

Toimittaneet Ulla Kumpula, Irma Moilanen,
Jaakko Kaprio ja Anniina Lavikainen

Kiehtova **KAKSOSUUS**

Kaksosten,
kolmosten ja
nelosten
elämä

Gaudeamus

Kaksosuuden yleisyydestä, genetiikasta ja epigenetiikasta

Jaakko Kaprio, LKT, professori
Helsingin yliopisto

Kaksosuus/Monisikiöisyys

- Pohjoismaissa hyvät tiedot syntyneistä jo 1600-luvulta
- Alan klassikko on prof. Aldur Eriksson väitöskirja vuodelta 1973 "Human twinning in and around the Åland islands"
- 1900-luvun alusta 1970-luvulle Suomessa ja muissa teollistuneissa maissa monikkojen ilmaantuvuus (eli monikkosynnytysten osuus kaikista) lievästi laskeva
- 1980-luvun lopulta nouseva, 1990 huippu ja 2000 alkaen taas laskeva ilmaantuvuus

Commentationes Biologicae

64

Human twinning in and around the Åland Islands

Aldur W. Eriksson

The Folkhälsan Institute of Genetics
Population Genetics Unit
Helsinki/Helsingfors, Finland
(Head: A. W. Eriksson)

The Fourth Department of Medicine of the University Central Hospital
Helsinki/Helsingfors, Finland
(Head: Professor Otto WEGELIUS, M.D.)

ACADEMIC DISSERTATION

To be publicly discussed, by permission of the Medical Faculty of the University of Helsinki,
in Auditorium XII on 24th February, 1973, at 12 noon.



Societas Scientiarum Fennica
Helsinki—Helsingfors 1973

42

ALDUR W. ERIKSSON, Human twinning in Åland

TWINNING RATE IN THE NINETEENTH CENTURY

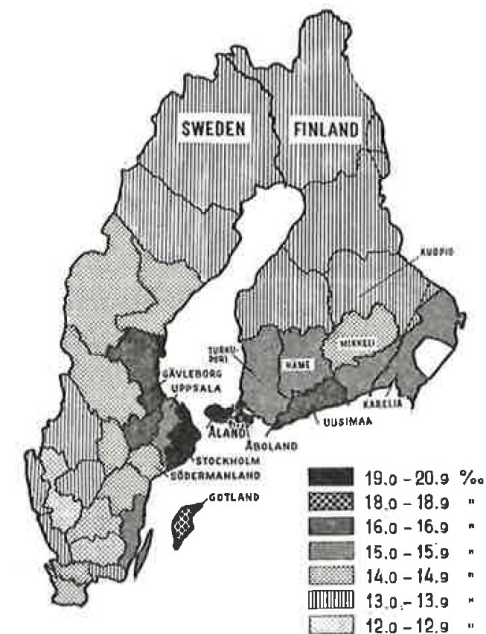


Fig. 4.9. Map showing the frequency of twin maternities per 1 000 total maternities in the different counties of Sweden, 1849—73, and of Finland, 1860—79, and in the Åland Islands, 1800—99.

Demographic Trends in Nordic Countries

J. Kaprio and R. Marttila. Kirjankappale:

Multiple Pregnancy: Epidemiology, Gestation, and Perinatal Outcome, toim (Isaac Blickstein, Louis G. Keith). 2. painos 2005

