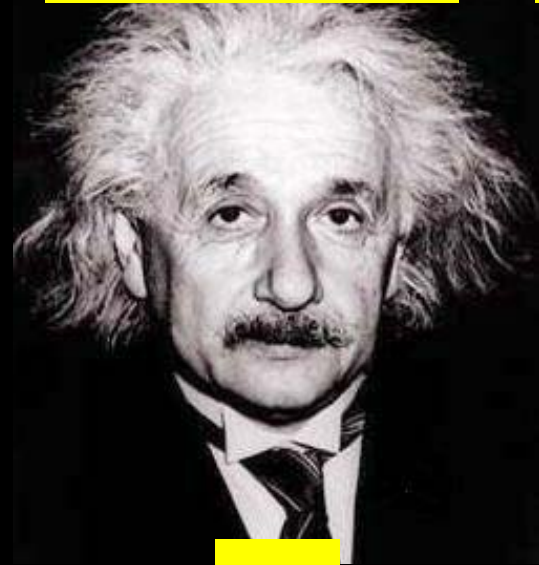




*“But remember
throughout that no
cause is efficient
without a
predisposition of the
body itself,
otherwise, external
factors which affect
one would affect all.”
(Galen, 130-200 CE)*

Paradosso del valore K: La complessità non correla con il numero di cromosomi

Homo sapiens



46

Lysandra atlantica



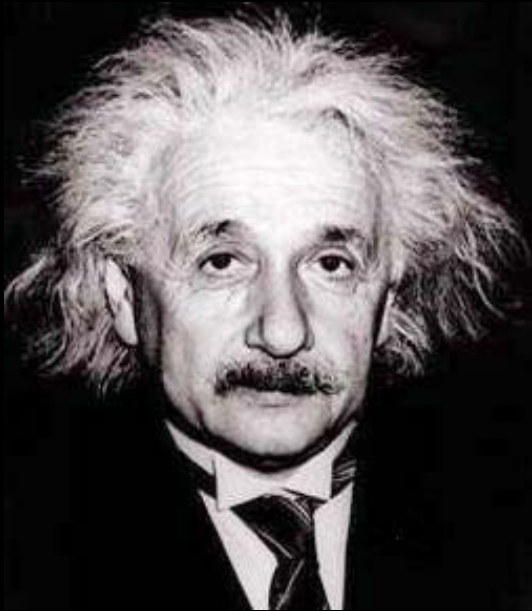
250

Ophioglossum reticulatum



1260

Paradosso del valore C: la complessità non correla con la grandezza del genoma.

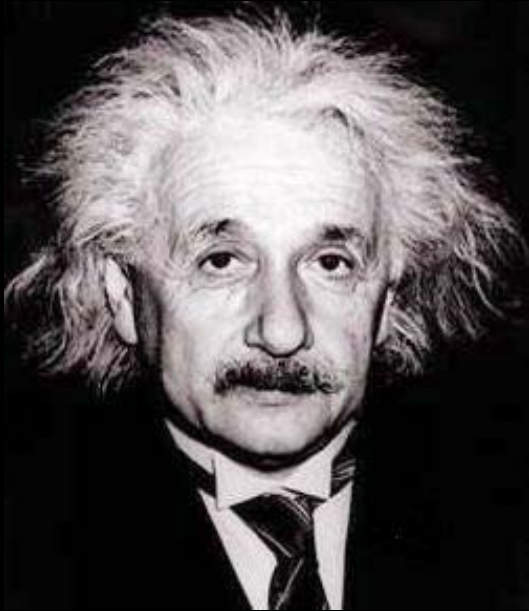


Homo sapiens



Amoeba dubia

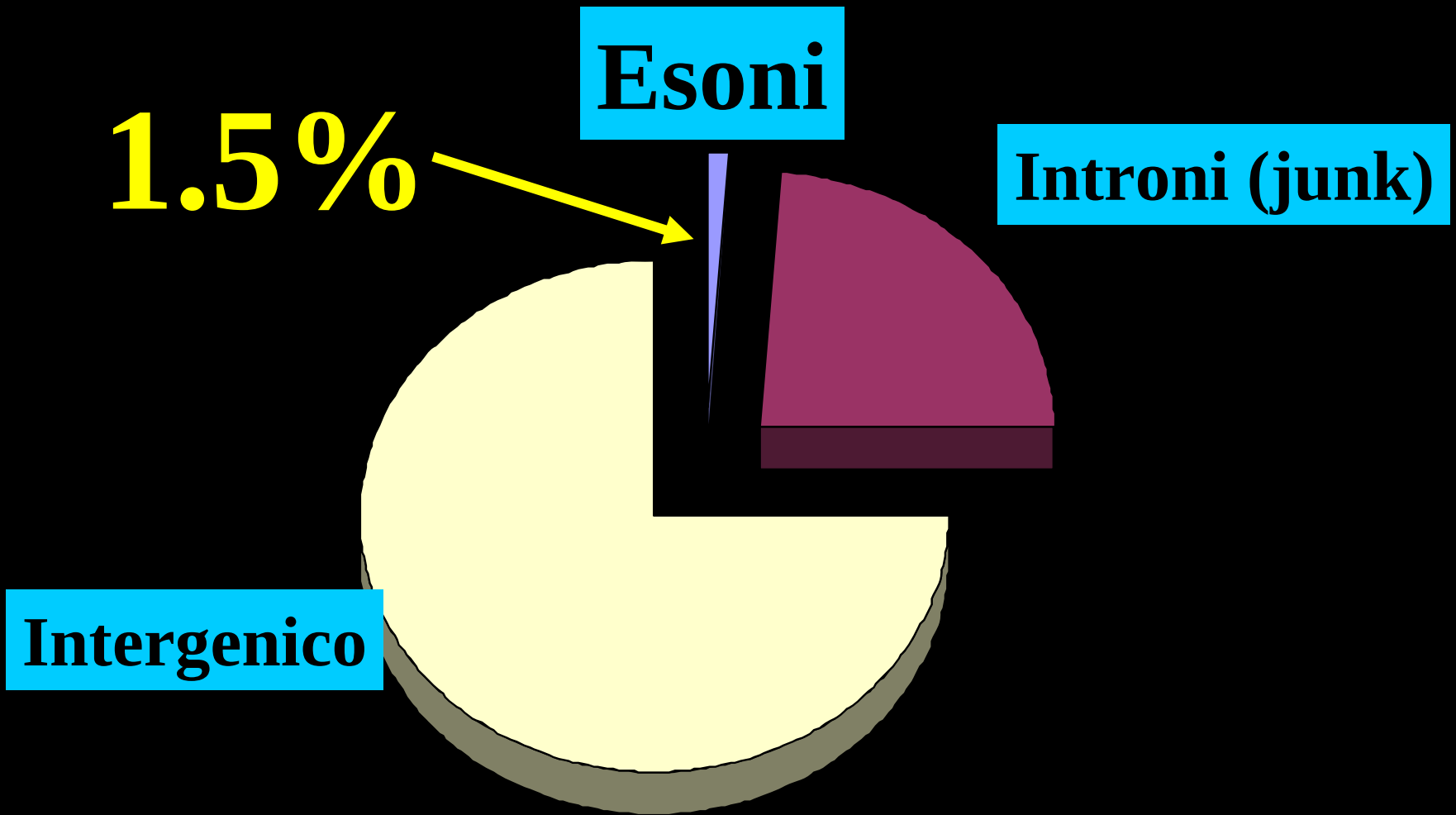
Paradosso del valore N: la complessità non correla con il numero dei geni.



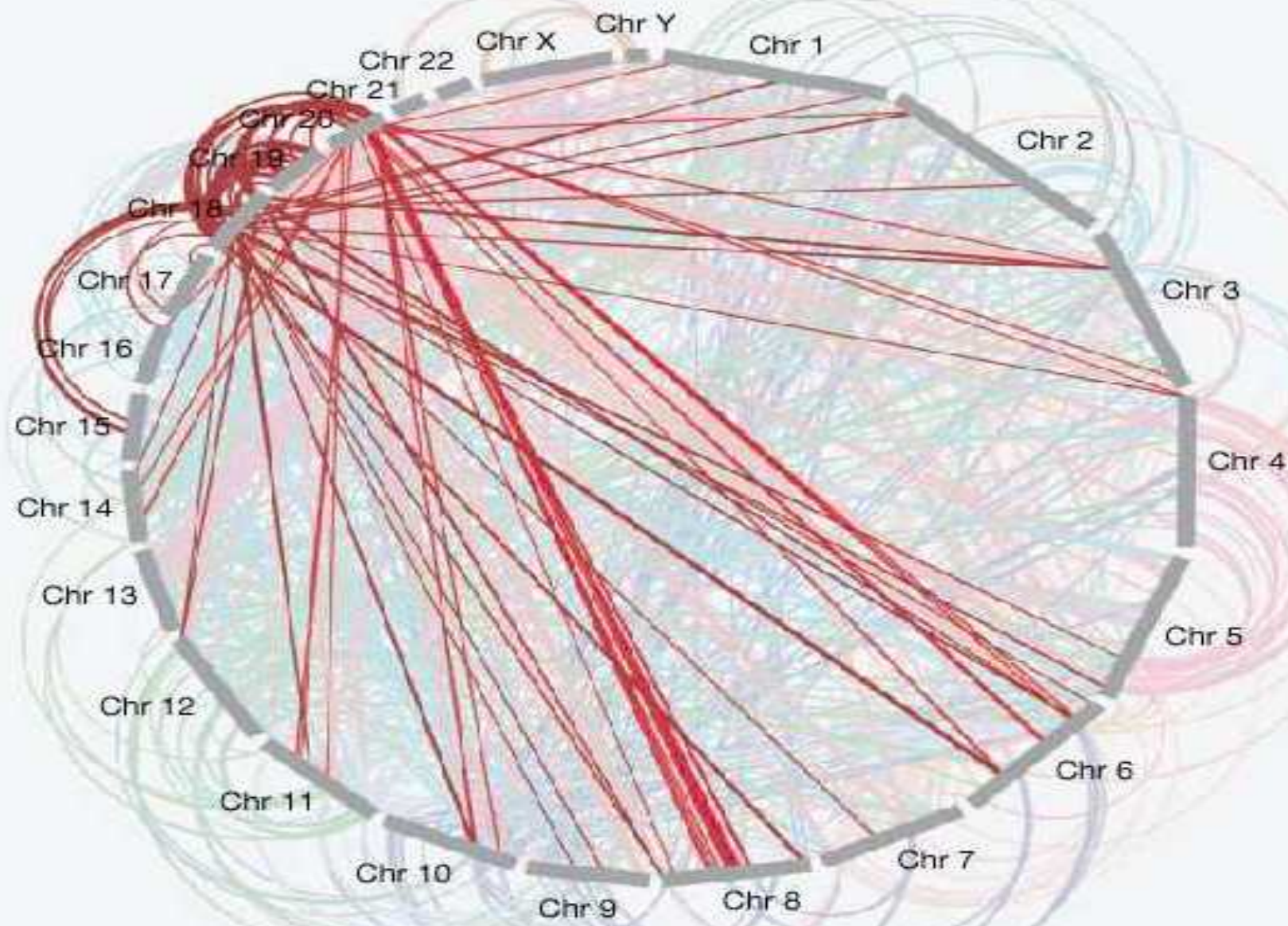
~24,000 genes



~50,000 genes



Il genoma è vuoto?





JOHN NICOLAS
TRAVOLTA/CAGE

IN ORDER
TO TRAP
HIM,

HE MUST
BECOME
HIM.

0.1%

FACE/OFF

MADE BY JESSIE WU



1%



JOHN
TRAVOLTA/CAGE

IN ORDER
TO TRAP
HIM,



FACE/OFF

HE MUST
BECOME
HIM.

0.1%



MADE BY JESSIE WU

Il 99.9% del DNA è identico in tutti gli individui

Lo 0.1% del DNA mostra variabilità

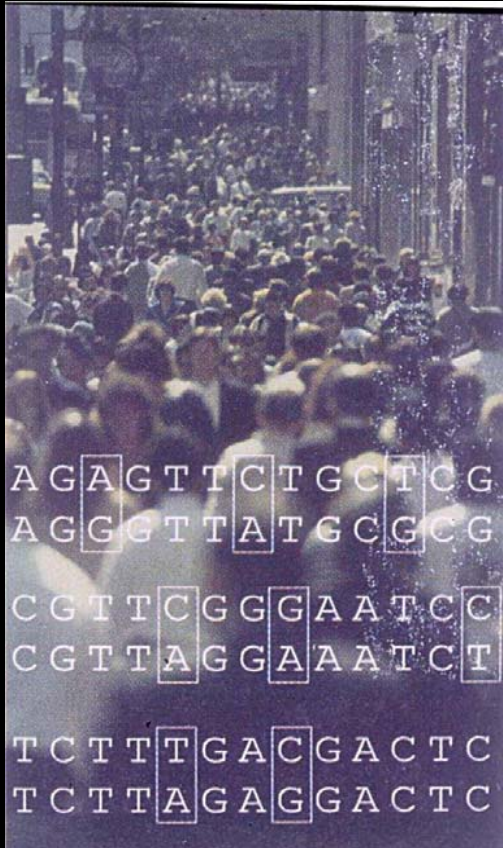


SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS

SNPs

I NUMERI

- **10 MILIONI** Gli SNP presenti nel genoma
- **4 - 8** Gli SNP presenti in ogni gene
- **300-1000** Le bp che separano ogni SNPs
- **150.000** Gli SNPs non sinonimi
- **17%** Gli SNPs inutilizzabili nei DB
- **6%** Gli SNPs rari (<20%)
- **53%** Gli SNPs comuni (>20%)
- **27%** Gli SNPs comuni ai 3 gruppi



Ad alcuni loci le persone hanno sequenze nucleotidiche differenti

...	C	C	A	T	T	G	A	C	...
...	G	G	T	A	A	C	T	G	...
...	C	C	G	T	T	G	A	C	...
...	G	G	C	A	A	C	T	G	...



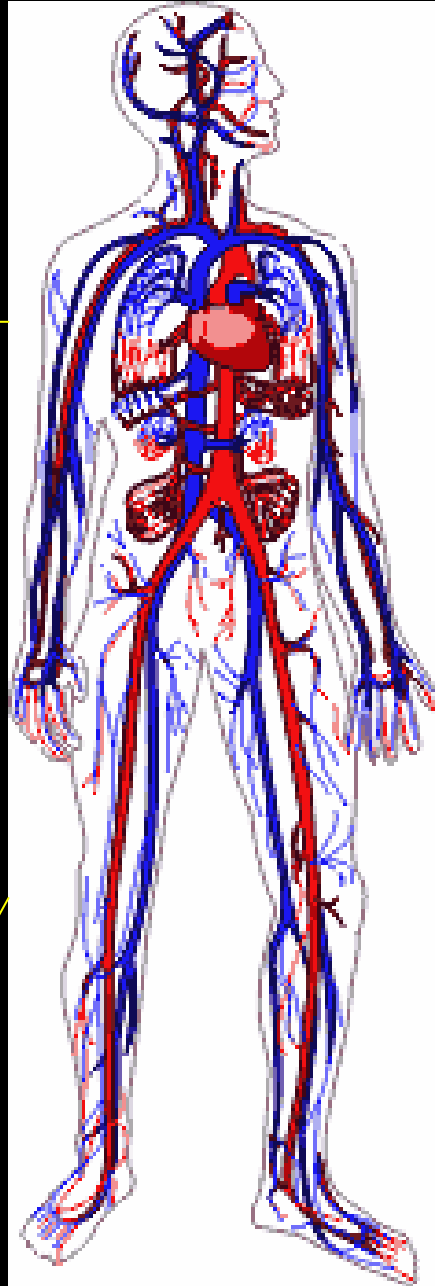
ictus

Cancro mammella

Diabete

Obesità

Patologie dell'intestino



Depressioni-manie

Infarto del miocardio

Ipertensione

ipercolesterolemia

Schizofrenia



HEART
DISEASE

CANCER

STROKE



LA VARIABILITA' INTER-INDIVIDUALE

*“If were not for the great variability
between individuals, Medicine might be a
Science not an Art”*

Sir William Osler

“The principles and Practice of Medicine, 1892”

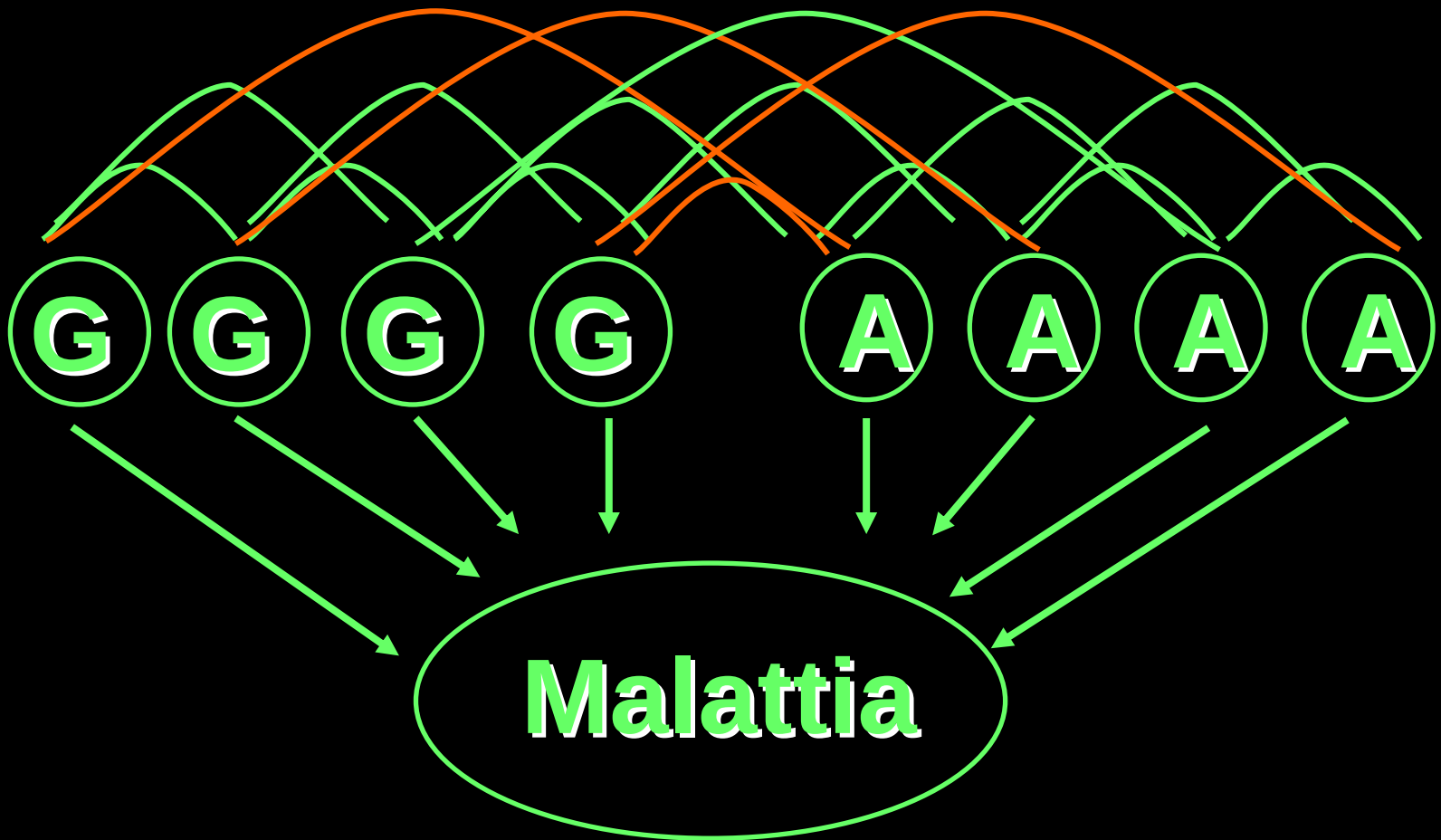




Malattie semplici

- Rare
- Dipendono, principalmente, da un singolo gene (Major Locus) **geni causativi**
- Seguono le leggi mendeliane di segregazione
- Mutazioni: evidenza di alleli rari

Malattie Complesse



Malattie complesse

- frequenti
- Modello di eredità non ben definito (più geni, fattori ambientali) geni di suscettibilità
- Definizione della malattia non chiara (eterogeneità fenotipica)

Malattie complesse

Soltanto gli individui geneticamente predisposti sviluppano la malattia, ma soltanto se esposti ai fattori ambientali scatenanti

Malattie complesse

Chi eredita geni di suscettibilità ad una data malattia, non eredita la certezza di ammalarsi, bensì un **rischio maggiore** rispetto alla popolazione generale di svilupparla

Dalle semplici alle complesse

Semplici

- Malattie Rare
- Singoli geni (Major Loci)
- Mutationi: alleli rari

Complesse

- Malattie frequenti
- Molte varianti comuni in più loci:
polimorfismi
- Grande variabilità tra la popolazione

... E allora...

