedigrees. *Br. J. Soc. Med.*, 4: 197-216.
- Weinberg W. 1902. Problem des Mehrlingsgeburtenstatistik. *Z. Geburtshilfe Gynaekol.*, 47.
- Wyshak G., White C. 1965. Genealogical study of human twinning. *Am. J. Public Health*, 55: 1586-1593.

Prof. Luigi Gedda, Istituto Mendel, Piazza Galeno 5, 00161 Roma, Italy.