XV Simposio de Investigación Genética Médica

CAUSAS GENÉTICAS EN GEMELOS MONOCIGOTOS ASOCIADAS A LA DISCORDANCIA FENOTÍPICA EN EL SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN (SBW)

Díaz Martínez Leonardo, Díaz Martínez Leonel, Rodríguez Pérez José Rafa y Valencia Dehesa Emilio Universidad Marista de Mérida

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Beckwith-Wiedemann, gemelos monocigóticos, discordancia fenotípica, impronta genómica.

ANTECEDENTES: El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) es un trastorno de sobrecrecimiento asociado con alteraciones genéticas y epigenéticas en 11p15.5. La discordancia fenotípica entre gemelos monocigóticos permite estudiar cómo las diferencias en la regulación génica pueden contribuir a manifestaciones clínicas distintas pese a compartir prácticamente la misma secuencia de ADN.

OBJETIVO: Describir los mecanismos epigenéticos implicados en la discordancia fenotípica del SBW entre gemelos monocigóticos, con énfasis en la impronta genómica de 11p15.5.

MÉTODO: Se realizó una revisión bibliográfica descriptiva sobre los mecanismos moleculares del SBW y su presentación en gemelos monocigóticos. Se abordaron las alteraciones de metilación en IC1 e IC2, la disomía uniparental paterna y las variantes de *CDKN1C*, considerando sus efectos sobre la expresión génica y el fenotipo.

RESULTADOS: La ganancia de metilación en IC1 impide la unión de CTCF a la región reguladora materna, favoreciendo la expresión de *IGF2* y reduciendo la de *H19*. Por otra parte, la pérdida de metilación en IC2 permite la expresión de *KCNQ1OT1*, cuyo ARN participa en el silenciamiento de genes cercanos, entre ellos *CDKN1C*, que codifica el inhibidor del ciclo celular p57. La disomía uniparental paterna de 11p15.5 genera dos copias de origen paterno, mientras que las variantes patogénicas de *CDKN1C* pueden reducir la función inhibitoria de p57. Estos mecanismos alteran el equilibrio entre señales promotoras y restrictivas del crecimiento. En gemelas monocigóticas discordantes, Fontana et al. identificaron pérdida de metilación en IC2 en ambas, incluida la gemela sin manifestaciones clínicas, y una distribución heterogénea de la alteración en muestras placentarias. Este hallazgo evidencia que la presencia de una alteración epigenética no determina por sí sola la expresión clínica del síndrome.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN: La discordancia fenotípica del SBW puede relacionarse con la regulación epigenética de genes implicados en el crecimiento y con la distribución de las alteraciones entre tejidos. Sin embargo, la evidencia disponible no permite atribuir todas las diferencias clínicas a un único mecanismo; se requieren estudios moleculares específicos para esclarecer su origen en cada pareja de gemelos.

REFERENCIAS:

1. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Bliek J, Ferrero GB, et al. Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith–Wiedemann syndrome: An international consensus statement. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(4):229–49. https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.166
2. Cohen JL, Duffy KA, Sajorda BJ, Hathaway ER, Gonzalez-Gandolfi CX, Richards-Yutz J, et al. Diagnosis and management of the phenotypic spectrum of twins with Beckwith-Wiedemann syndrome. Am J Med Genet A. 2019;179(7):1139–47. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61164
3. Wang KH, Kupa J, Duffy KA, Kalish JM. Diagnosis and management of Beckwith-Wiedemann syndrome. Front Pediatr. 2020;7:562. https://doi.org/10.3389/fped.2019.00562