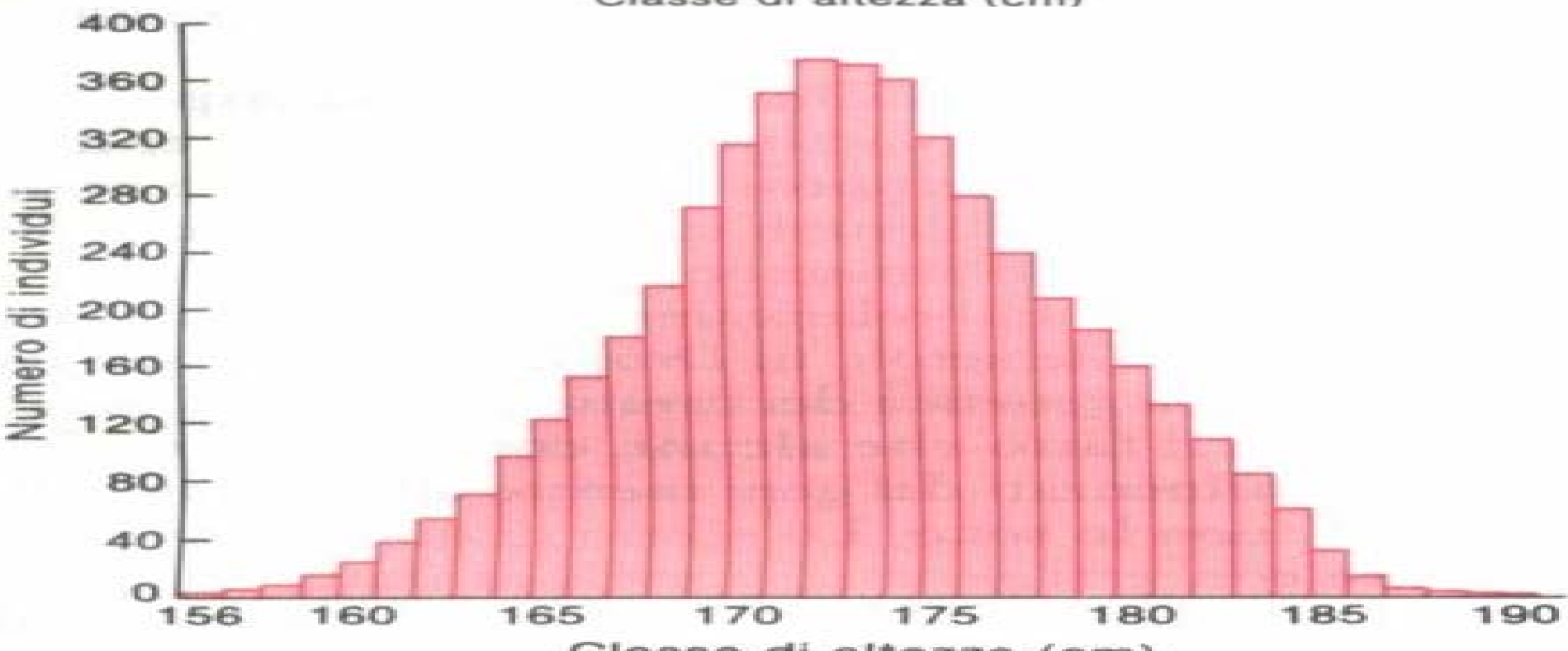
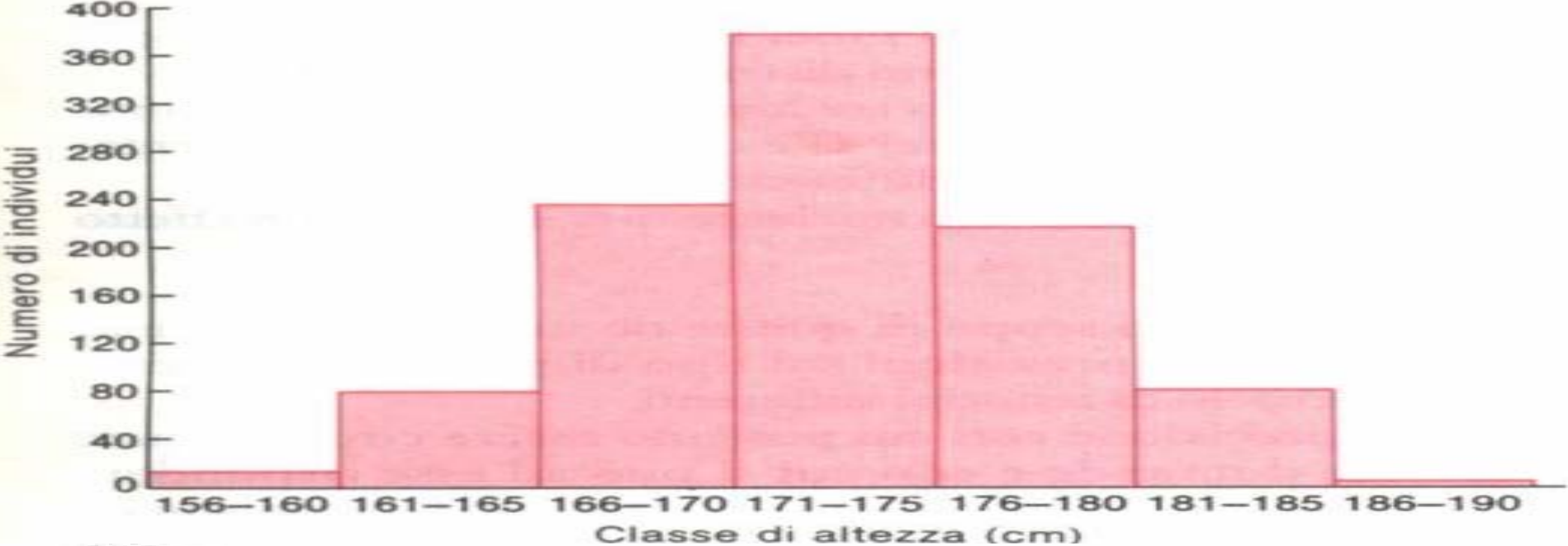
Varianti comuni = malattie comuni

$$\mathbf{CV = CD}$$

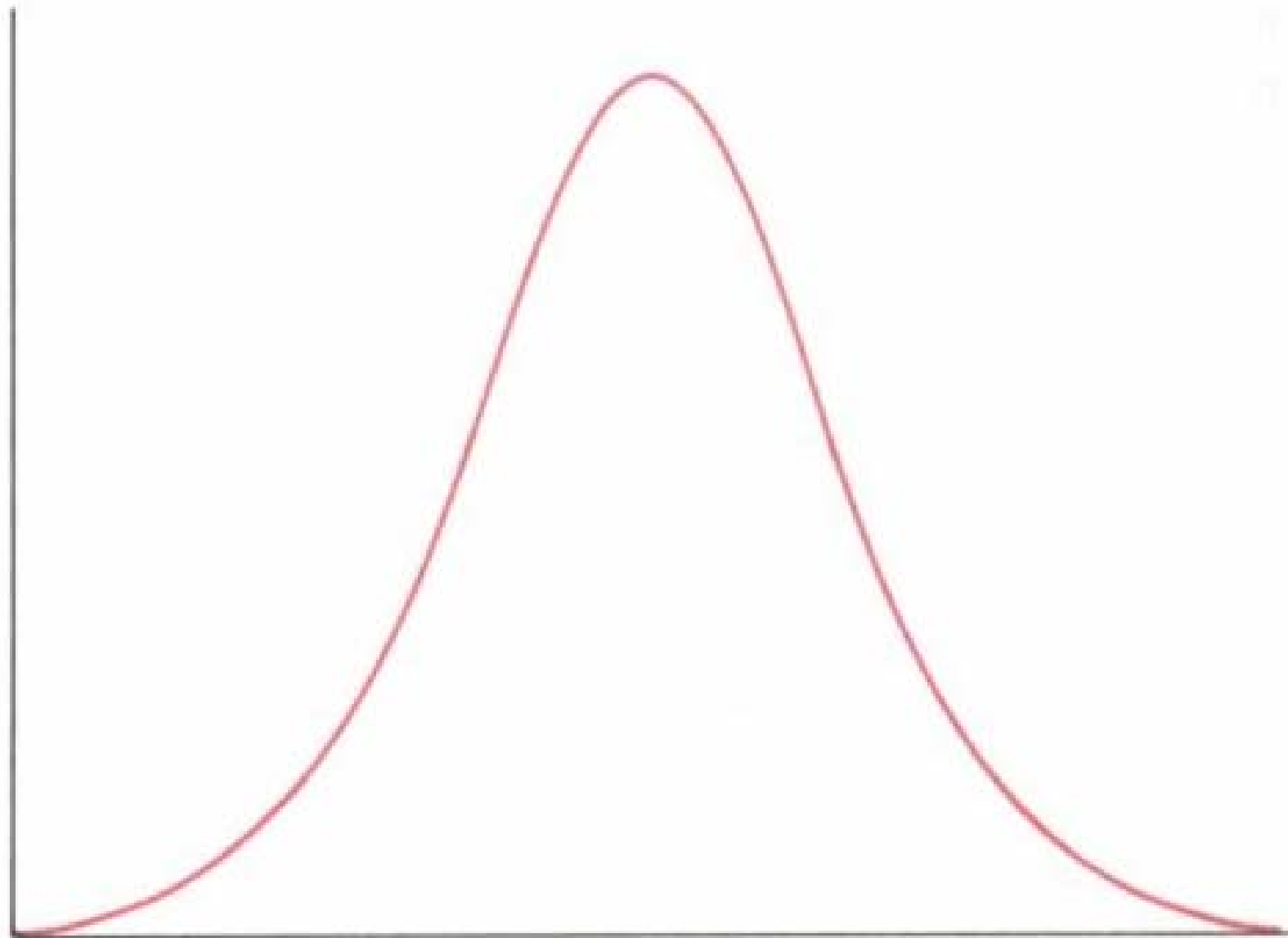
I caratteri poligenici (complessi) sono
caratteri quantitativi

Non è possibile rispondere alla domanda:
"c'è o non c'è?"

Caratteri continui



Funzione di distribuzione



Altezza (cm)

