

SIMPOSIO EMBARAZO MÚLTIPLE

¹ Médico genetista, Instituto de Medicina Genética, Lima, Perú

Conflicto de intereses: Las autoras declaran que no existen conflictos de intereses.

Correspondencia:
Dra. Alicia Díaz Kuan

✉ adiaz@genetica.com.pe

ASPECTOS GENÉTICOS EN EL EMBARAZO MÚLTIPLE

Alicia Díaz Kuan¹, María Isabel Quiroga de Michelena¹

RESUMEN

El estudio de la genética de la gemelaridad es un campo en continuo avance. A pesar de la investigación intensa, aún no se conoce qué genes intervienen y dirigen la división de un blastocisto que dará origen a dos individuos idénticos, pero se van develando posibles mecanismos así como las diferencias entre gemelos monocigóticos y dicigóticos.

Palabras clave: Gemelaridad; Genética; Gemelos monocigóticos; Gemelos dicigóticos.

MULTIPLE PREGNANCY: GENETIC ASPECTS

ABSTRACT

Genetic study of gemelarity is a learning continuum. Intense research has not yet determined genes intervening and leading to blastocyst division that originate two identical individuals but possible mechanisms are unveiled as well as differences between monozygotic and dizygotic twins.

Keywords: Gemelarity; Genetics; Twins, monozygotic; Twins, dizygotic.



El estudio de la genética de la gemelaridad es un campo en continuo avance. Una muestra de ello es la publicación de la revista dedicada a la divulgación de artículos de investigación en este tema, el *Twin Research and Human Genetics* (<http://journals.cambridge.org/action/display-Journal?jid=THG>).

A pesar de la investigación intensa, aún no se conoce qué genes intervienen y dirigen la división de un blastocisto que dará origen a dos individuos *idénticos* (en cursivas, porque más adelante veremos que en realidad sí existen diferencias entre gemelos monocigotos). Sin embargo, existen varias teorías. Por ejemplo, se postula que alteraciones de la regulación de la orientación axial del embrión podrían desencadenar el clivaje del blastocisto⁽¹⁾; los genes que intervendrían en este caso son algunos factores de transcripción como Pitx2⁽¹⁾.

Por otro lado, la clasificación de los gemelos ha sido motivo de discusión y nuevos hallazgos. Tradicionalmente, los gemelos son clasificados según su cigocidad: los gemelos monocigotos o idénticos son aquellos individuos que comparten el mismo material genético, porque se forman a partir de un mismo cigoto que se divide temprano en la embriogénesis; y los gemelos dicigotos o fraternos se forman a partir de un óvulo y un espermatozoide diferentes, por lo tanto tienen genomas completamente distintos.

El paradigma de que los gemelos monocigotos son individuos idénticos ha cambiado en los últimos años. Ahora se reconoce que los gemelos monocigotos tienen diferencias entre sí. Estas diferencias pueden ser causadas por mosaicismo cromosómico, mutaciones puntuales en genes y cambios epigenéticos⁽²⁾.

En especial, los cambios epigenéticos (modificaciones químicas sobre la cromatina que activan o inactivan ciertos genes, sin alteración de la secuencia de bases del ADN) son los que determinan fenotipos diferentes entre los gemelos monocigotos. Los cambios epigenéticos pueden surgir por influencia del ambiente y estilos de vida, como fumar, actividad física y dieta. Al tener una exposición diferente, los gemelos mostrarían una variación en la expresión de su genoma⁽³⁾. Por ejemplo, un cambio epigenético común es la inactivación del segundo cromosoma X, en caso de fetos femeninos⁽³⁾; esta inacti-

vación, que ocurre durante la segunda semana posconcepción⁽⁴⁾ supone que en algunas células se inactiva el X de origen paterno y en otras el de origen materno, por lo que la localización del X activo puede diferir en ambos fetos y motivar leves diferencias fenotípicas. Fraga y colaboradores describieron cómo los marcadores epigenéticos (metilación y acetilación de genes) son idénticos en los gemelos monocigotos durante los primeros años de vida, pero estos varían a medida que crecen y son expuestos a ambientes diferentes⁽⁵⁾. Los cambios epigenéticos determinan que los fenotipos de gemelos monocigotos tiendan a diferenciarse a lo largo de la vida (van siendo progresivamente 'menos idénticos') y tengan susceptibilidad diferente a enfermedades.

Otro descubrimiento que pone en cuestión la clasificación de gemelos monocigotos como individuos idénticos, es que se ha descrito gemelos que se originan de quimeras y otros de mosaicos. Una quimera es un individuo que tuvo origen en más de un cigoto (dos cigotos que se fusionaron para originar un solo individuo), por lo cual tiene una mezcla de células con diferente constitución genética, que pueden ser incluso de diferente sexo. Un mosaico es un individuo que tiene líneas celulares diferentes que se originaron de un mismo cigoto, luego de la división del blastocisto.