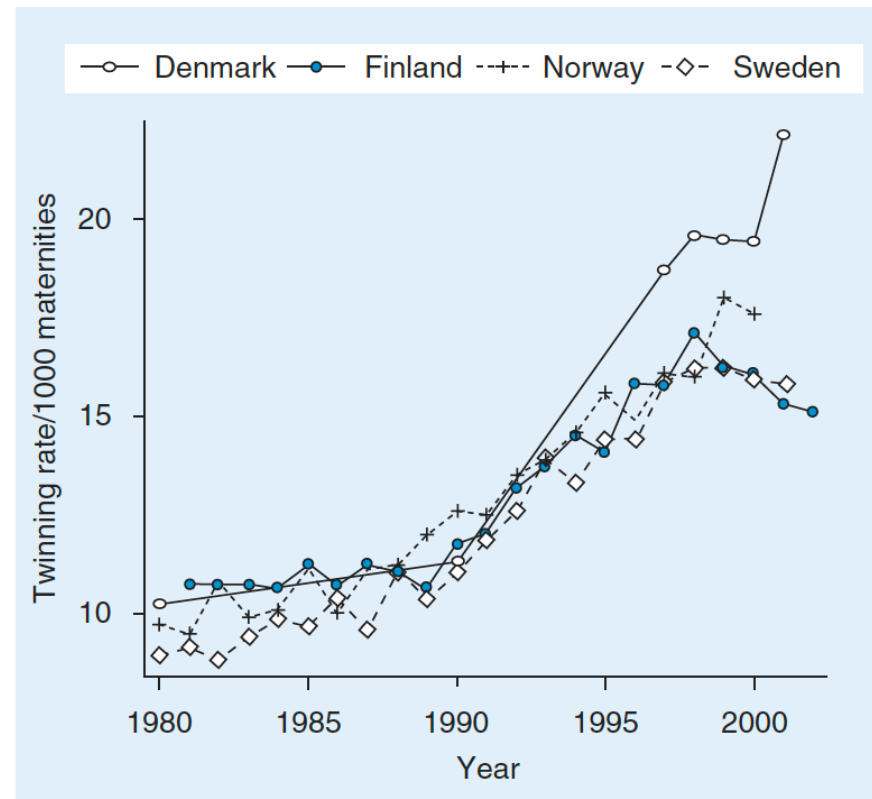
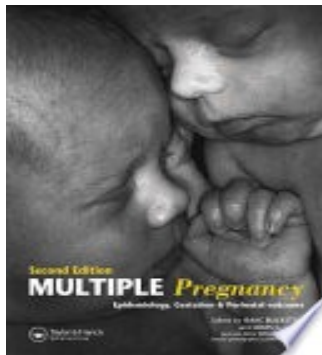
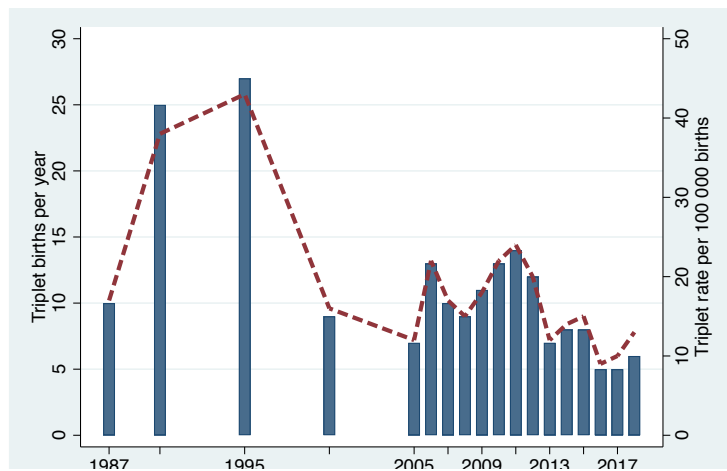
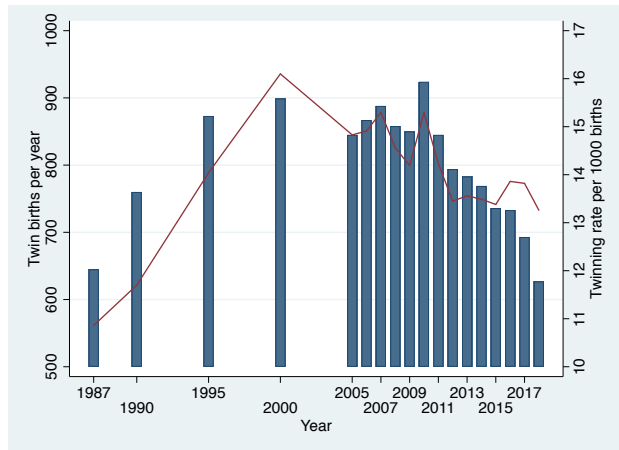