Smoking

Stroke

Lung Disease

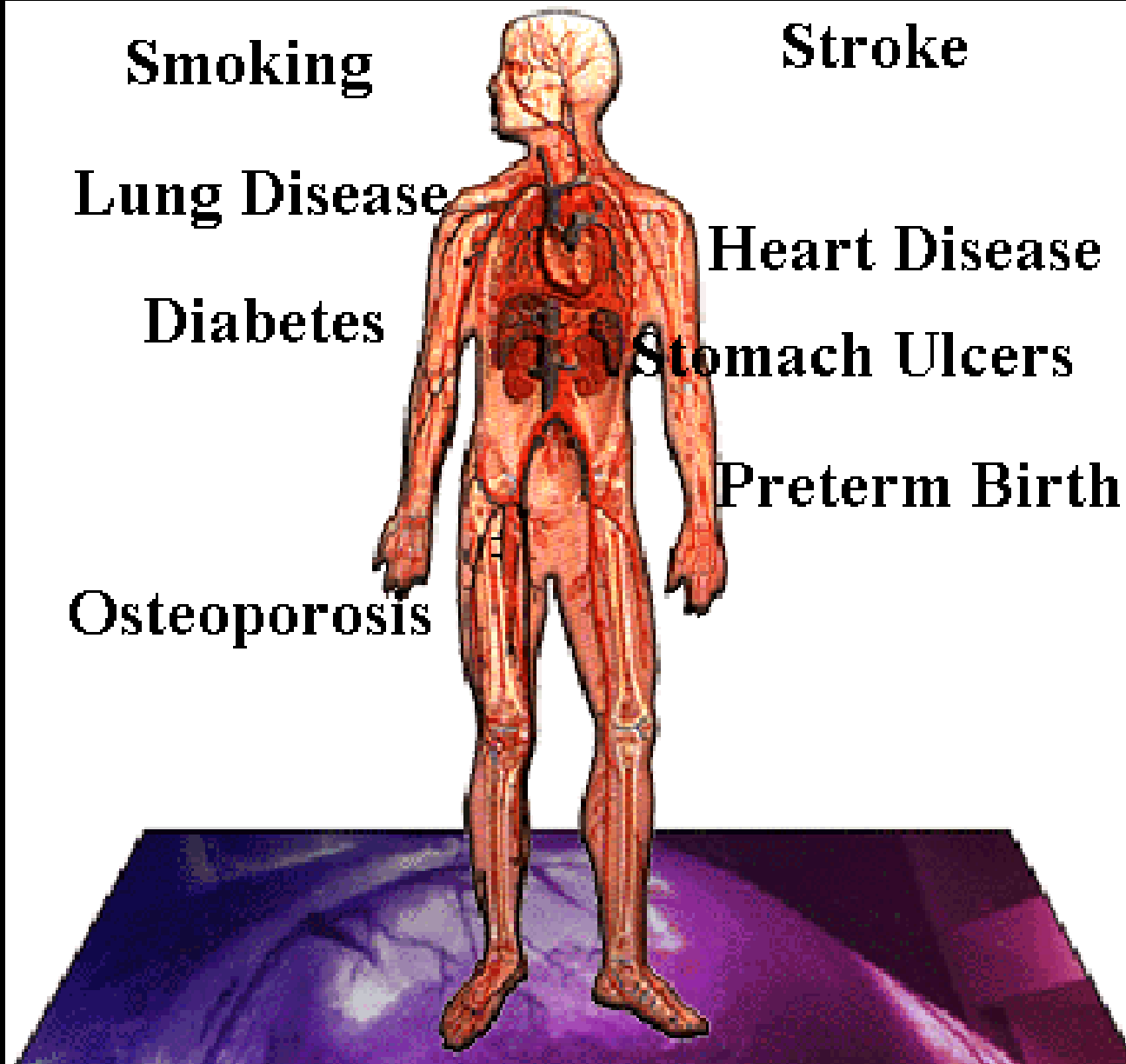
Heart Disease

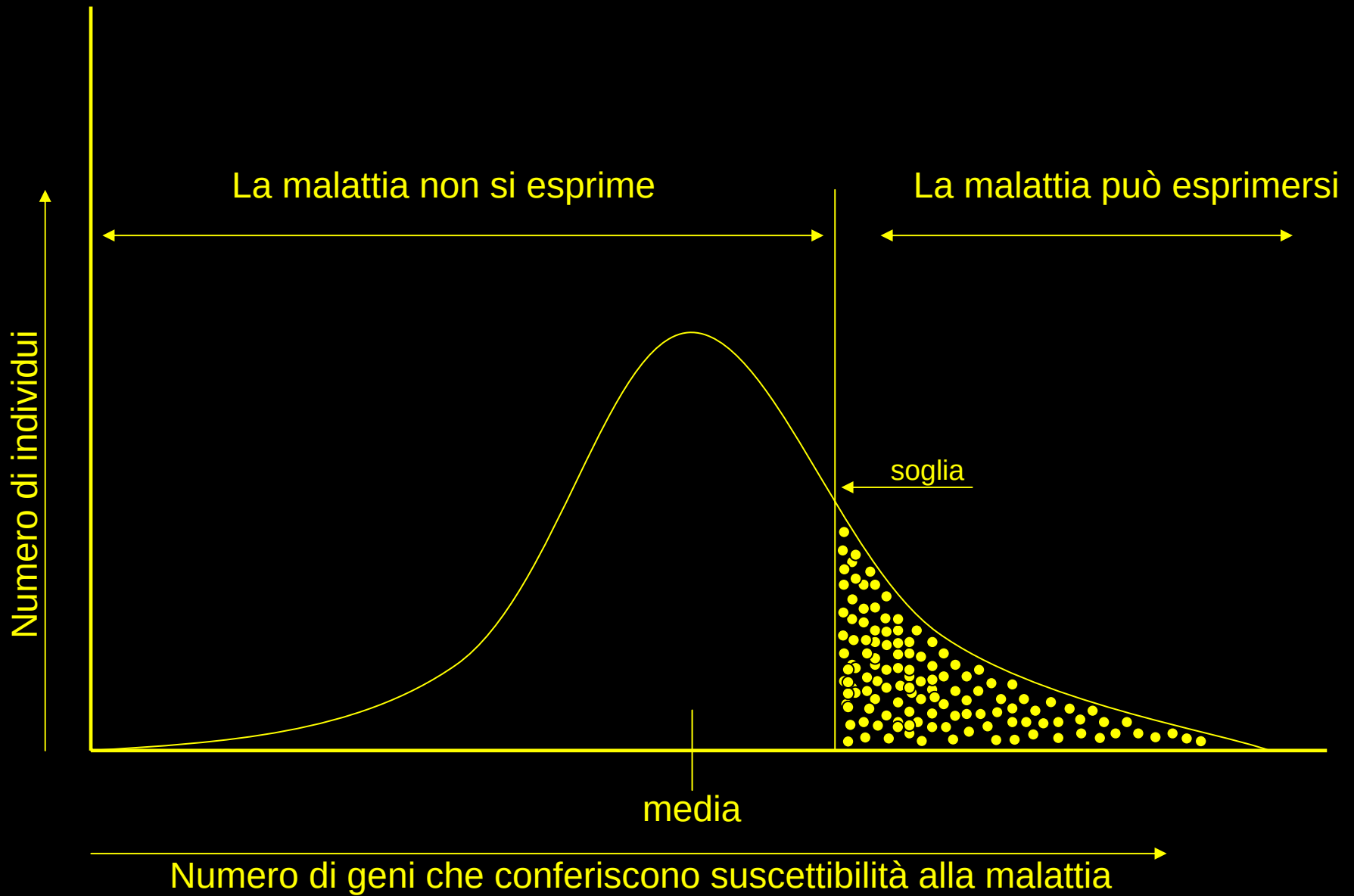
Diabetes

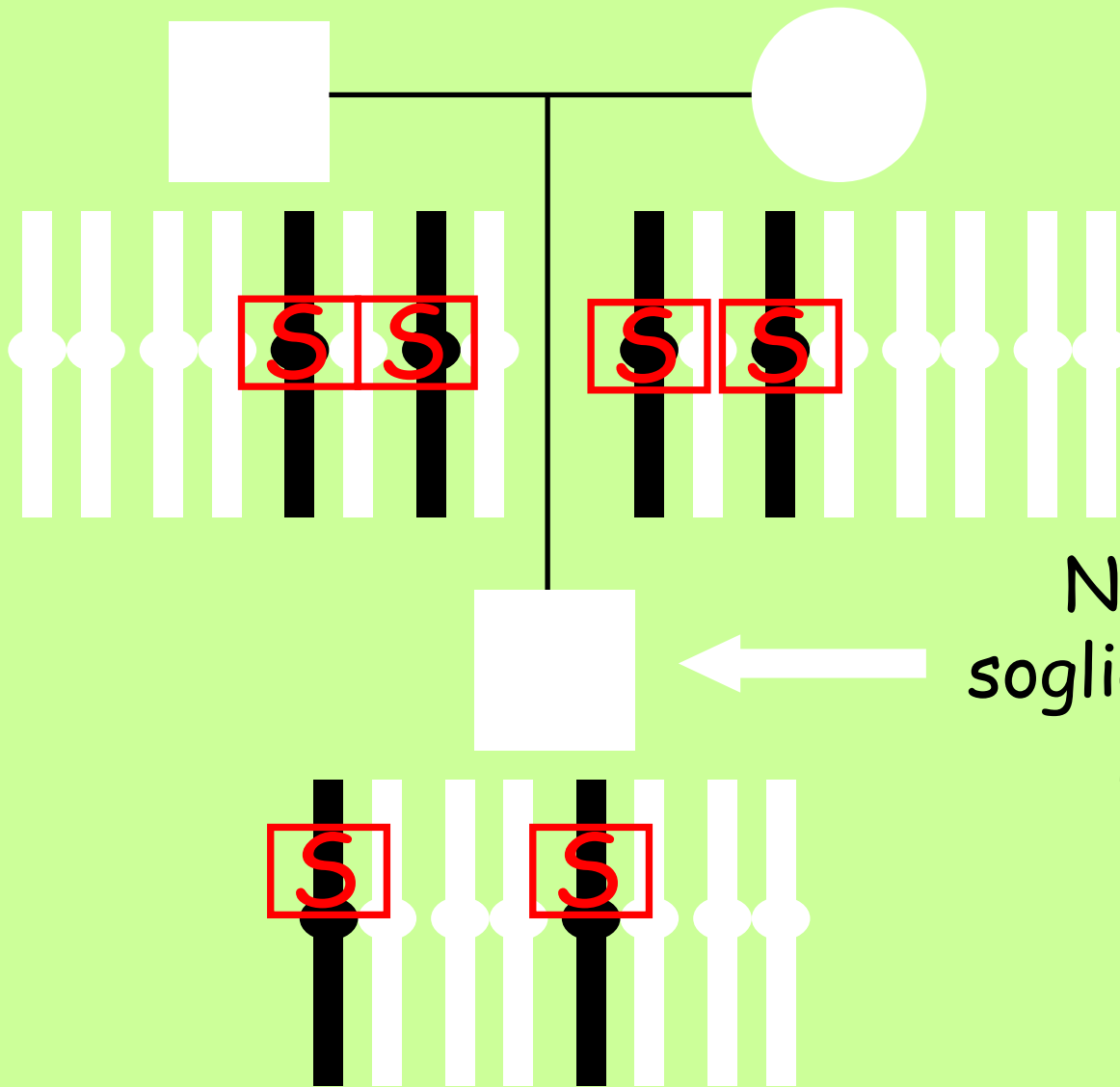
Stomach Ulcers

Preterm Birth

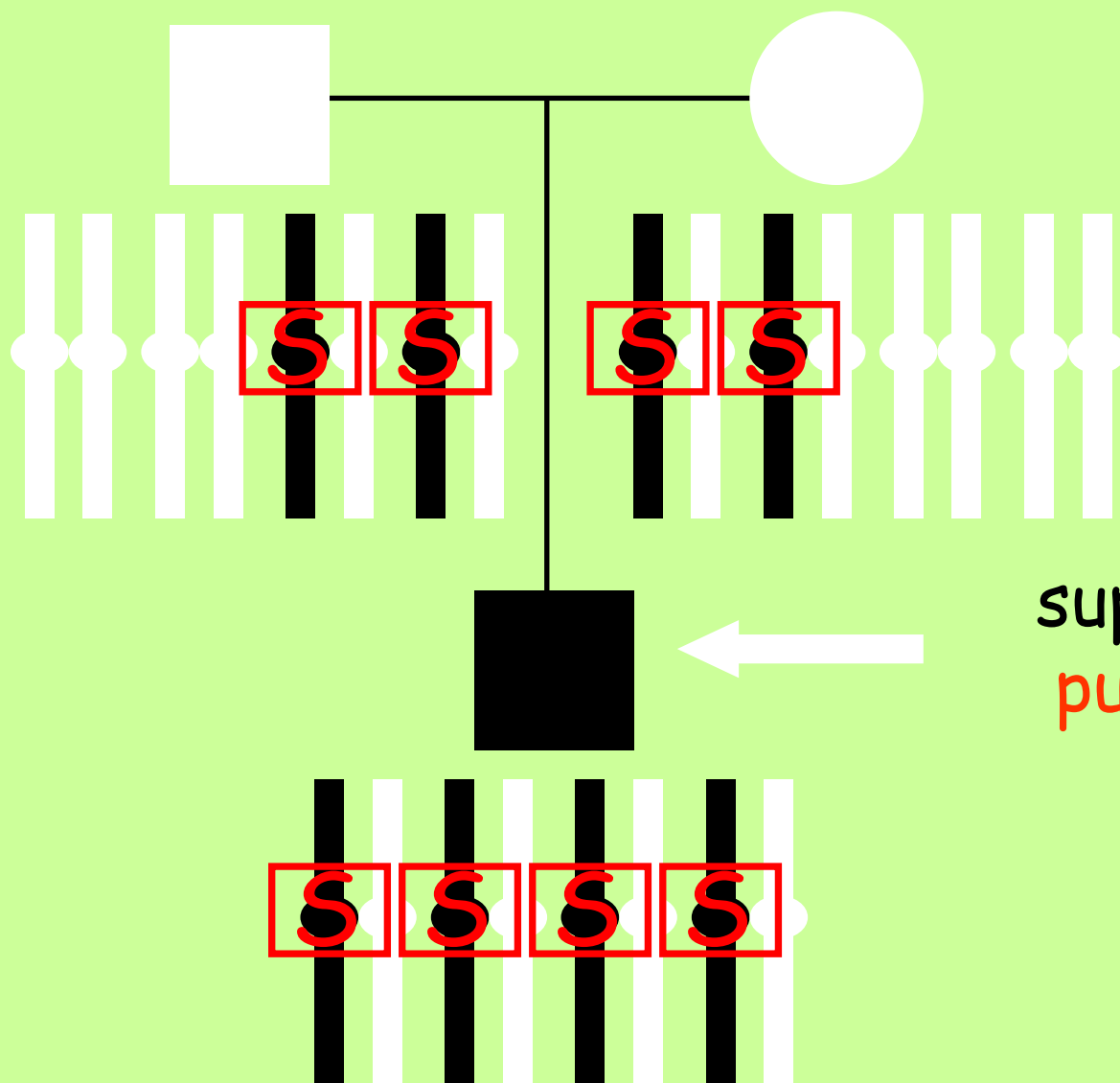
Osteoporosis



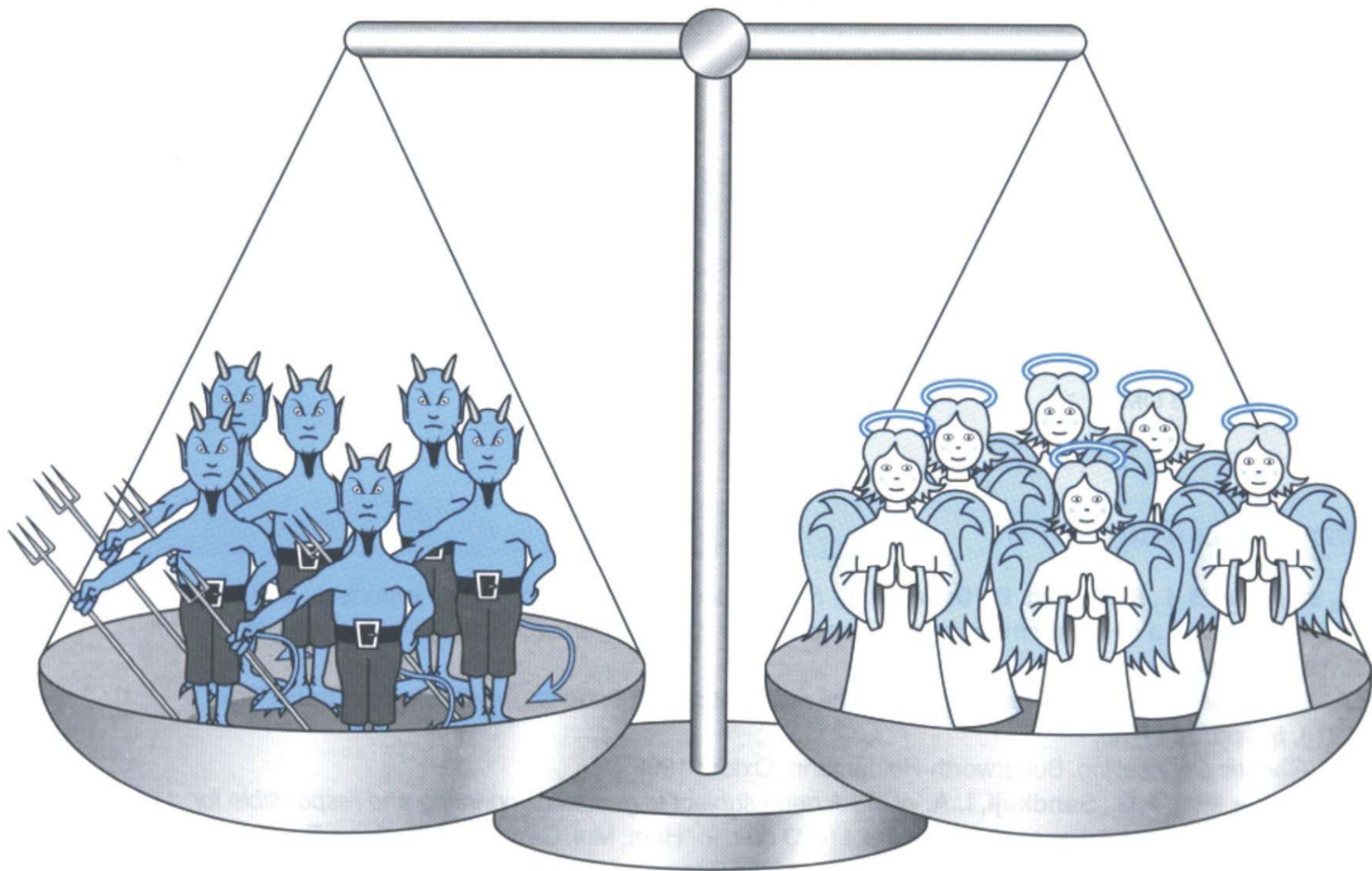




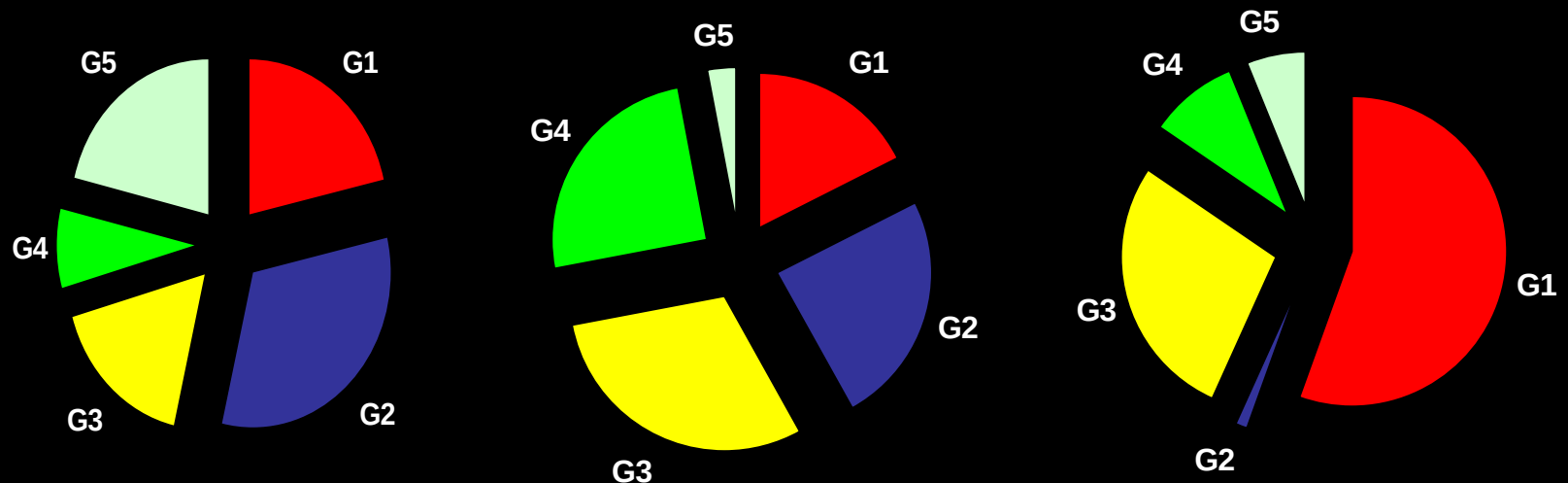
Non supera la
soglia, non sviluppa
la malattia



supera la soglia,
può sviluppare
la malattia

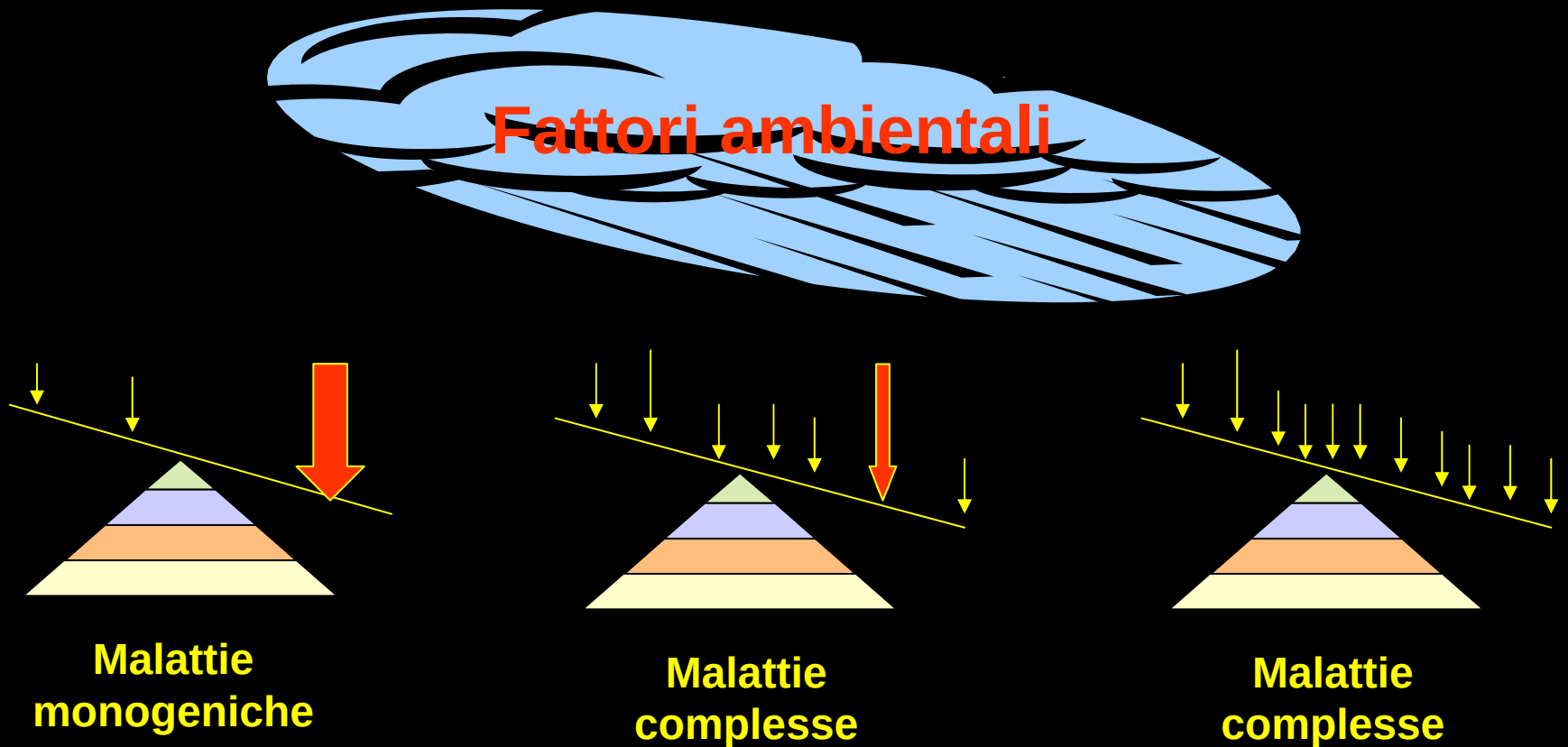


Modelli genetici per le malattie complesse

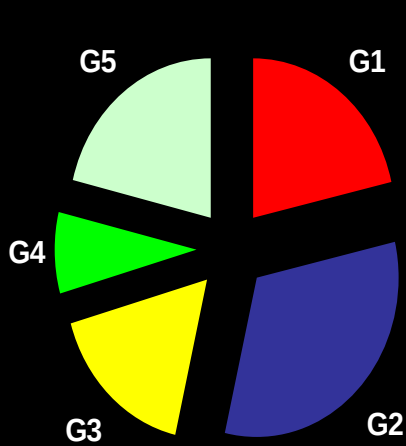


Lo stesso “carattere” o “malattia” può essere il risultato ultimo di differenti combinazioni a vari loci.

