

# ESTUDIO GENETICO EN GEMELOS: LOS GEMELOS MONOZIGOTICOS ESTARIAN TAMBIEN CONDICIONADOS POR FACTORES GENETICOS

## Proyecto Fondecyt 1281-91

*T.M. M.Sc. Vera Daher\*, Dr. Ronald Youlton\*, Dr. Carlos Valenzuela\*\*, Dr. Julio Nazer\*\*\*, Dra. Carmen Astete\*, Dra. Lucía Cifuentes\*\*, T.M. M. Sc. Hugo Jorquera\*\*\*\*, T.M. Lorena Tobella\*, T.M. Samuel Salazar\*, Dr. Alfredo Dabancens\*\*\*\*\*.*

\* Servicio Genética. Dpto. Medicina. Hospital Clínico Dr. José Joaquín Aguirre.

\*\* Departamento Genética. Facultad de Medicina Norte. Universidad de Chile.

\*\*\* Servicio de Neonatología. Dpto. de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Dr. José Joaquín Aguirre.

\*\*\*\* Laboratorio Molecular. Instituto Médico Legal. Ministerio de Justicia.

\*\*\*\*\* Servicio Citopatología. Facultad de Medicina Norte. Universidad de Chile.

Los avances del tratamiento de la infertilidad, la atención de salud de la gestante y la medicina perinatal han hecho que se tenga mejores índices de sobrevivencia de los recién nacidos, especialmente de aquellos nacidos prematuramente que son producto de embarazos de alto riesgo o embarazos múltiples. Estos últimos probablemente aumentarán en el futuro, como consecuencia de los tratamientos actualmente en uso para solucionar problemas de infertilidad, lo cual significará un desafío para los profesionales y los servicios de Neonatología del país.

El estudio científico de la gemelaridad comenzó en la segunda mitad del siglo pasado, cuando Camille Doreste (1874) y Francis Galton (1876) establecieron la diferencia entre gemelos monocigóticos (MZ) y dicigóticos (DZ) (1,2).

Las razones para estudiar a los gemelos son diversas. Una de éstas es que permiten establecer cual es el componente hereditario de una característica biológica determinada (por ejemplo, peso, estatura). Las diferencias que puedan

existir en estas características en gemelos MZ, como genéticamente son idénticos, pueden ser atribuidas a factores ambientales. Este «Método de gemelos» permite estudiar rasgos cuali y cuantitativos (2). Otra razón para estudiar la gemelaridad es tratar de establecer cuáles son los factores condicionantes que la producen, ya que como se mencionó, no solamente constituyen un problema a nivel familiar sino que de salud pública. Una tercera razón, que en el futuro podría ser importante debido a la expansión de los programas de trasplantes de órganos, es la buena tolerancia observada entre co-gemelos idénticos.

### TIPOS DE GEMELOS

En general los gemelos se clasifican en MZ y DZ. Los gemelos MZ son el producto de la fertilización de un óvulo por un espermatozoide; luego de la fertilización el huevo se divide en dos, desarrollándose dos fetos con la misma composición genética nuclear. Los gemelos DZ provienen de distintos óvulos fecundados por distintos espermatozoides, de manera que genéticamente no son más parecidos entre sí que dos hermanos. Estas formas de gemelaridad son las que se utilizan en los estudios poblacionales, existiendo sin embargo otras formas de gemelaridad que son de rara ocurrencia. Se ha descrito en forma ocasional los gemelos de distinto padre: dos óvulos son fertilizados por respectivos espermatozoides provenientes de distintos individuos. Estos gemelos son genéticamente como los medios hermanos. Los gemelos heterocariotípicos son, en las etapas iniciales del desarrollo, gemelos idénticos, uno de los cuales sufre la pérdida

o ganancia de un cromosoma, de manera que nacen dos niños con cariotipos distintos. Se ha postulado la existencia de gemelos medio-idénticos que son aquellos que se formarían a partir de un ovocito precursor que origina dos óvulos, cada uno de los cuales sería fertilizado por espermatozoides distintos; estos gemelos tendrían la mitad de sus genes maternos en común <sup>(2,3,4,5,6,7,8)</sup>