Un ejemplo de quimera, publicado por Souter y col., es el caso de gemelos monocoriónicos discordantes en sexo. Ambos gemelos tenían una mezcla de células XX y XY en sangre periférica, pero en fibroblastos la gemela tenía una constitución 46, XX y el gemelo masculino una constitución XY⁽⁶⁾. En 2006, Aoki y col. publicaron el caso de un par de gemelos monocoriónicos pero discordantes para tipo de sangre. Luego se descubrió que eran discordantes en otros tejidos como linfocitos y raíz de pelo⁽⁷⁾. La importancia clínica de conocer si los gemelos son monocigotos, dicigotos o quimeras está reflejada en el caso descrito por Yu y col. El caso fue el de una mujer en falla renal terminal que estaba en evaluación para trasplante. Los resultados de histocompatibilidad indicaron que la paciente no era la madre biológica de dos de sus tres hijos. Sin embargo, los tres muchachos tenían parentesco entre sí. Tras estudiar diferentes tejidos de la mujer para HLA, citogenéticos y de microsatélites, se vio que varios de sus tejidos, excepto sangre, mostraban quimerismo tetragamético. Sus haplotipos o marcadores mostraban cuatro



líneas celulares diferentes procedentes de cuatro gametos distintos⁽⁸⁾. De ahí que la sangre de la mujer, al surgir de un solo cigoto a diferencia de sus gonadas, diera resultados negativos de filiación con sus hijos biológicos.

Aunque los casos descritos son excepcionales, es importante tomar en cuenta estas variaciones en la formación del cigoto cuando se trata de identificación de individuos en medicina forense⁽⁹⁾.

Por otro lado, Chaisayap y col. presentaron un ejemplo de gemelos mosaico. Los autores descubrieron que los SNPs (*single nucleotide polymorphism*, o variaciones de un solo nucleótido, que distinguen a cada ser humano) de un par de gemelos monocigotos con síndrome Down discordantes para epilepsia y cardiopatía eran idénticos, pero cada uno portaba variantes génicas diferentes luego de secuenciar su exoma (el exoma es el conjunto de los exones o parte codificante de los genes). No se llegó a identificar una mutación patogénica que explicara la epilepsia y cardiopatía en el individuo afectado, pero se halló variantes génicas inocuas y diferentes en los gemelos monocigotos que se suponía tenían el mismo material genético⁽¹⁰⁾. La línea celular con las variantes discordantes tuvo que originarse luego de la división del blastocisto para formar dos individuos.

En cuanto a la tendencia familiar a tener gestaciones múltiples, no hay aún consenso si esto es realmente así o si los casos descritos han sido coincidencia. Se especula sobre la posibilidad de un gen que favorezca la hiperovulación, pero esto no ha sido demostrado en humanos, y en todo caso estaría relacionado con gemelos dicigóticos. En lo que se refiere a gemelos monocigóticos, no hay evidencia que exista una predisposición genética⁽¹¹⁾.

En resumen, no se conoce el proceso genético que predispone a embarazos múltiples, pero poco a poco se va develando mecanismos que dan origen a la gemelaridad, así como a las diferencias entre gemelos monocigóticos y dicigóticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torlopp A, Khan MA, Oliveira NM, Lekk I, Soto-Jiménez LM, Sosinsky A, Stern CD. The transcription factor Pitx2 positions the embryonic axis and regulates twinning. *Elife*. 2014 Dec 11;3:e03743. doi: 10.7554/eLife.03743.
2. Shur N. The genetics of twinning: from splitting eggs to breaking paradigms. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2009 May 15;151C(2):105-9. doi: 10.1002/ajmg.c.30204.
3. Machin G. Non-identical monozygotic twins, intermediate twin types, zygosity testing, and the non-random nature of monozygotic twinning: a review. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2009 May 14;151C(2):110-27. doi: 10.1002/ajmg.c.30212.
4. Second week: becoming bilaminar and fully implanting. En: Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH (Eds.). *Larsen's human embryology*. 4a. Ed. Elsevier Churchill Livingstone. 2009:67b.
5. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, Heine-Suñer D, Cigudosa JC, Urioste M, Benitez J, Boix-Chornet M, Sanchez-Aguilera A, Ling C, Carlsson E, Poulsen P, Vaag A, Stephan Z, Spector TD, Wu YZ, Plass C, Esteller M. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jul 26;102(30):10604-9.
6. Souter VL, Parisi MA, Nyholt DR, Kapur RP, Henders AK, Opheim KE, Gunther DF, Mitchell ME, Glass IA, Montgomery GW. A case of true hermaphroditism reveals an unusual mechanism of twinning. *Hum Genet*. 2007 Apr;121(2):179-85.
7. Aoki R, Honma Y, Yada Y, Momoi MY, Iwamoto S. Blood chimerism in monozygotic twins conceived by induced ovulation: case report. 2006 Mar;21(3):735-7.
8. Yu N, Kruskall MS, Yunis JJ, Knoll JH, Uhl L, Alosco S, Ohashi M, Clavijo O, Husain Z, Yunis EJ, Yunis JJ, Yunis EJ. Disputed maternity leading to identification of tetragametic chimerism. *N Engl J Med*. 2002 May 16;346(20):1545-52.
9. Zhang N, Zhao S, Zhang S-H, Chen J, Lu D, Shen M, et al. Intra-monozygotic twin pair discordance and longitudinal variation of whole genome scale DNA methylation in adults. *PLoS ONE*. 2015 Aug 6;10(8):e0135022. doi:10.1371/journal.pone.0135022.
10. Chaiyasap P, Kulawongnuchai S, Srichomthong C, Tongshima S, Suphapeetiporn K, et al. Whole genome and exome sequencing of monozygotic twins with trisomy 21, discordant for a congenital heart defect and epilepsy. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e100191. doi:10.1371/journal.pone.0100191.
11. Fetal development and the fetus as patient. En: Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH (Eds.). *Larsen's Human Embryology*. 4ta Ed. Elsevier Churchill Livingstone. 2009:179-80.