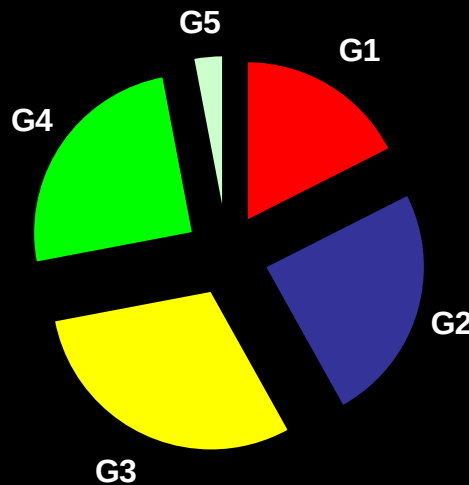
Non esiste un modello unico per le malattie complesse



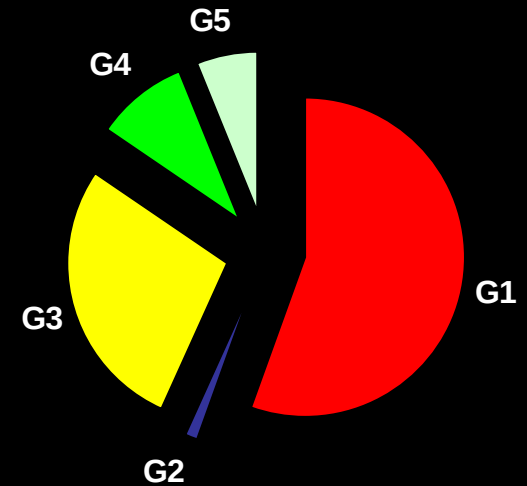
Grande variabilità inter-individuale delle patologie



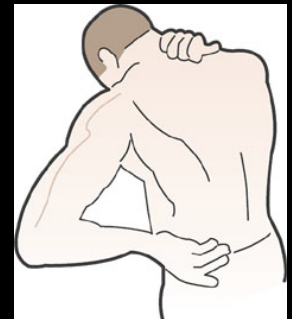
Paziente 1



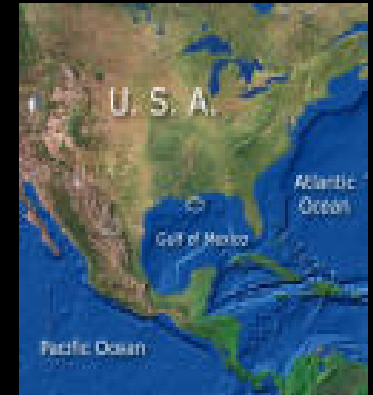
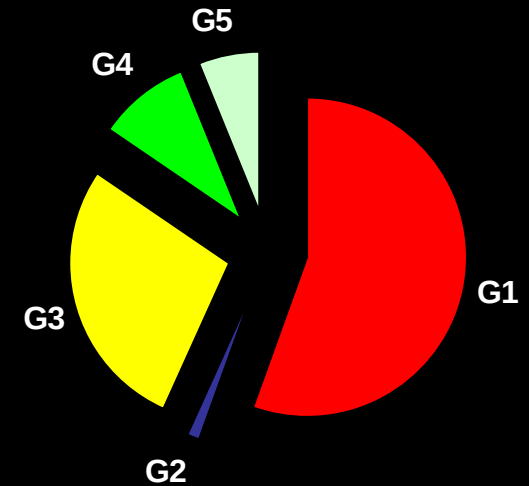
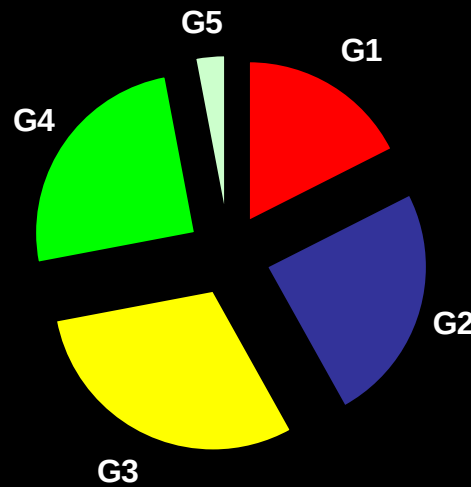
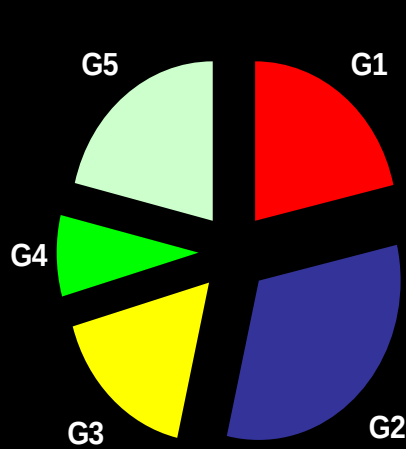
Paziente 2



Paziente 3



Popolazioni diverse hanno proprie combinazioni di alleli di suscettibilità



Perchè studiare la genetica delle malattie complesse?

EPIDERMOLISI BULLOSA	1-5:100.000
PSEUDOXANTOMA ELASTICO	1:100.000
CHERATOSI FOLLICOLARE	1-2:100.000
Vitiligine	1-2:100
Psoriasi	2-4:100
Dermatite Atopica	1-2:100
Artrite Psoriasica	1:100

Valutazione della componente genetica



- L'ereditabilità (h^2) esprime in che misura la variabilità fenotipica dipende da effetti genetici, ed è quindi, in prima approssimazione, trasmissibile alla progenie.
- Può variare da 0 (la variabilità del carattere dipende interamente da effetti di natura ambientale) a 1 (la variabilità del carattere dipende interamente da effetti di natura genetica), e spesso è espressa in termini percentuali.

$$H^2 = V_g / V_t$$

Ereditabilità (h^2): proporzione della variabilità totale di una popolazione che può essere attribuita alla variabilità genetica. Si usa comunemente per indicare quanto un tratto è influenzato da fattori genetici in una data popolazione.

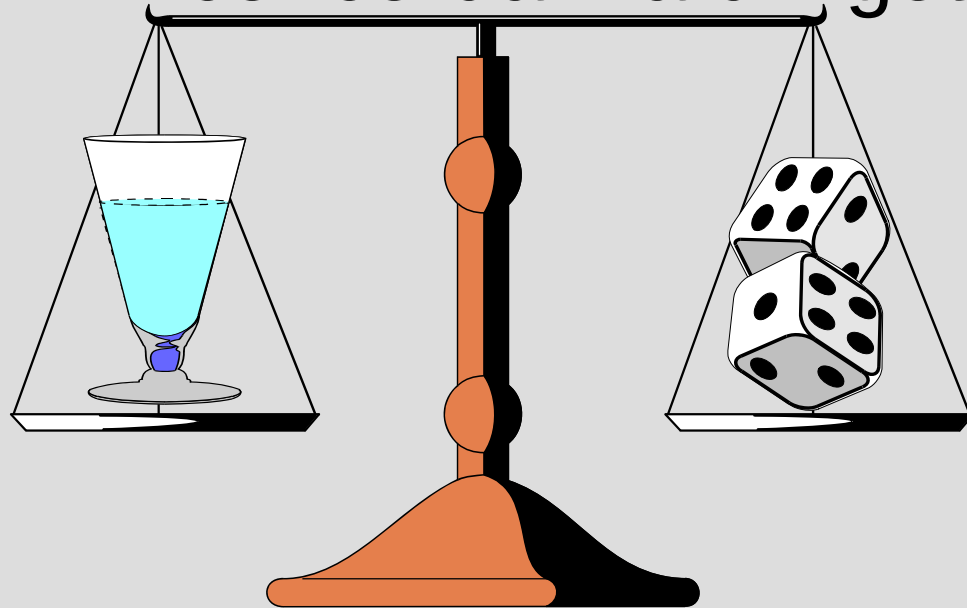
$$h^2 = \frac{\text{Variazione genetica}}{\text{Variazione totale}} = \frac{\text{Variazione genetica}}{\text{Variazione genetica} + \text{Variazione ambientale}} = \frac{V_G}{V_G + V_E}$$

Ereditabilità

misura dei fattori genetici: l'ereditabilità (h^2)

Conc. monozigotici - Conc. dizigotici

1 - concordanza dizigotici



A) MONOZIGOTICI



DIZIGOTICI



Nessuna differenza
nessuna ereditabilità

B) MONOZIGOTICI



DIZIGOTICI



Poca differenza
poca ereditabilità

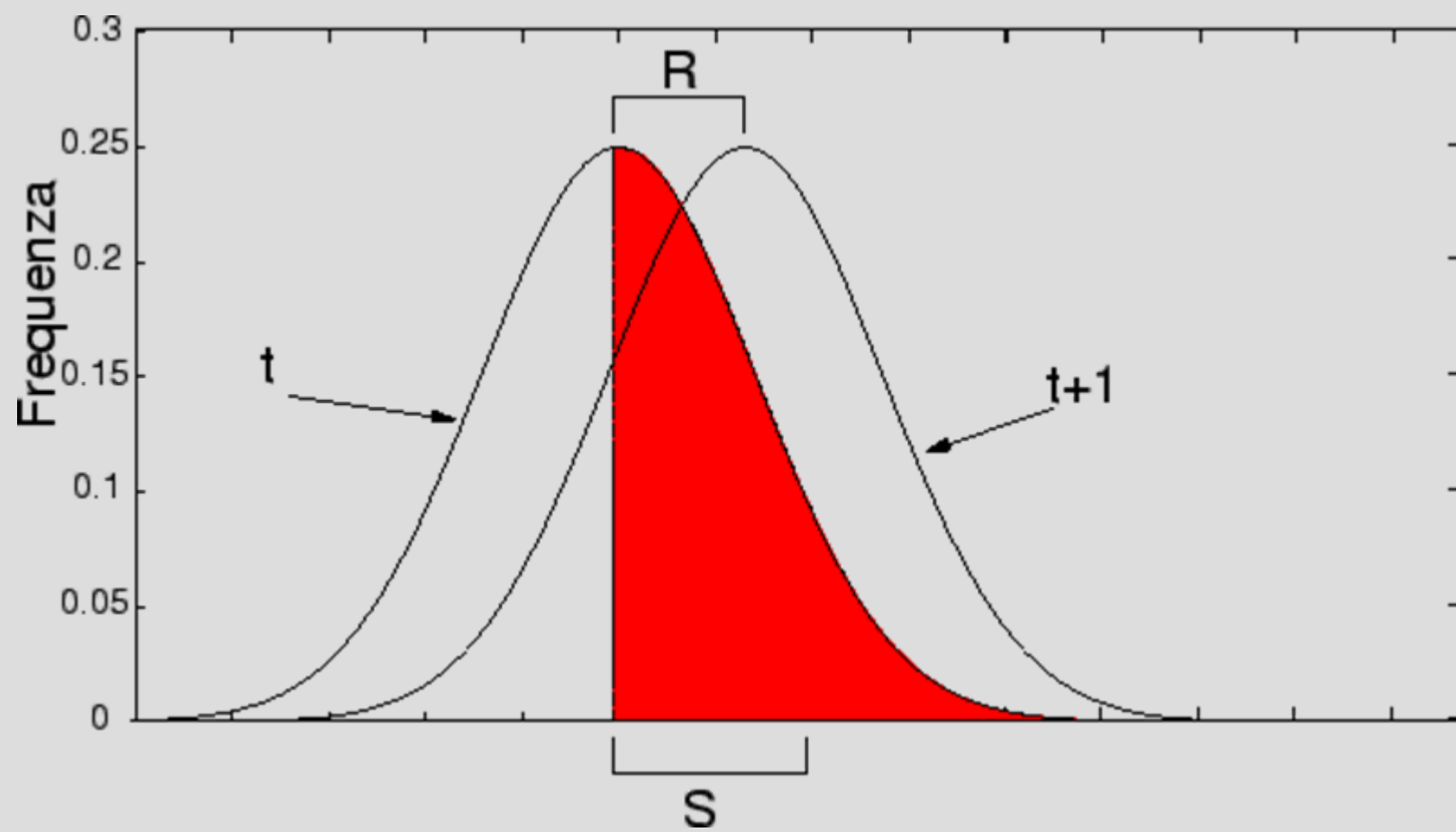
C) MONOZIGOTICI



DIZIGOTICI



maggiore differenza
maggiore ereditabilità



Rischio relativo: rapporto tra la frequenza di una malattia multifattoriale in un consanguineo della persona affetta e la frequenza della stessa malattia nella popolazione generale.

$$\lambda_r = \frac{\text{frequenza della malattia nei consanguinei di grado } r \text{ della persona affetta}}{\text{frequenza della malattia nella popolazione generale}}$$

r = grado di consanguineità

Metodi di studio

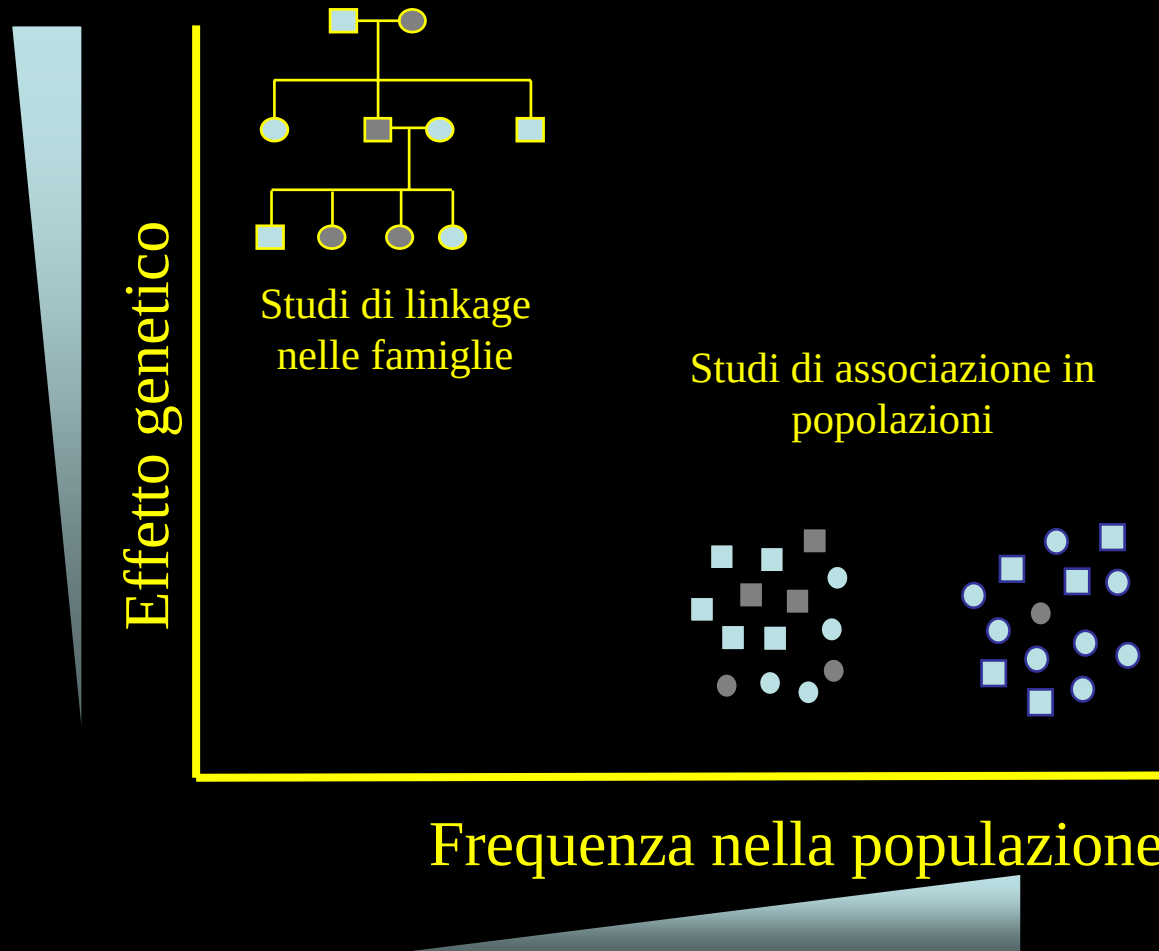
- **Analisi di Linkage**

- Segue gli eventi meiotici, attraverso le famiglie, per co-segregazione di malattia e particolari varianti genetiche
 - Famiglie estese
 - Coppie di fratelli
 - Funziona molto bene per le malattie 'Mendeliane'

- **Studi di associazione**

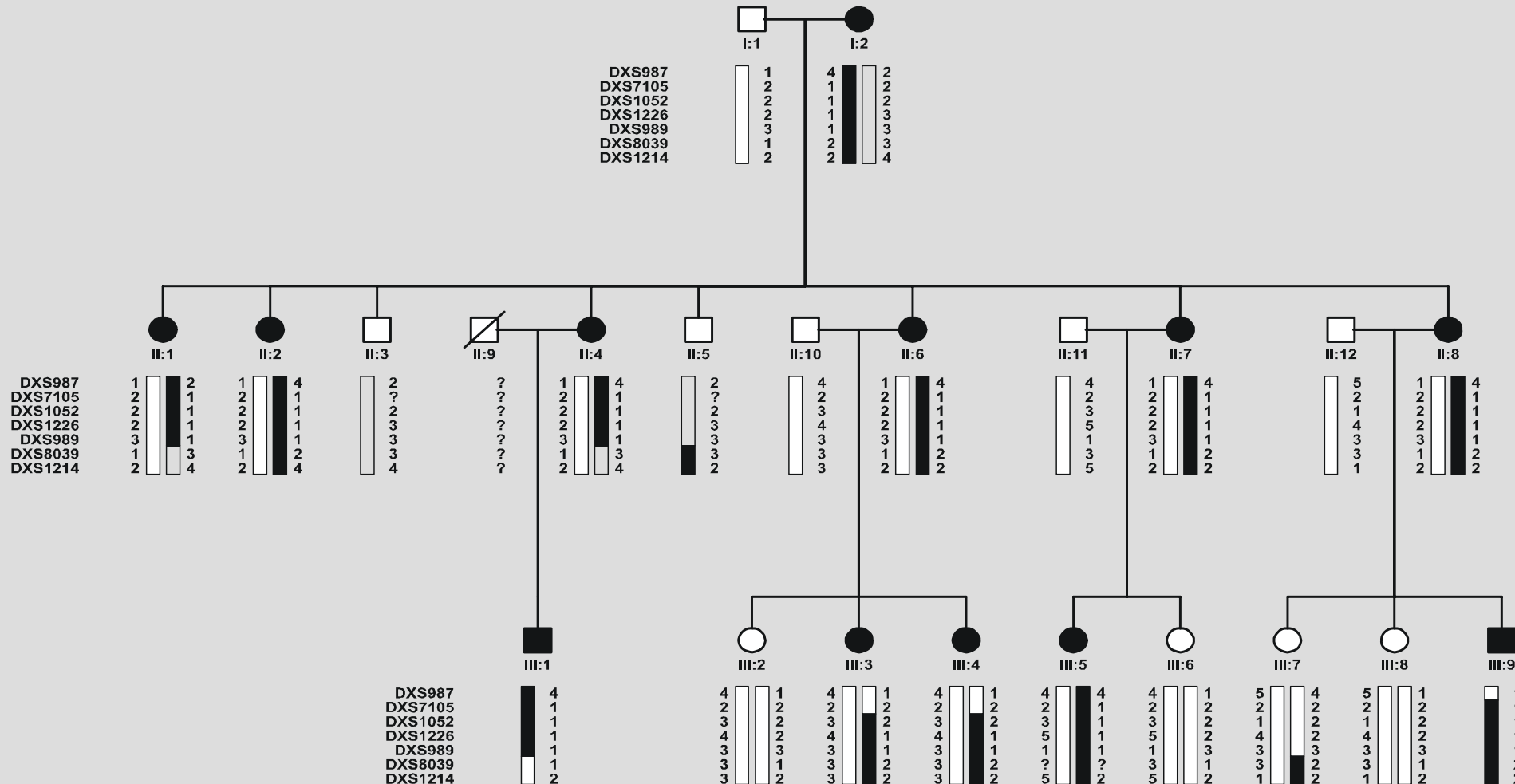
- Rileva associazione tra varianti genetiche e malattie tra le famiglie: rivela il linkage disequilibrium
 - Studi caso-Controllo
 - Reclutamento campione
 - Trios (TDT)
- Più appropriato per le malattie complesse