## FRECUENCIA DE GEMELOS

La frecuencia de nacimientos de gemelos es variable de acuerdo a la población estudiada y va de 1 en 20 a 1 en 180 de los recién nacidos vivos <sup>(2,3,5,9,10,11,12,13,14)</sup>. Una de las mayores frecuencias se registra en Nigeria y una de las menores en Japón. Se estima que en América del Sur la incidencia es de 1 en 120. Esta variabilidad en la frecuencia está dada principalmente por los DZ. La frecuencia de los MZ es relativamente constante y alrededor de 1 en 250. Es interesante señalar que la frecuencia de gemelaridad en USA, entre los recién nacidos blancos es 1 en 88 y en recién nacidos negros es 1 en 70. Considerando los datos de ese país y en la raza blanca, uno de cada 88 partos es gemelar, por lo que 2 de cada 89 niños (más del 2% de la población) son gemelos <sup>(3,9)</sup>. Como la mortalidad de los gemelos es mayor que la de los niños producto de partos únicos, la frecuencia de gemelos dentro de la población general es algo inferior al 2%.

## FACTORES CONDICIONANTES DE GEMELARIDAD

Existe abundante información acerca de los factores que aumentan las posibilidades de tener gemelos dicigóticos. Estos guardan relación con la edad materna, la paridad, el orden de nacimiento, el grupo étnico, antecedentes de gemelos en la familia, uso de anticonceptivos hormonales, inducción de ovulación y fertilización asistida <sup>(3, 4, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26)</sup>. Opuestamente, las causas que provocan la gestación de gemelos MZ siguen siendo un enigma <sup>(27)</sup>. Todos los factores mencionados para los DZ están en relación con factores maternos, estando aún en discusión si los factores paternos tienen alguna influencia. Al respecto, White y Wyskaka, analizando datos obtenidos de registros genealógicos de la Iglesia Mormona en USA, encontraron que las mujeres de una pareja de gemelos DZ producían 17.1 par de gemelos por 1.000 gestaciones, en tanto que las esposas de los hombres gemelos DZ sólo producían 7.19 partos gemelares por 1.000 gestaciones. Más aún, las hermanas de gemelos DZ también tenían una proporción elevada de gemelos, lo que no ocurrió con los hermanos. Estos autores concluyeron que

el genotipo de la madre influye sobre la frecuencia de DZ en su prole, pero el genotipo del padre causa poco o ningún efecto. Dicho de otro modo, la predisposición a la ovulación múltiple es un carácter heredado que naturalmente se manifiesta en mujeres. El carácter puede ser transmitido de igual forma por varones que por mujeres, es decir los hermanos varones de gemelos DZ no producen un número mayor de gemelos, pero las hijas de éstos sí lo pueden hacer <sup>(3)</sup>. Este factor para la ovulación múltiple ha sido demostrado en ovejas merino y se le ha denominado gen P.

No se ha confirmado factores condicionantes de gemelaridad MZ, lo cual no descarta su existencia. En el armadillo ocurre un fenómeno curioso: la camada de la hembra de este animal consiste en 8 o más crías, todas genéticamente idénticas y derivadas de un cigoto original.

## LOS GEMELOS EN CHILE

No existían en Chile estudios relativos a los gemelos, salvo los de su frecuencia a nivel nacional (1 en 80) publicados por el Instituto Nacional de Estadísticas. Considerando esto, realizamos un estudio preliminar en donde encontramos resultados muy interesantes que sugerían que los gemelos MZ estaban condicionados genéticamente <sup>(28)</sup>. Estos hallazgos nos motivaron a ampliar nuestra casuística y es así que recientemente hemos terminado un estudio prospectivo realizado en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, en el Hospital San José y en la Clínica Las Condes para determinar la cigocidad de los gemelos, durante el período abril 1991 - marzo 1993, en que se utilizó diversos marcadores genéticos, tales como grupos sanguíneos (sistemas ABO, Rh, (CDE c,e), MNS, Duffy y Kidd), el estudio histopatológico de las placentas y en algunos casos, los polimorfismos del DNA (finger-printing por método de la PCR). (Proyecto Fondecyt 1281-91).