Architettura allelica e strategie di mappatura



L'analisi di linkage è utilizzata per lo studio delle malattie mendeliane

Sfrutta le ricombinazioni che avvengono in *singole famiglie*



MALATTIE COMPLESSE

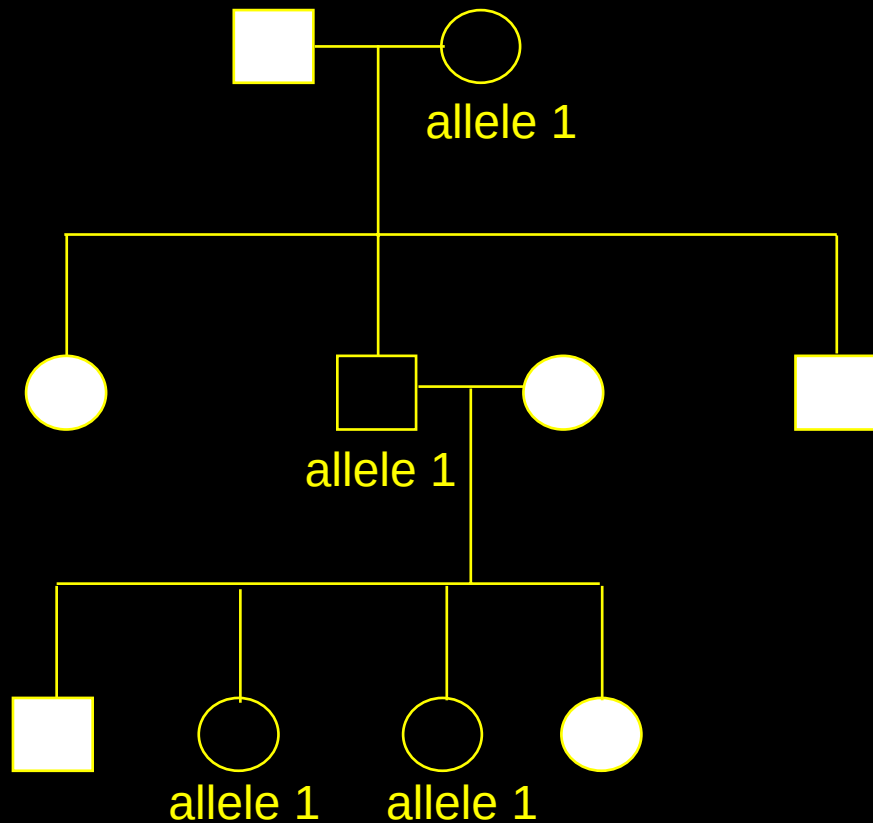
- **Analisi di Linkage NPL**

- Famiglie estese
- Coppie di fratelli
- Identifica le regioni di suscettibilità

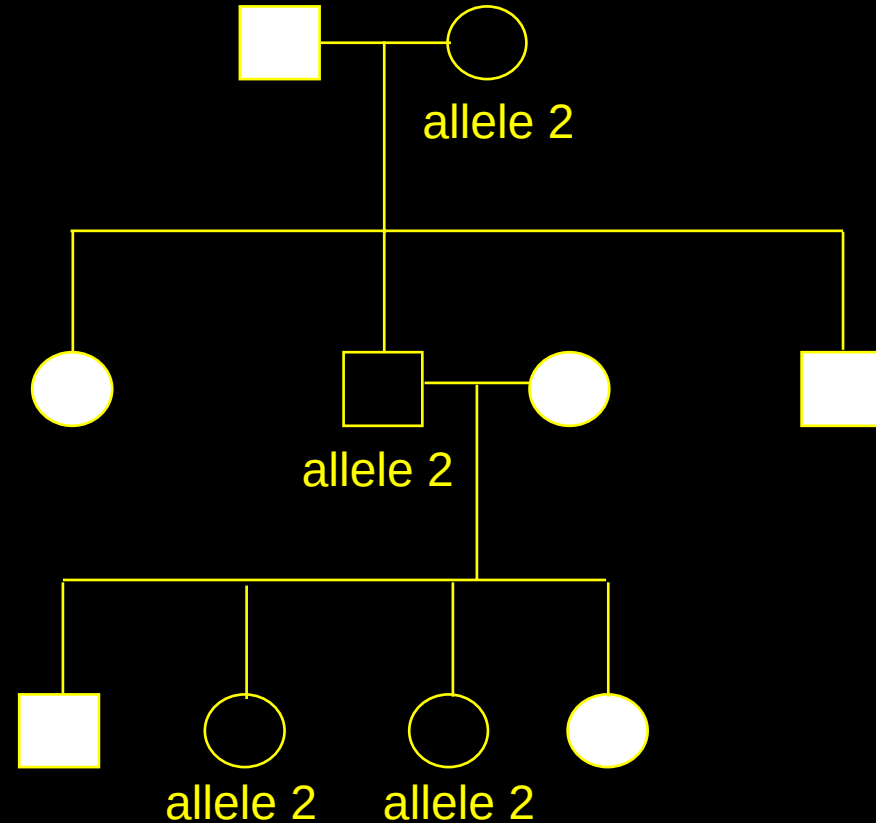
- **Studi di associazione**

- **Diretta**: rileva associazione tra alleli di suscettibilità e malattie
- **Indiretta**: rileva associazione tra varianti genetiche e malattie tra le famiglie: rivela il linkage disequilibrium tra marcatore e allele di suscettibilità
 - Studi caso-Controllo
 - Reclutamento campione
 - Trios (TDT)

Famiglia 1



Famiglia 2

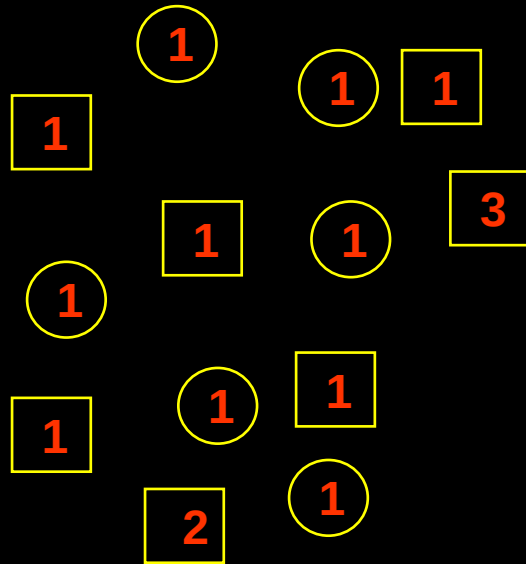


L'analisi di linkage segue la co-segregazione di loci marcatori e locus malattia

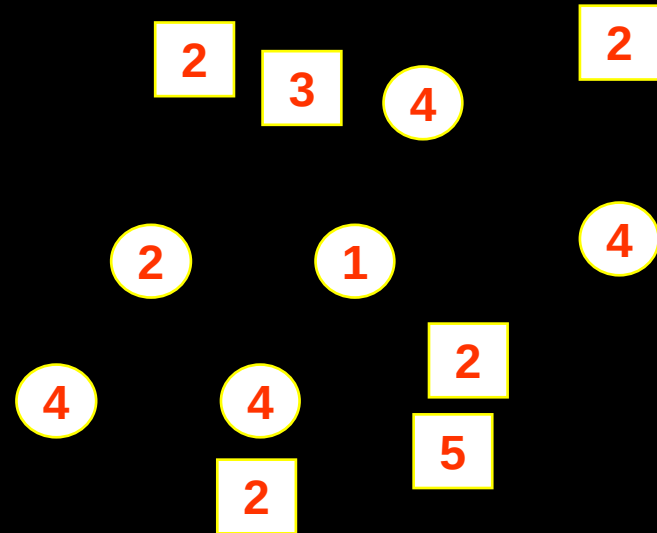
E' un'associazione tra loci!!!

STUDI DI ASSOCIAZIONE

CASI



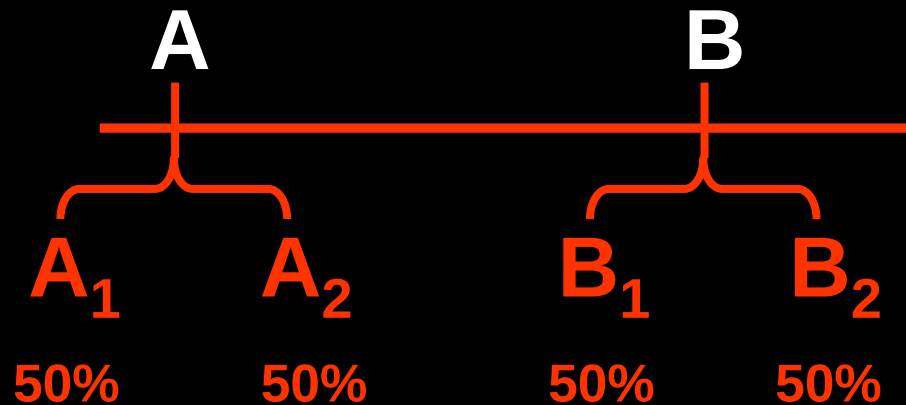
CONTROLLI



Gli studi di associazione ricercano differenze tra le **frequenze alleliche** tra un gruppo di casi e uno di controlli. **Rivelano associazioni tra alleli!!!!**

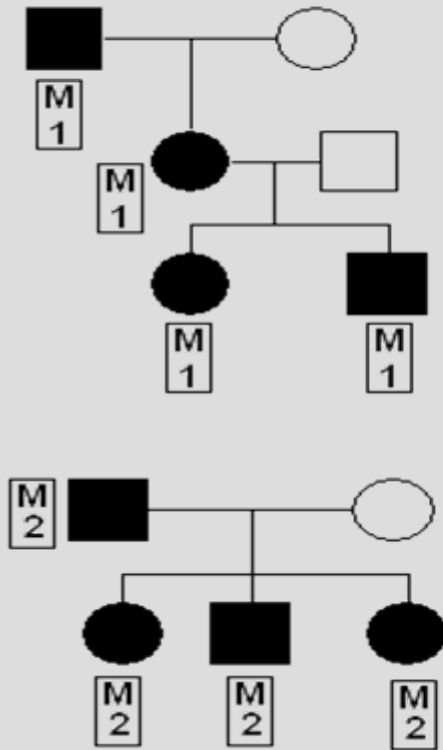
In pratica, l'associazione statistica tra un allele e un dato fenotipo può essere dovuta a 3 cause:

- **Il risultato è dovuto a differenze tra le frequenze dei casi e dei controlli**
- **L' allele è in *linkage disequilibrium* con un allele ad un altro locus che direttamente determina l'espressione del fenotipo;**
- **L' allele stesso è funzionale e direttamente determina l'espressione del fenotipo**



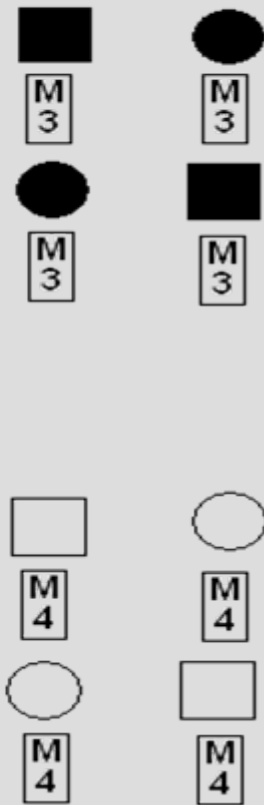
A_1 B_1	25%	48%
A_1 B_2	25%	2%
A_2 B_1	25%	2%
A_2 B_2	25%	48%

LINKAGE



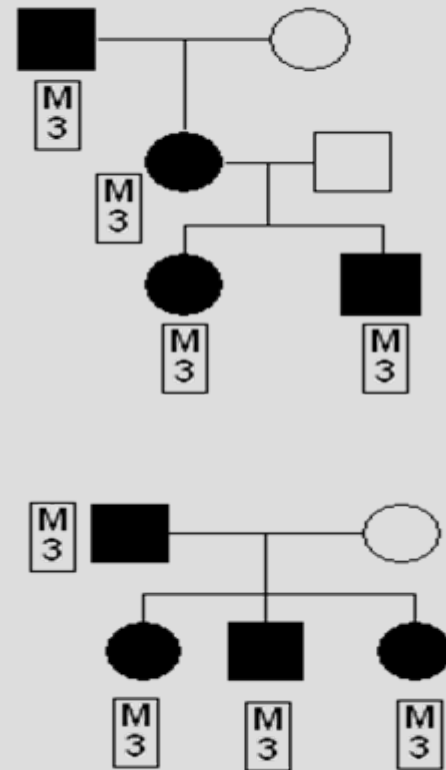
Analisi di segregazione del LOCUS malattia nelle famiglie

ASSOCIAZIONE



Studio caso/controllo di **frequenze alleliche** nella popolazione

LINKAGE DISEQUILIBRIUM



Esistenza di hot spots di ricombinazione(65-85%) che lasciano associate varianti di DNA nel tempo

 diretto

 indiretto

Marker
locus

Disease
gene 1

Other
disease
genes

Environmental
factors

Phenotype
(disease)

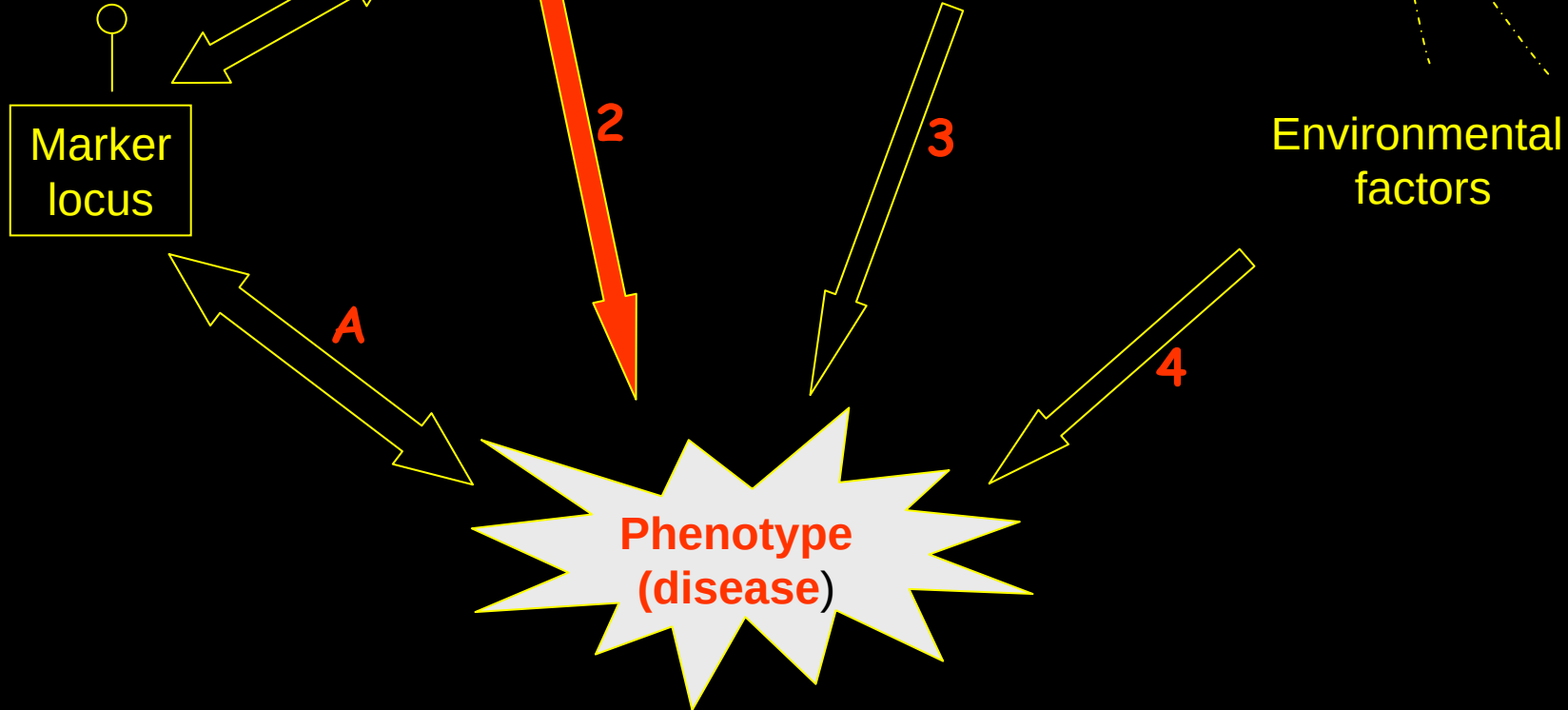
1

2

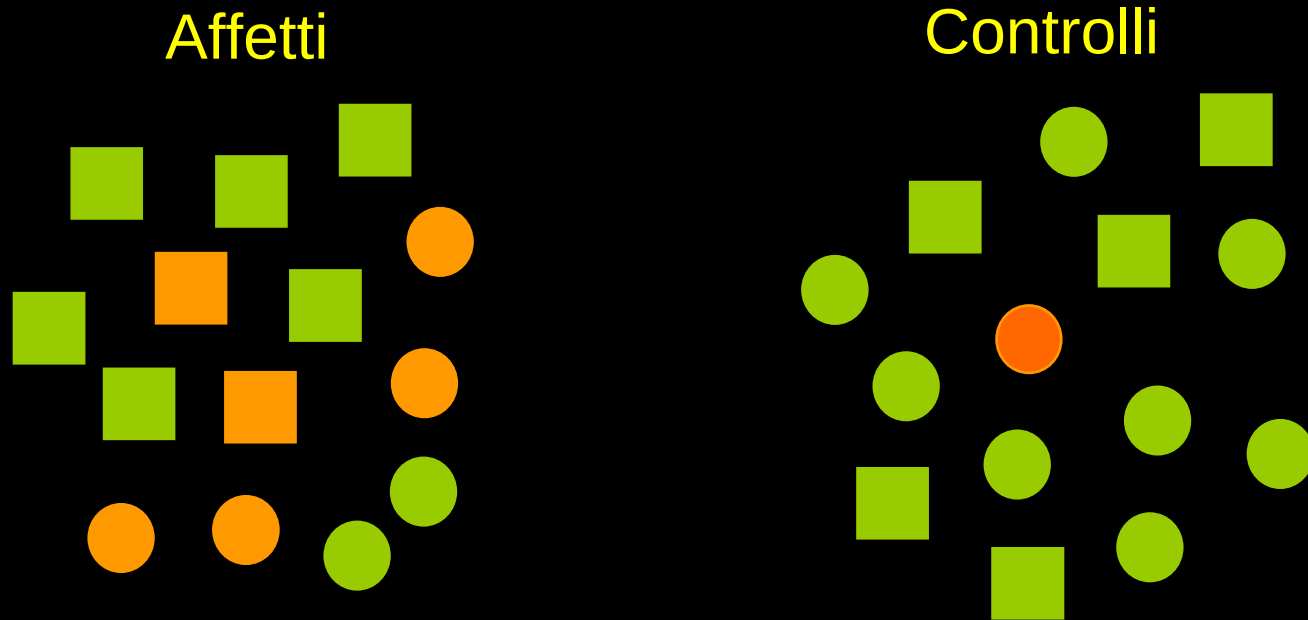
3

4

A



Gli studi di associazione ricercano differenze tra un gruppo di soggetti affetti e un gruppo di soggetti sani



Gli indiretti *sfruttano* il Linkage Disequilibrium per identificare segmenti ancestrali di cromosomi rimasti inalterati poichè non soggetti a ricombinazione

Il Linkage Disequilibrium

LA MUTAZIONE AVVIENE SU UN CROMOSOMA ANCESTRALE



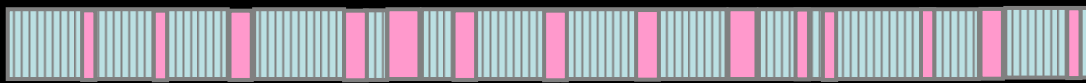
**Il 65-85% del DNA è costituito da blocchi cromosomici
inscindibili che contengono fino a 12-20 SNPs**

**Questi blocchi sono separati gli uni
gli altri da **hot spot** di ricombinazione**

**Ridotta variabilità (LD), maggiore facilità
di mappare geni di suscettibilità**

**Il numero di SNPs da caratterizzare diminuisce,
poiché non sono indipendenti tra loro**





G

G

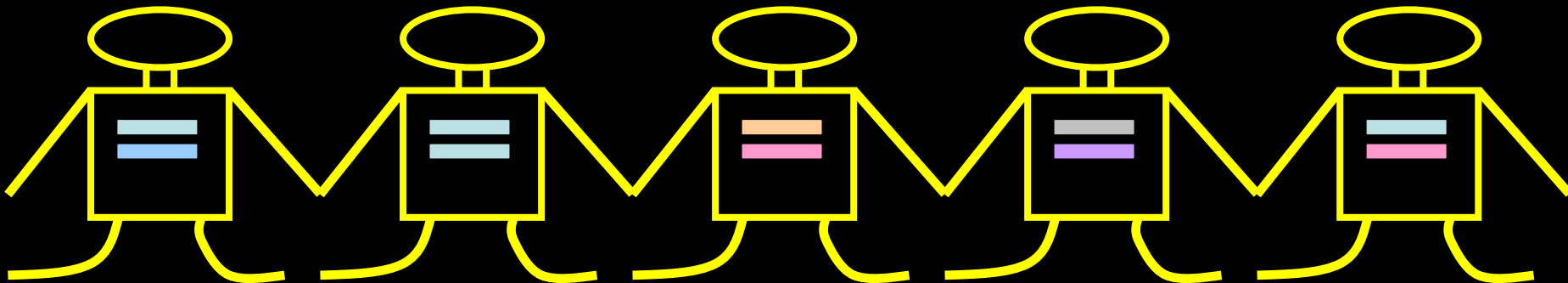
A

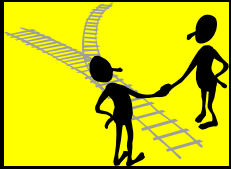
C

A

Ciascun blocco, in un individuo, può essere identificato da una specifica combinazione di alleli (SNPs).

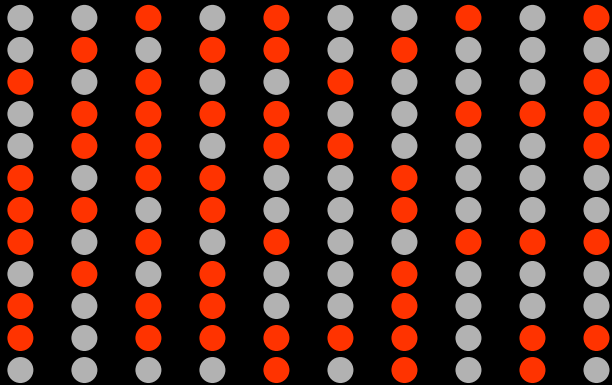
A	G	A	C
T	T	A	C
T	T	C	C
A	T	C	T
A	G	C	T
A	G	C	T





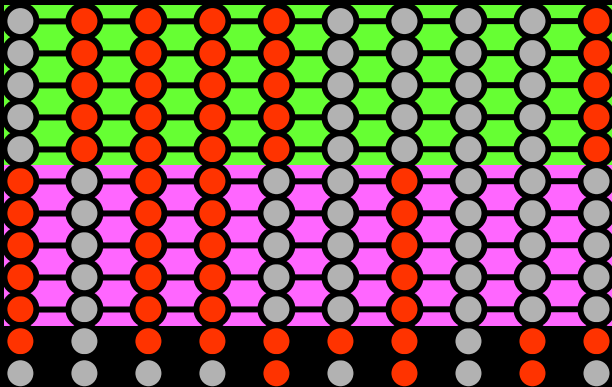
La diversità aploipica

n marcatori



2^n possibili aplotipi

Assortimento indipendente degli alleli
ai vari loci

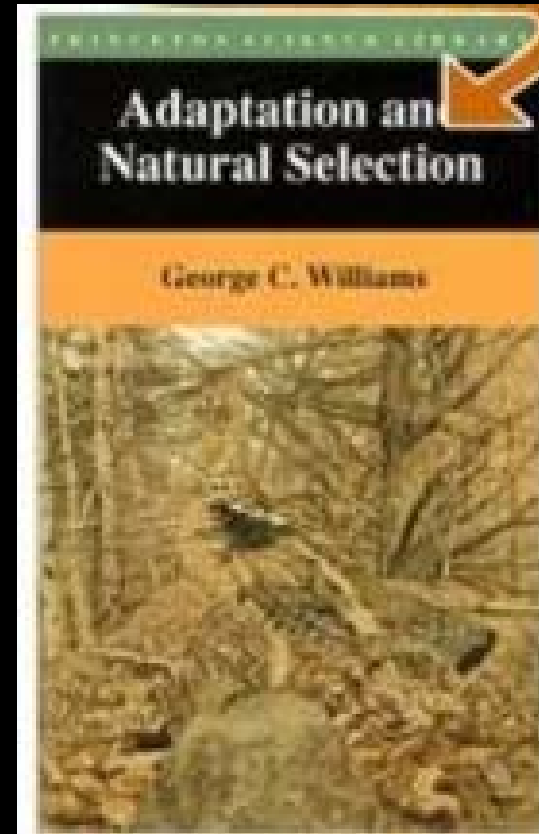


Forte associazione: la maggior parte
dei cromosomi porta pochi comuni
aplotipi: ridotta diversità





George C. Williams



“Pleiotropy is the ultimate reason for all these things.”

L' esempio di Apo E

- *ApoE* (19q13) codifica per una lipoproteina deputata al trasporto del colesterolo e dei fosfolipidi.
- Lipidi e lipoproteine sembrano svolgere un ruolo protettivo nei confronti degli agenti virali.
- Nel cervello, in età adulta, questo gene da protettivo diventa di suscettibilità per la malattia di Alzheimer

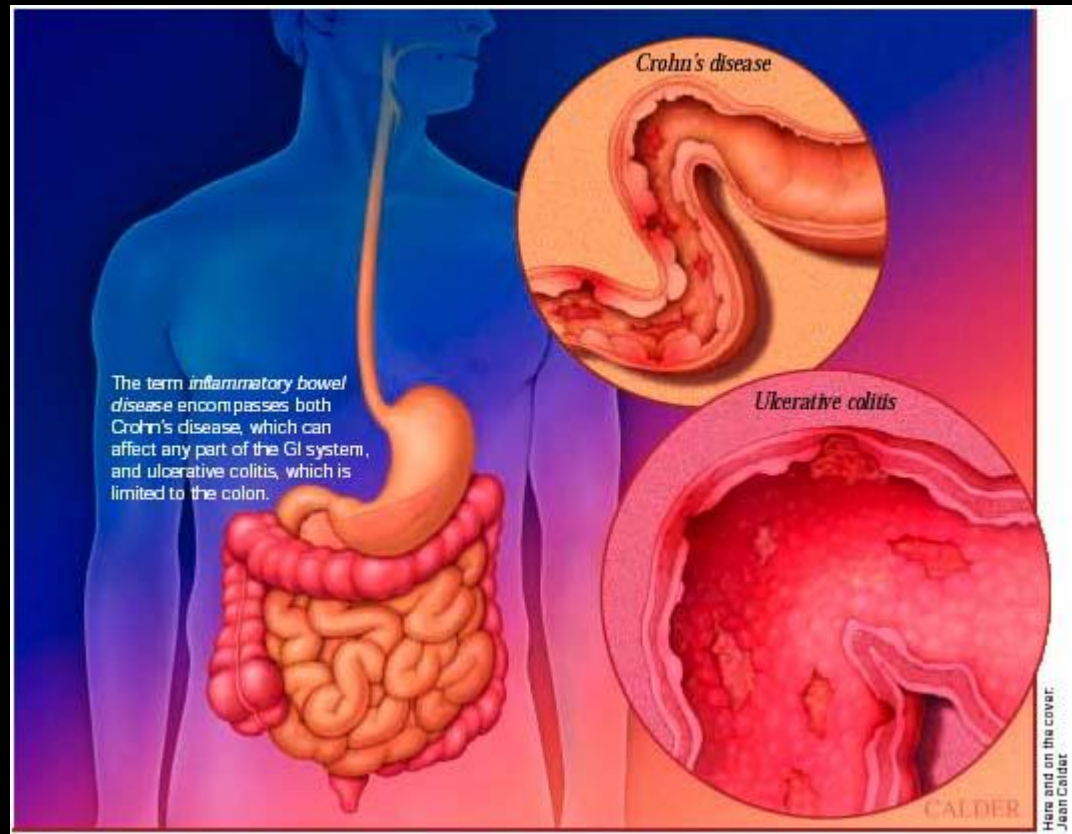
L' esempio delle IBDs

- I geni che predispongono alle IBD hanno un ruolo protettivo nei confronti delle infezioni mucosali nei paesi non industrializzati.
- Nei paesi industrializzati, non essendoci più la continua esposizione agli agenti patogeni, si sviluppa una reazione autoimmune che causa, ad esempio, il morbo di Crohn.

L' esempio degli ebrei Ashkenazi



Gli ebrei Ashkenazi (mid-east Europe) hanno alte frequenze di IBD, per reazione alla costrizione nei ghetti dove le condizioni sanitarie erano mediocri e la popolosità elevata.



Le malattie della “Coca-colonizzazione”

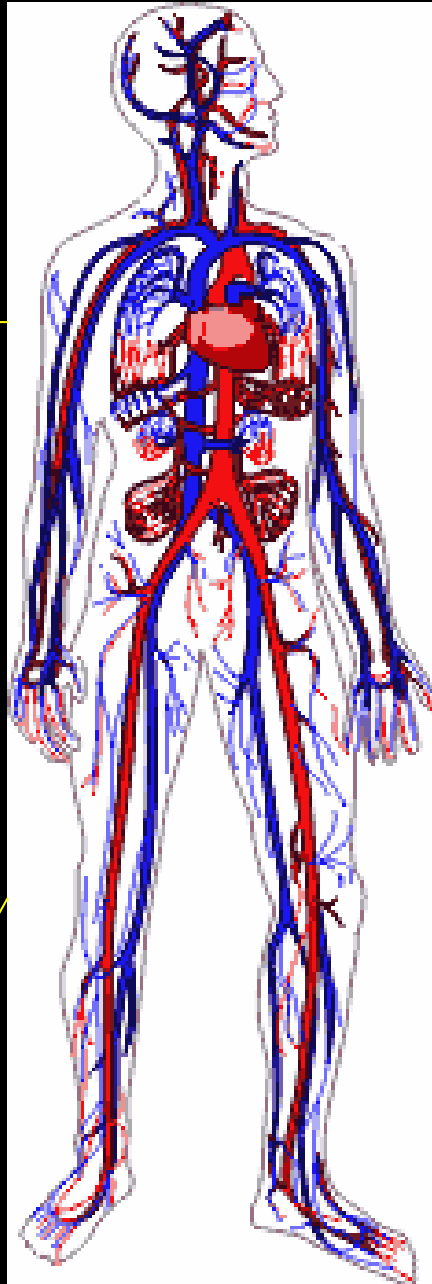
ictus

Cancro mammella

Diabete

Obesità

Patologie dell'intestino



Depressioni-manie

Infarto del miocardio

Ipertensione

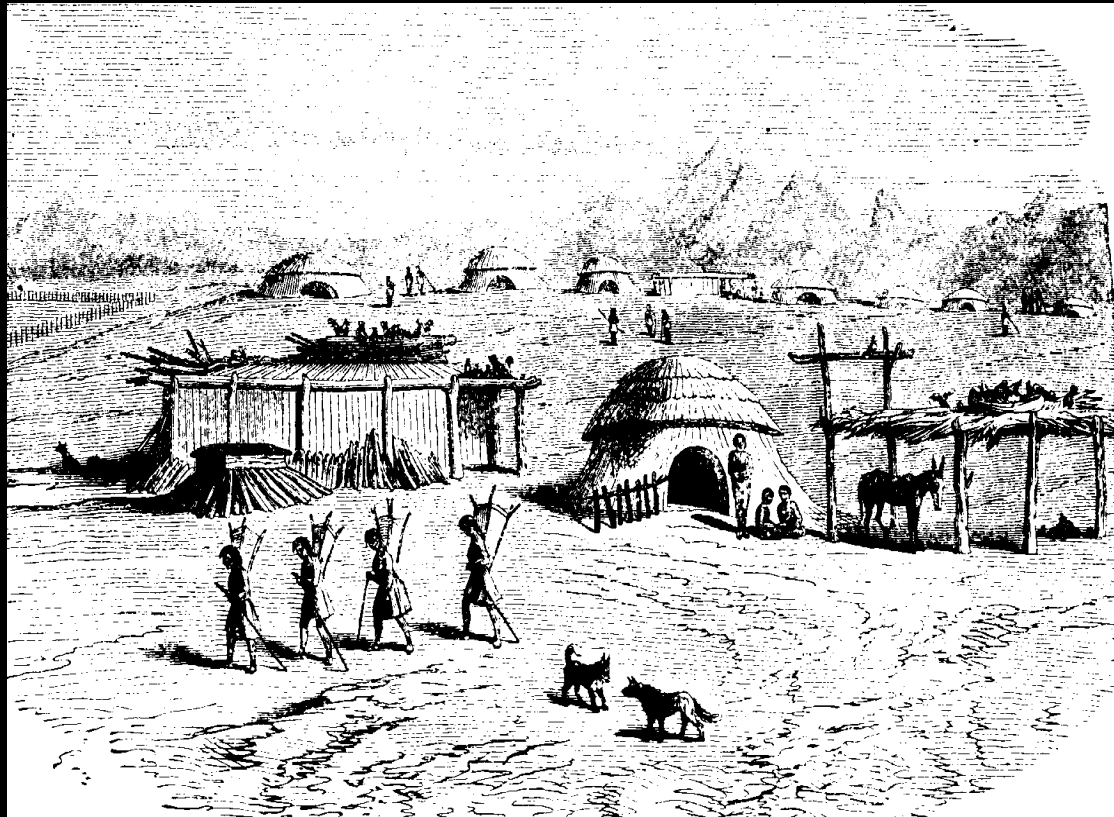
ipercolesterolemia

Schizofrenia

La coca-colonizzazione anche negli zoo...



L' esempio degli Indiani Pima





“i geni vecchi in un ambiente nuovo”



1888



2000

L'esempio dei Micronesiani



60%



0%



Tafel 17 (siehe Seite 446). Eingeborene von Nauru.

**La selezione agisce sotto i nostri
occhi...**



L'esempio dell'ipertensione

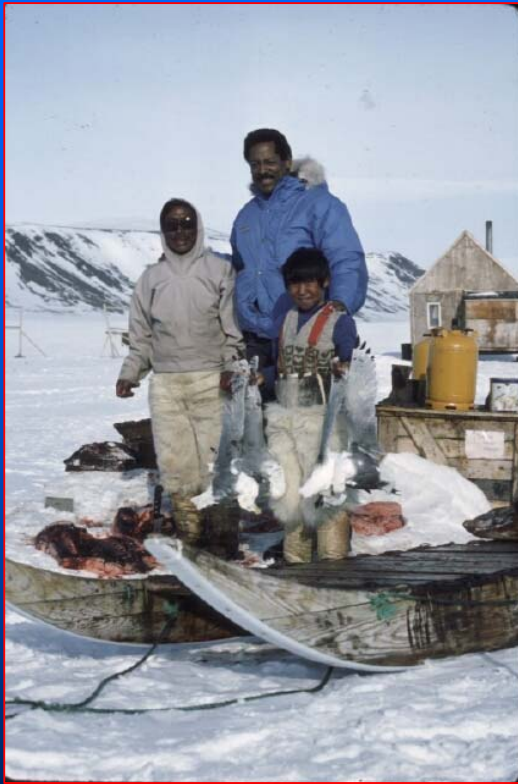


Yanomamo indians
(Brasile)

10mg di sodio/die (1/1000 della media)



Genetic-dietary interactions



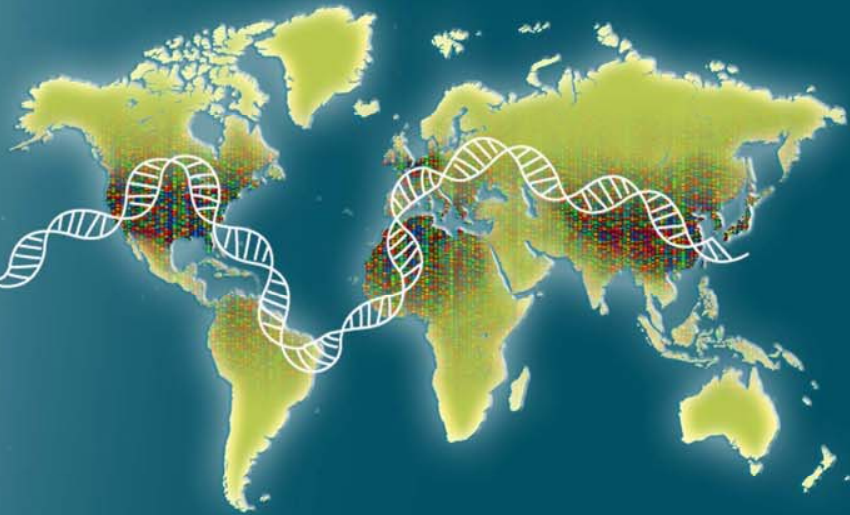
Arctic Eskimos have relatively poor repression of cholesterol synthesis in response to a high-fat, high cholesterol diet

Masai



- High fat intake
- Cholesterol levels tend to be relatively low.
- Unusually efficient negative feedback regulation of cholesterol synthesis.

International HapMap Project



The International HapMap Project*

*The International HapMap Consortium

<http://www.hapmap.org/index.html.en>



OBIETTIVI INIZIALI DEL PROGETTO

(Ottobre 2002)

**Costruire una mappa di aplotipi e creare
un database pubblico accessibile
comprendente tutte le varianti del
genoma umano**

- ❖ Descrizione e convalidazione degli SNPs
- ❖ frequenze
- ❖ localizzazione
- ❖ distribuzione tra gli individui di una stessa popolazione e tra quelli di diverse popolazioni.

Sviluppo di una mappa aplotipica del genoma umano

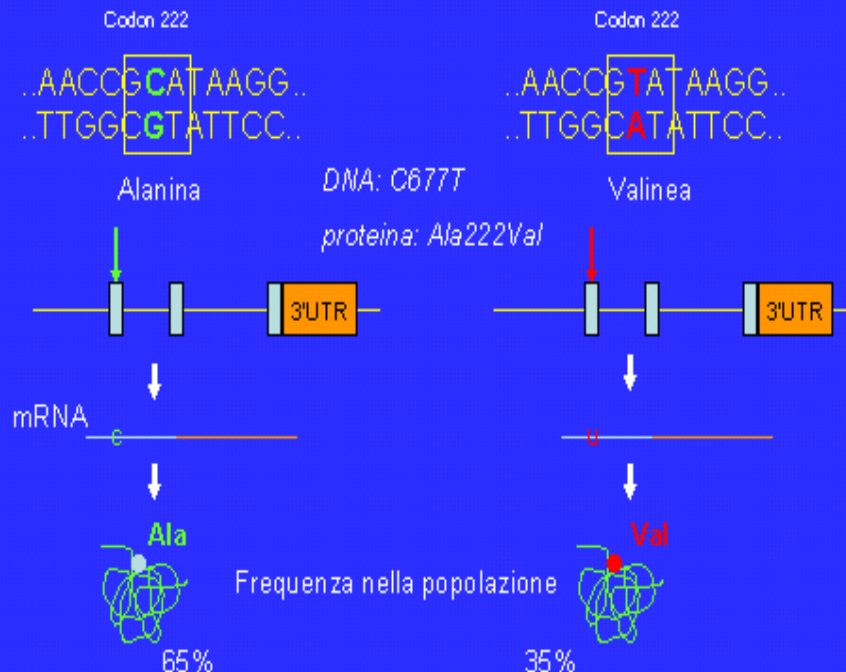
HapMap



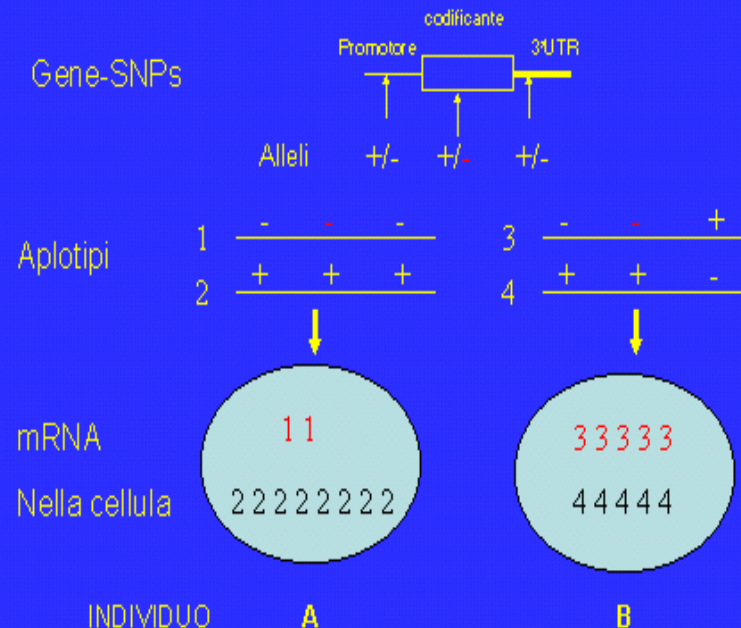
Naturale estensione dell' **Human Genome Project**

Gli esseri umani condividono circa il 99,9% della stessa varianza genetica. Vale a dire che a livello genetico ci differenziamo l'uno dall'altro per un decimo di 1%.