La frecuencia combinada del nacimiento de gemelos en los Hospitales J.J. Aguirre y San José fue 1 en 125. En Clínica Las Condes la frecuencia fue 1 en 40, lo que es explicable por tratarse de una institución donde existe una Unidad de Medicina Reproductiva que utiliza métodos de inducción de ovulación y de fertilización asistida, sin dejar de considerar que la estructura étnica de la población atendida en ella es diferente de la atendida en los otros dos centros.

De los Hospitales del área norte de Santiago, se estudiaron 100 casos de gemelos: Dizigóticos fueron 53 y monozigóticos 47. Entre los monozigóticos encontramos

trillizos, una curiosidad que hemos publicado recientemente <sup>(29)</sup>.

De Clínica Las Condes estudiamos 38 gemelares, de los cuales 11 fueron MZ y 27 DZ. Al analizar el antecedente de la existencia de gemelos en la familia de los nacidos en esta institución encontramos que en ambos tipos de gemelos ésta fue 70%, pero también el grupo control presentó una importante proporción de este factor codicionante de gemelaridad (53%). La edad materna y paterna fue inesperadamente mayor en los MZ que en los DZ y grupo control. Sorprendentemente en esta muestra los MZ presentaron mayor porcentaje de uso de anticonceptivos orales que los DZ y controles, sin embargo el uso de dispositivo intrauterino fue más frecuente en los DZ. Estos resultados no son concluyentes dado el reducido número de casos estudiados.

De los nacidos en los Hospitales del área norte de Santiago, los DZ tenían los mismos antecedentes y características de factores condicionantes descritos en la literatura. Sin embargo para nuestra sorpresa, en los MZ también se dio el antecedente de gemelos en la familia significativamente mayor que en los casos controles, circunstancia que se transmitió por línea materna.

En esta población de gemelares, el sistema sanguíneo Duffy estaba en desequilibrio génico del Hardy-Weinberg, esto es, existía un desbalance entre la proporción de homocigotos y heterocigotos por un déficit de estos últimos. En el sistema MNS se encontró un aumento de la frecuencia del haplotipo MS en los MZ en relación con los DZ y los casos controles.

Estos novedosos hallazgos nos han permitido concluir que los gemelos MZ también están condicionados por factores genéticos y no serían producto de un simple accidente en la reproducción humana. Los resultados in extenso de este estudio están en vías de publicación en revistas especializadas.

## SUMMARY

This article analyses the genetical factors rate participating in the monozygotic twins. The conclusion of a preliminary clinical study are further more presented.

## BIBLIOGRAFIA

1.- BECKER, P.E. Genética Humana, Ediciones Today S.A. Barcelona, 1968, pp 10-85

- 2.- VOGEL F., MOTULSKY A. Human Genetics. Second Edition Springer Verlag. Berlin Heidelberg 1986, pp. 205-212.
- 3.- THOMPSON, J., THOMPSON, M. Genetics, Fourth Edition, W.B. Saunders Company, 1986, pp 273-280.
- 4.- ALLEN, G. The twinning and fertility paradox. Twin research 3 Part. A. Gedda, Parisi y Nance. Ed. Alan R. Liss. Inc New York 1981, pp. 1-13.
- 5.- MARTIN, G.N. Zygoty and placentation in twins. Australian. Twin Registry, 1984.
- 6.- FLANNERY, D., HOLZMAN, G. Prenatal Testing and Twinning Clin. Genet, 1985, 29 pp. 180-182.
- 7.- UCHIDA, I., FREEMAN, V. Triploidy and chromosomes. Am J. Obstet. Gynecol. 1985, January 1, pp. 65-69
- 8.- TSUKAMOTO, H., INUJ, K., TANIUK, M., KAMIYANA, K., HORI, M., SUMIK., OKADA, S. Different clinical features in monozygotic twins: A case of 7q(-)-syndrome. Clin. Genet. Mar 1993 43(3) pp. 139-42.
- 9.- STERN, CURT Principles of Human Genetics. Second Edition Freeman and Company. San Francisco & London 1960, pp. 530-573.
- 10.- INDUYE, E., INAZUNNI. Analysis of twinning. Rates in Japan. Twin research 3 Part. A. Gedda, Parisi y Nance Ed. Alan R. Liss. Inc. New York. 1981, pp. 21-33
- 11.- MILLAR, W.J., WADVERA, S., NIMROD, C. Multiple births trends and patterns in Canada 1974-1990. Health Rep. 1992, 4(3) pp. 223-50.
- 12.- HOGBERG, U., WALLS. Secular trends of twinning rate in Sweden I. Biosoc. Sc. October 1992, 24(4) pp. 487-96.
- 13.- ATKINSON, D. Frequency of Dizygotic Twinning. Nature 322, 1986, 28 August, pp. 780.
- 14.- PICARD, R., FRASER, D., PICARD, E. Ethnicity and sex ratio in twins births. Acta Genet Med. Gemellol. 1991, 40(3-4) pp. 311-7.

- 15.- C. DEROM, R. DEROM, R. VLIETINCK, H. VAN DER BERGUE, M. THIERY. Increased Monozygotic Twinning rate After Ovulation Induction. *The Lancet*, 1987, Mayo 30 pp. 1236-1238.
- 16.- GHAI V., VDYASAGARD D. Morbidity and Mortality Factors in twins. *Twin Pregnancy. Clinics in Perinatology*, 1988 March, 15(1) pp. 123-140.
- 17.- MAC, GILLIVRAY IAM. The probable explanation for the falling twinning rate in Scotland. *Twin Reserch* 3, Parat A. Gedda, Parisi y Nance. Ed. Alan R. Liss, Inc New York 1981, pp. 15-19.
- 18.- MARTIN, N.G., SHANLEY, S., OSBORNE, J., O'BRIENG. Excessive follicular recuvitment and growth in mothers of spontaneous dizygotic twins. *Acta Genet Med. Gemellol.* 1991, 40 (3-4) pp. 291-301.
- 19.- MARTIN, G.N., OLSEN, Mc., THIELE, H., ELBEANI, JL., HANDELSMAN, D., BHAT-NAGAR, A.S. Pituitary ovarian function in mothers who have had two sets of dizigotic twins. *Fertility and Sterility* 1984, Junee. Vol 41(6) pp. 878-880.
- 20.- CHENEVIX-TRENCH G., HEALEY S., MARTIN N.G. Reproductive hormone genes in mothers of spontaneous dizygotic twins: an association study. *Human Genet.* Mar 1993, 91(2) pp. 118-20.
- 21.- PARAZZINI, F., TOZZI, L., BOCCIOLONE, L., MOLTENI, E., MORESCHI, C., FEDELE, L. Risk factors for multiple births. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* April 1993, 72(3) pp. 177-80.
- 22.- MURPHY, M.G., CAMPBELL, J.J., BONE, M. Is there and increased risk of twinning after discontinuation of the oral contraceptive pill? *J. Epidemiol. Community Helth Sep.* 1989, 43(3) pp. 275-279.
- 23.- MARTIN, N.G., ROBERTSON, D.M., CHENEVIX-TRENCH G. Elevation of follicular phase inhibing and luteinizing hormone levels in mothers of dizygotic twins suggests monovarian control of human multiple ovulation. *Fertil. Steril.* Sept. 1991, 56(3) pp. 469-74.
- 24.- BONNELYKKE, B. Maternal Age parity as predictors of human twinning. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 1990, 39(3) pp. 329-34.
- 25.- PARISI, P., GATTI, M., PRINZI, G., CAPERNA, G., Familial incidence of twinning. *Nature* 1983. August. 304 pp. 626-628.
- 26.- SHAPIRO, L.R., ZAMAK, L., SHULMAN, M.J. Birth defects 1978. *Orig. Art. Ser 14/6A* pp. 219-222.
- 27.- BRESSERS, W.M., ERIKSSON, A.W., KOSTENSE, P.J., PARIS, P. Increasing trend in the monozygotic twinning rate. *Acta Genet. Med. Gemellol* 1987, 36(3) pp. 397-408.
- 28.- DAHER V., YOULTON R., NAZER J., CIFUENTES L. Estudio genético en Gemelos. *Rev. Chil. Pediatr.* 1991, 62(1) pp. 23-28.
- 29.- DAHER V., YOULTON R., NAZER J., JORQUERA H., ASTETE C., TOBELLA L., SALAZAR, S., DABANCENS A. Trillizos idénticos. Primer caso de Chile. *Rev. Méd. de Chile*, 1993, 121 pp. 456-458.