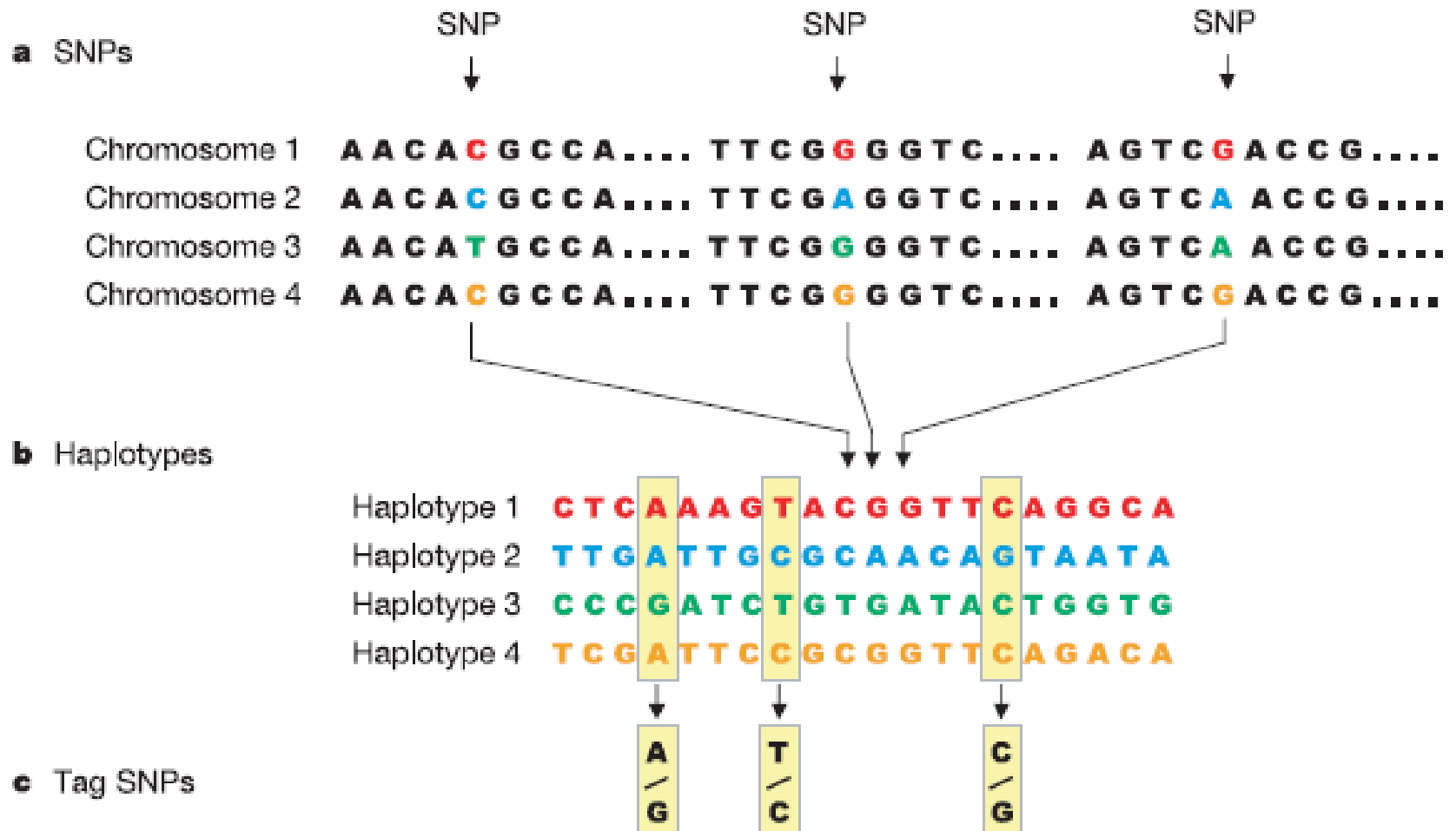
DNA polymorphism o SNP

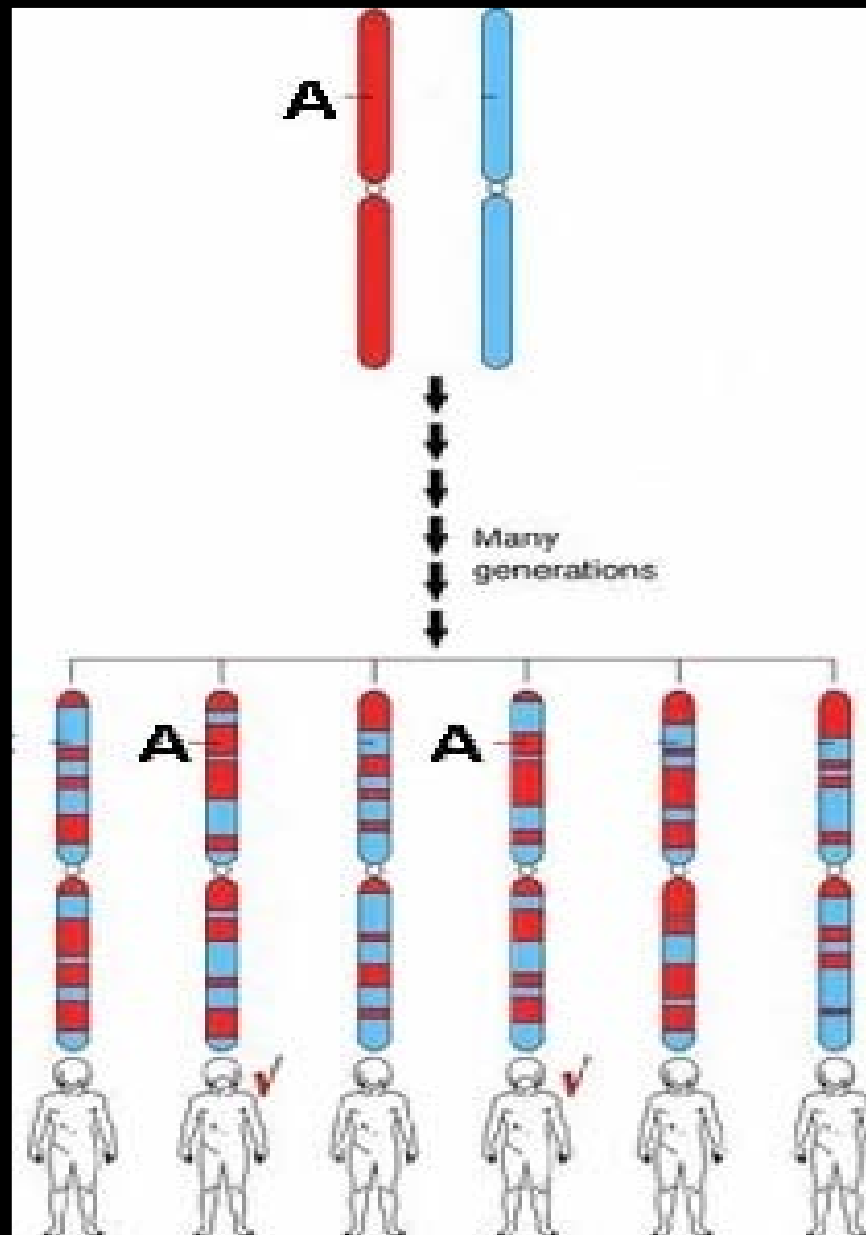


Conseguenza di un Aplotipo



Variazioni delle sequenze di DNA Umano





- Yoruba
- Japanese
- Chinese
- Caucasici



popolazioni incluse nel progetto grazie alle
loro caratteristiche genetiche

270 campioni di DNA

90 campioni provenienti dalla popolazione Yoruba in Ibadan, Nigeria (30 trios) (YRI)

45 campioni non imparentati provenienti dalla popolazione Giapponese, Tokio, Giappone (JPT)

45 campioni non imparentati provenienti dalla popolazione Han Cinese, Beijing, China(CHB)

90 campioni provenienti dall'Utah collezionati dal 1980 dal CEPH* (30 trios) (CEU)

**Centre d'Etude du Polimorphisme Humaine*

RISULTATI(1)

Nell'aprile 2005 sono stati genotipizzati 1.1 milioni di SNPs

11.500 cSNPs → **1.04 %**

Differenze “fixed” tra le popolazioni

YRI-JPT/CHB : 5

YRI-CEU: 11

CEU-JPT/CHB: 21

Genotipo



Aplotipo

RISULTATI(2)

A. tasso di ricombinazione

B. Identificazione degli hotspots di ricombinazione nelle regioni ENCODE

il tasso medio è circa di 0.5 cM (1cM=circa 1Mb)→
nelle regioni ENCODE **varia** da 0.19 cM (chr 13)
ad una massimo d 1.25 cM (chr 9)

88 hotspots
(circa 2 kb) → 1 ogni n 57 kb in media

Nei dati preliminari l'80% delle ricombinazioni è avvenuto
in circa il 15% delle sequenze

Caratteristiche degli Hotspots

THE1A/B : elementi retrotransposon-like sono presenti negli hotspots di ricombinazione

CCTCCCT: Sequenza presente negli hotspots con frequenze maggiori rispetto a quelle osservate in altri punti

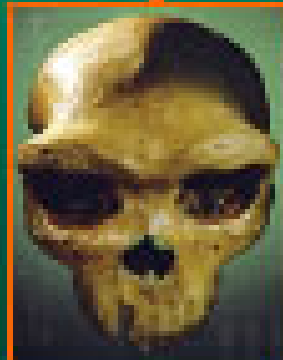
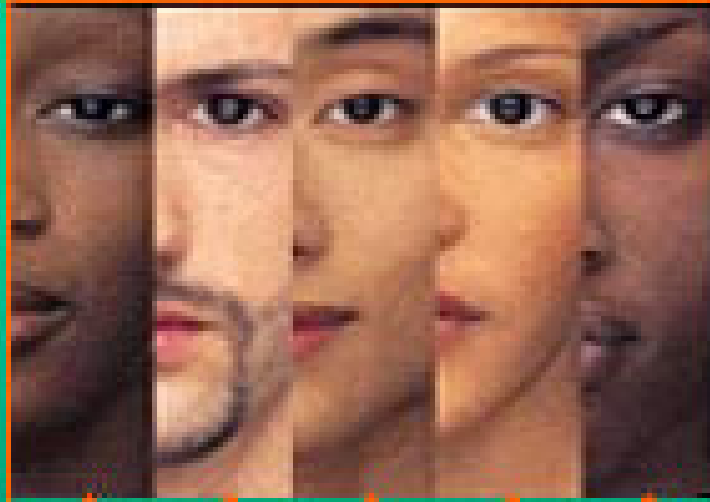
Table 5 | Haplotype blocks in ENCODE regions, according to two methods

Parameter	YRI	CEU	CHB + JPT
Method based on a composite of local D' values ³⁰			
Average number of SNPs per block	30.3	70.1	54.4
Average length per block (kb)	7.3	16.3	13.2
Fraction of genome spanned by blocks (%)	67	87	81
Average number of haplotypes ($MAF \geq 0.05$) per block	5.57	4.66	4.01
Fraction of chromosomes due to haplotypes with $MAF \geq 0.05$ (%)	94	93	95
Method based on the four gamete test ⁵¹			
Average number of SNPs per block	19.9	24.3	24.3
Average length per block (kb)	4.8	5.9	5.9
Fraction of genome spanned by blocks (%)	86	84	84
Average number of haplotypes ($MAF \geq 0.05$) per block	5.12	3.63	3.63
Fraction of chromosomes due to haplotypes with $MAF \geq 0.05$ (%)	91	95	95

Nature. 2005 Oct 27;437(7063):1299-1320.



**Variazione
=
Adattabilità**

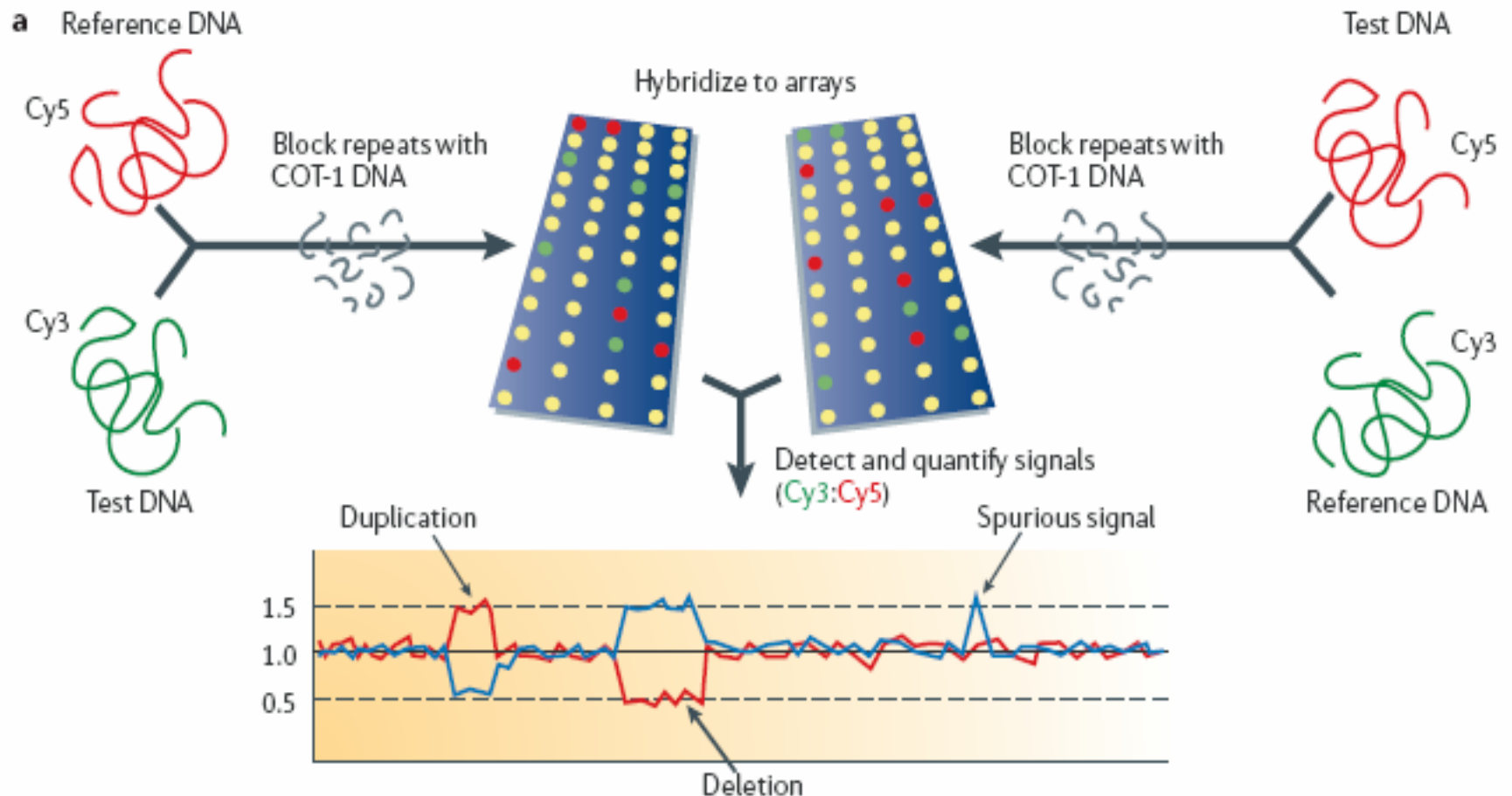


Copy Number Variants (CNVs)
Submicroscopiche (1 Kb fino a 3 Mb)

**Alterazioni genomiche che coinvolgono
segmenti di DNA più grandi di 1Kb**

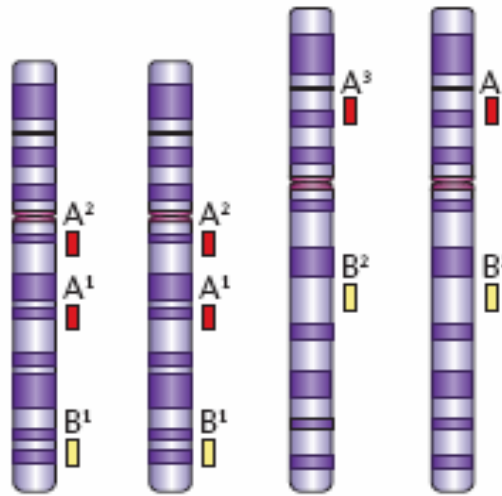
NESSUN RIFERIMENTO ALLA FREQUENZA

- **CNV (copy number variants):** segmento di DNA che è presente in un numero variabile di copie rispetto ad una sequenza di riferimento (inserzioni, duplicazioni, delezioni)
- **CNP (copy number polymorphism):** con frequenza superiore all'1%
- **low copy repeat (duplicazione segmentale):** segmento di DNA presente in due o più copie per genoma aploide

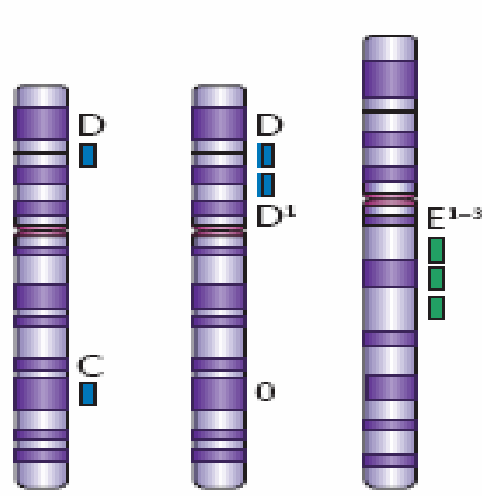


CGH-Array → identificazione della variazione del numero di copie. Dna target e Dna controllo sono marcati con differenti sonde e ibridizzati all'array genomico(fig a); successivamente viene rilevata la fluorescenza che rileva la differenza nel numero di copie tra i due campioni di DNA.

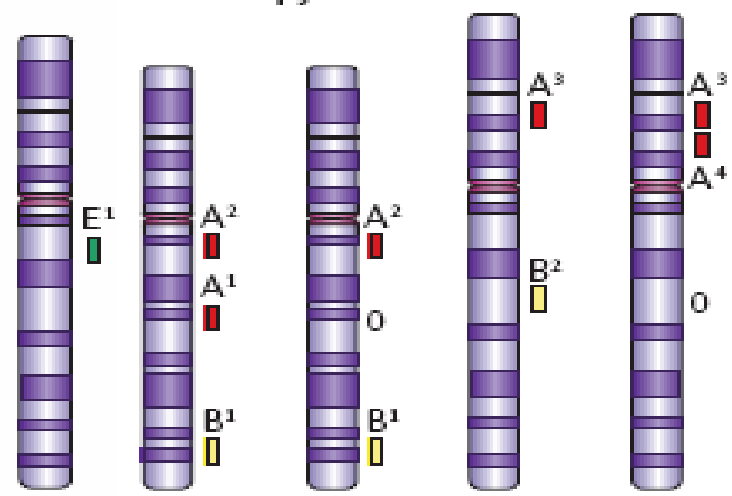
a Segmental duplications (low-copy repeats)



b Copy-number variants



c Segmental duplications can be copy-number variants



a) Duplicazione segmentale in tandem o trasposta in una nuova localizzazione cromosomica → problemi nell'appaiamento delle regioni omologhe.

b) Variazione nel numero di copie

c) La duplicazione segmentale può comportare una variazione nel numero di copie

e



f



Nella figura e la FISH rileva una duplicazione nei nuclei interfaseici;

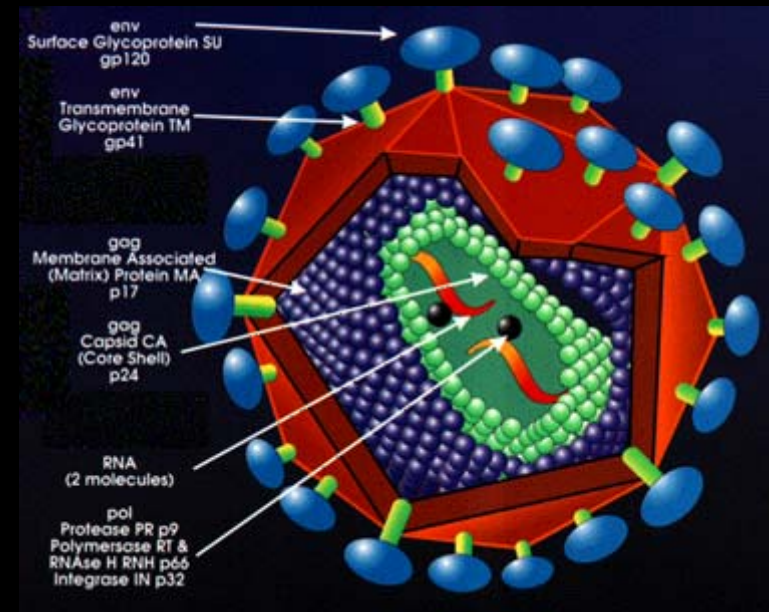
nella figura f la fiber FISH permette di evidenziare attraverso sonde marcate differentemente l'estremità 5' e 3' dei geni (gene alpha-amilasi).

La parte superiore della figura f mostra un cromosoma con 10 copie del gene esteso per 300 kb; la parte inferiore mostra un cromosoma con 12 copie del gene esteso 425 kb.

The Influence of *CCL3L1* Gene— Containing Segmental Duplications on HIV-1/AIDS Susceptibility

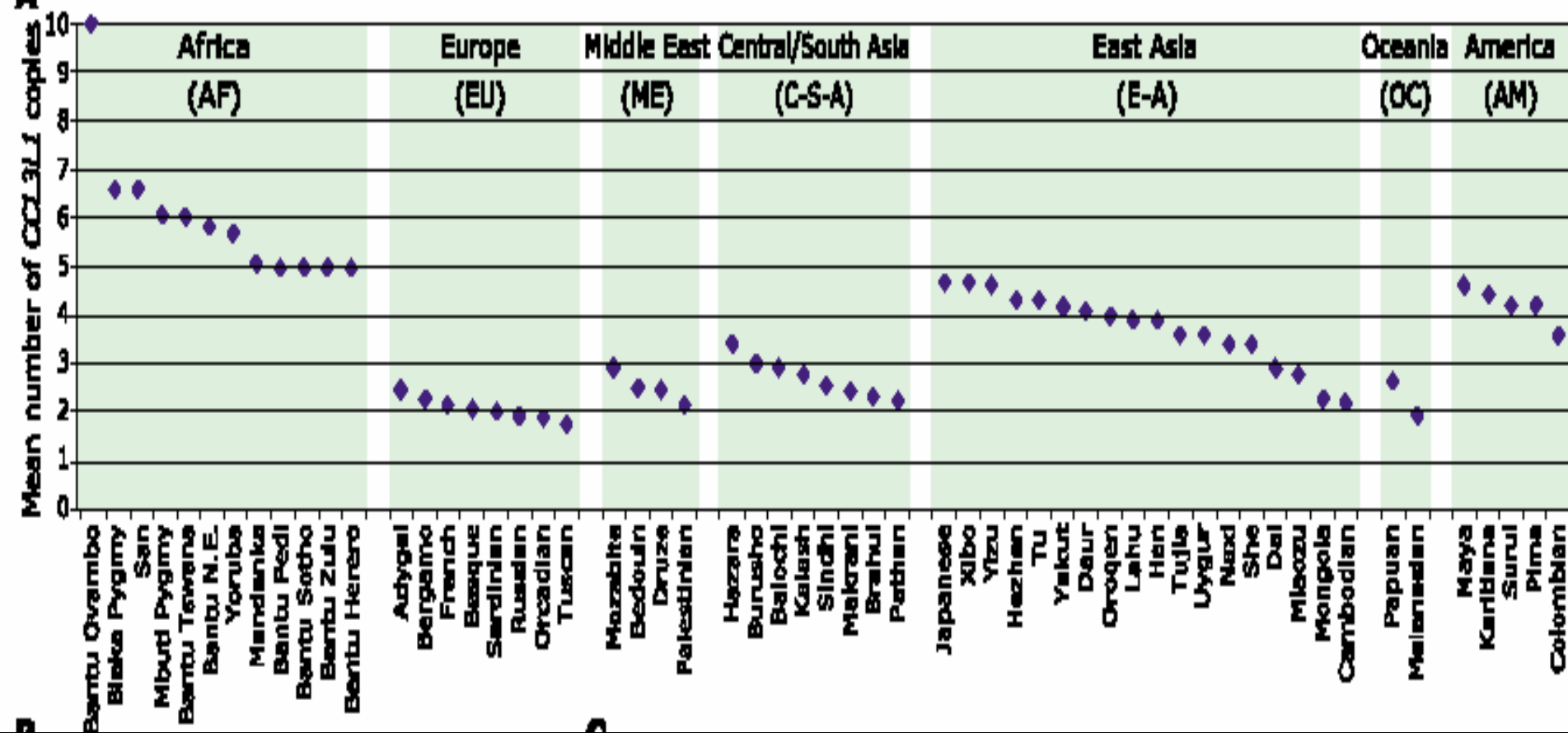
Enrique Gonzalez,^{1*} Hemant Kulkarni,^{1*} Hector Bolivar,^{1*†}
Andrea Mangano,^{2*} Racquel Sanchez,^{1‡} Gabriel Catano,^{1‡}
Robert J. Nibbs,^{3‡} Barry I. Freedman,^{4‡} Marlon P. Quinones,^{1‡}
Michael J. Bamshad,⁵ Krishna K. Murthy,⁶ Brad H. Rovin,⁷
William Bradley,^{8,9} Robert A. Clark,¹ Stephanie A. Anderson,^{8,9}
Robert J. O'Connell,^{9,10} Brian K. Agan,^{9,10}
Seema S. Ahuja,¹ Rosa Bologna,¹¹ Luisa Sen,²
Matthew J. Dolan,^{9,10,12§} Sunil K. Ahuja^{1§}

4 MARCH 2005 VOL 307 SCIENCE



**CCL3L1 è il più potente ligando per il recettore
delle chemochine di tipo CC, il maggiore co-
recettore del virus HIV**

A



Enorme variabilità
individuale nella
risposta ai farmaci,
sia in termini di
efficacia che di
tollerabilità.

**Soggetti diversi rispondono in modo
diverso allo stesso farmaco somministrato
alla stessa dose**



One-size-does-not-fit-all.

Especially not in medicines.

Individuals can have very different responses to the same medicine based on both genetic and environmental factors. Now, personalizing medicine based on a patient's unique genetic characteristics is possible.

By analyzing millions of unique genetic variations in thousands of patients, Perlegen finds the genetic differences that are associated with efficacy and side effects. We can help predict how people will respond to a given medicine, so physicians and pharmaceutical companies can make sure the right medicines get to the right patients.

Providing a better therapeutic fit results in increasing market share, getting drugs from development to market faster, and even moving second line therapies to first line choices – all while making sure patients feel a little less exposed.

To learn more, contact:
Partnerships47@perlegen.com
www.perlegen.com

Targeting today's drugs.
Discovering tomorrow's.™



[...] Essendo ingenerato è anche imperituro,
tutt'intero, unico, **immobile e senza fine**.
Non mai era né sarà, perché è ora tutt'insieme,
uno, continuo. Difatti quale origine gli vuoi cercare?
Come e donde il suo nascere? Dal non essere non ti
permetterò né
di dirlo né di pensarlo. Infatti non si può né dire né
pensare
ciò che non è.

(Parmenide, *I presocratici. Testimonianze e frammenti*.)



(515-450 circa aC).

...tutto scorre...niente permane



(Efeso ca. 520- 460 a. C.)

Most drugs are a waste of time admits scientist

MOST prescription drugs do not actually work on the people that take them, a top scientist has admitted.

In a 2003 randomised trial of fluoxetine, a common antidepressant, the researchers found that 10% of patients who took the drug showed no improvement in their depression.

The trial was part of a larger study of 100,000 patients with depression, which was conducted by the National Institute for Medical Research (NIMR) in London.

The trial found that 10% of patients who took the drug showed no improvement in their depression, while 10% of patients who took a placebo showed no improvement.

The trial also found that 10% of patients who took the drug showed no improvement in their depression, while 10% of patients who took a placebo showed no improvement.

By Richard Sparkman

From medicine, scientists have long known that many drugs do not work. But now, a top scientist has admitted that 10% of patients who take a common antidepressant show no improvement in their depression.

The trial was part of a larger study of 100,000 patients with depression, which was conducted by the National Institute for Medical Research (NIMR) in London.

The trial found that 10% of patients who took the drug showed no improvement in their depression, while 10% of patients who took a placebo showed no improvement.

The trial also found that 10% of patients who took the drug showed no improvement in their depression, while 10% of patients who took a placebo showed no improvement.



Dr. Richard Sparkman, a top scientist, has admitted that 10% of patients who take a common antidepressant show no improvement in their depression.

The trial was part of a larger study of 100,000 patients with depression, which was conducted by the National Institute for Medical Research (NIMR) in London.

The trial found that 10% of patients who took the drug showed no improvement in their depression, while 10% of patients who took a placebo showed no improvement.

The trial also found that 10% of patients who took the drug showed no improvement in their depression, while 10% of patients who took a placebo showed no improvement.

Pioneer of a new culture

Dr. Richard Sparkman, a top scientist, has admitted that 10% of patients who take a common antidepressant show no improvement in their depression.

The trial was part of a larger study of 100,000 patients with depression, which was conducted by the National Institute for Medical Research (NIMR) in London.

The trial found that 10% of patients who took the drug showed no improvement in their depression, while 10% of patients who took a placebo showed no improvement.

The trial also found that 10% of patients who took the drug showed no improvement in their depression, while 10% of patients who took a placebo showed no improvement.

Glaxo Chief: Our Drugs Do Not Work on Most Patients

by Steve Connor (originally appeared 8 Dec 2003 in The Independent)

We all get misquoted out of context.



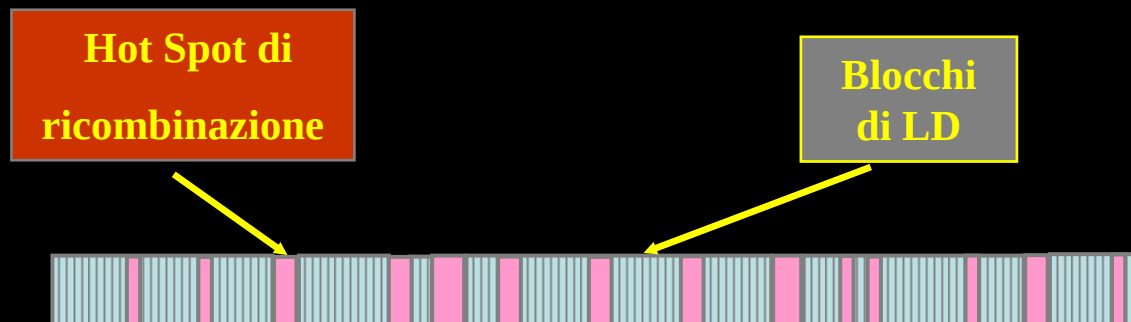
L'incidenza di eventi avversi alla somministrazione dei farmaci è stimata intorno al 7-10% e in meno del 1% dei casi questa reazione può risultare fatale.

Alcuni studi epidemiologici indicano che soltanto negli USA in un anno vengono ricoverati circa 2 milioni di pazienti per reazioni avverse alla somministrazione di farmaci di cui centomila circa risultano letali.



**Ridotta variabilità (LD), maggiore facilità
di mappare geni di suscettibilità**

**Il numero di SNPs da caratterizzare diminuisce,
poiché non sono indipendenti tra loro**



Studi di associazione: difficoltà

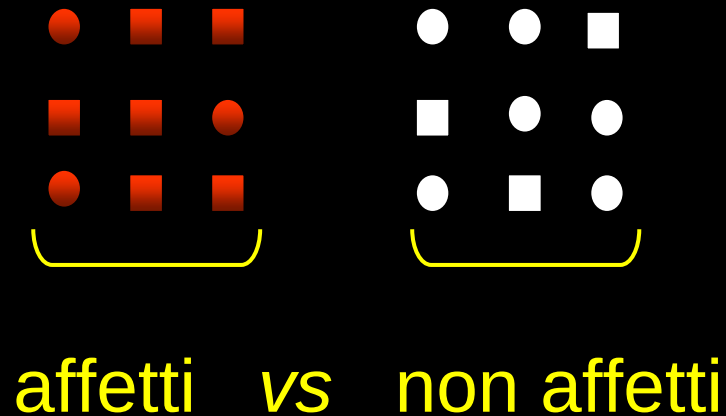
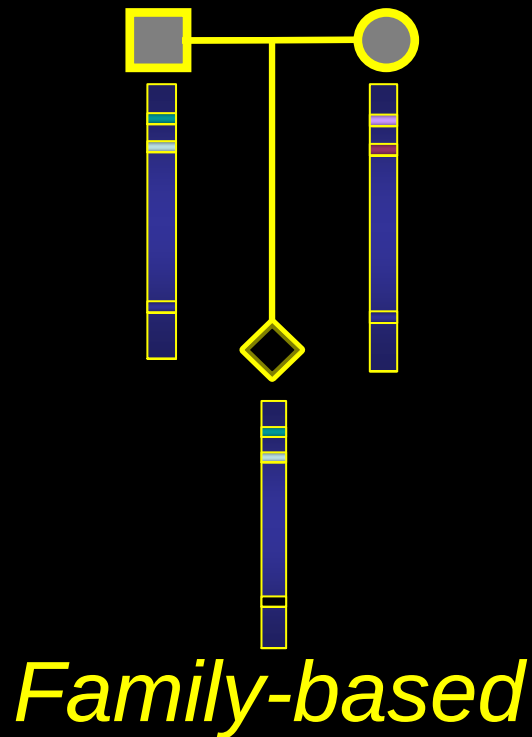
- Stratificazione della popolazione: differenze tra casi e controlli
- Eterogeneità genetica: Meccanismi genetici differenti in popolazioni differenti
- Errori statistici: risultati falsi positivi/falsi negativi

Problemi di analisi o di design dello studio:

- Fenotipi poco o male definiti
- Selezione poco rigorosa del gruppo di controllo
- Campione troppo piccolo
- Scarsa reproducibilità dei risultati

Definizione del genotipo: la ricerca del gene

Studi di associazione:



Caso-controllo

Family-based controls: HRR Design

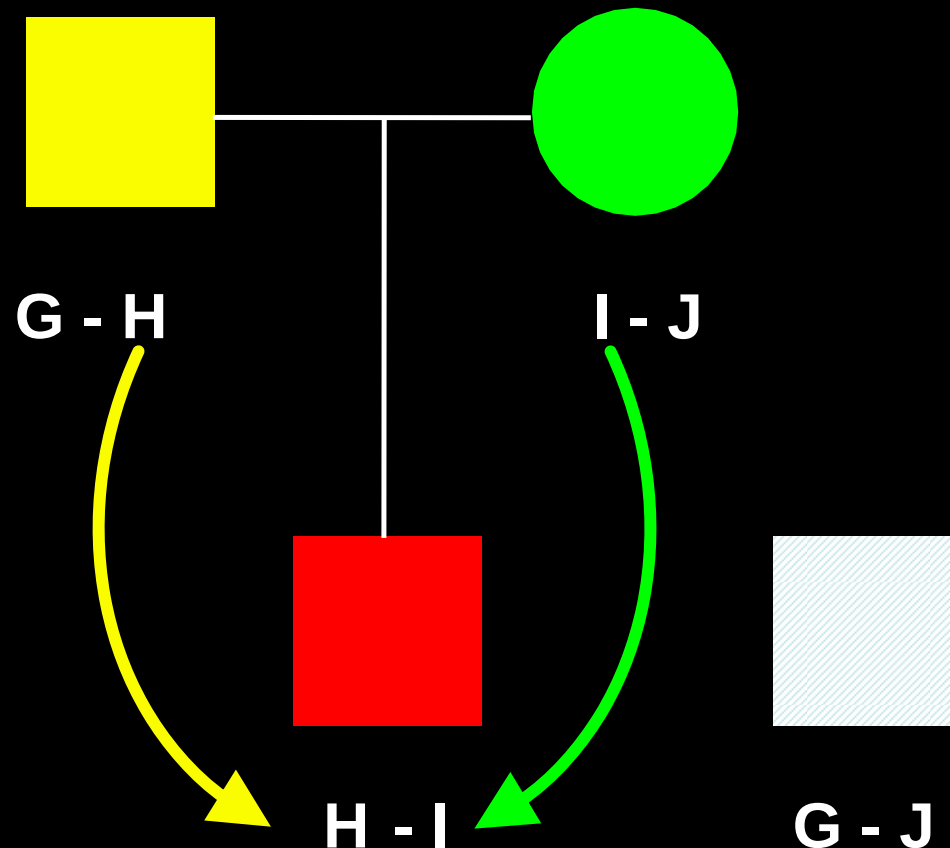
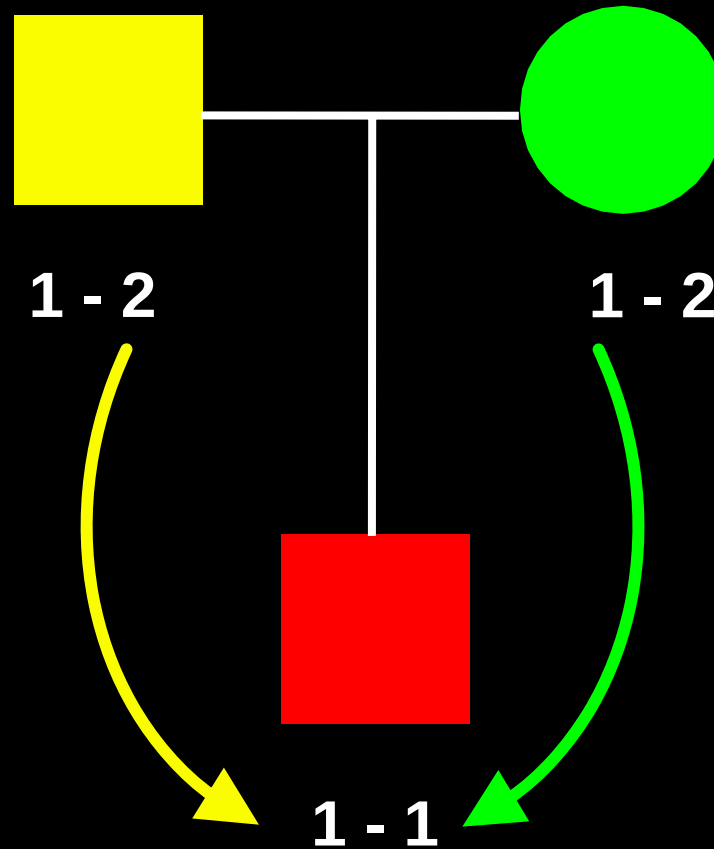


Figure 1: H-I alleles are transmitted to the patient and are associated with the disease.
G-J alleles are not transmitted to the patient and serve as controls

TDT Design



A1 is transmitted to the patient and is associated to the disease.