Figure 3.1 Crude twinning rates (twin maternities/1000 maternities) in Denmark, Finland, Norway and Sweden during the past 2–3 decades

Kaksos- ja kolmos-synnytykset 1987- 2022, (Syntymärekisteri, THL)



Vuosi	Monikkosynnytyksiä	Tuhatta synnytystä kohti
2015	744	13,5
2016	738	14,0
2017	698	13,9
2018	633	13,4
2019	575	12,7
2020	612	13,3
2021	646	13,2
2022	591	13,3

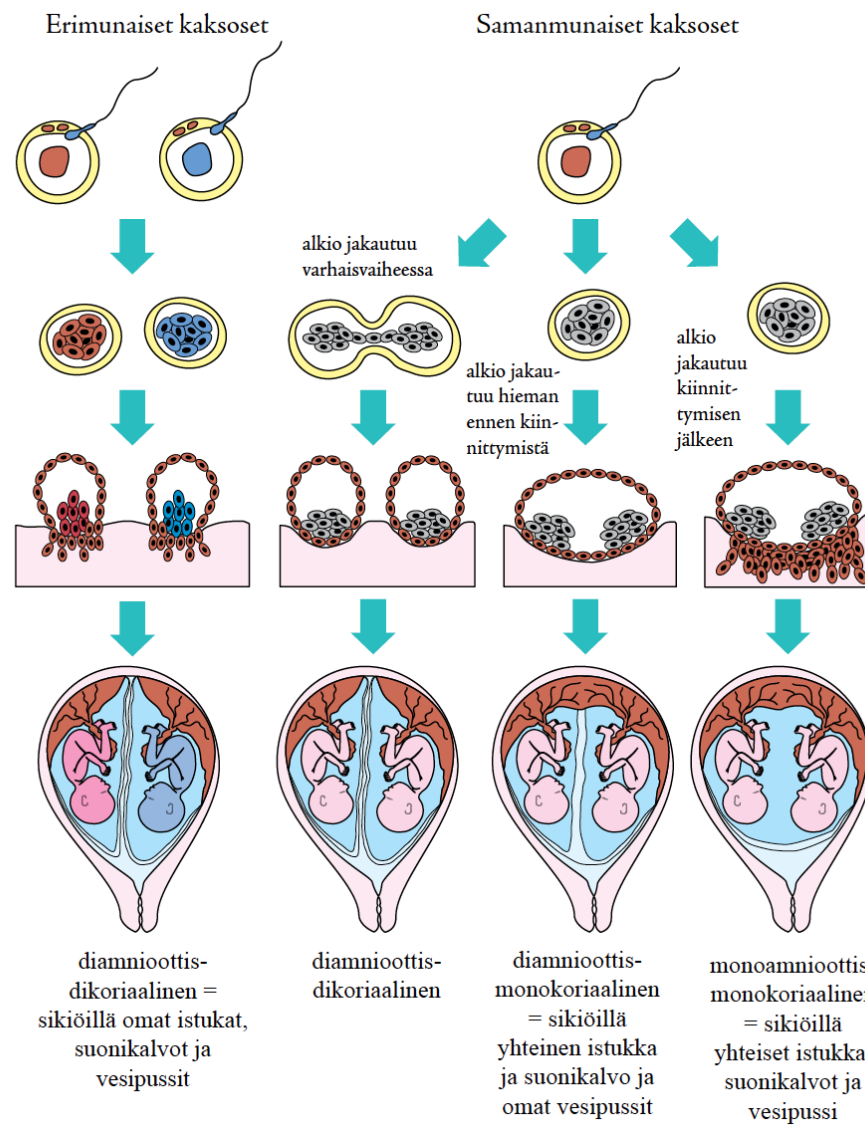
Spontaanin kaksosuus

- Suomessa noin 12-15 kaksossynnytystä per 1000 synnytystä
- Aasiassa matala (3-6/1000), Afrikassa korkea (16-40/1000)
 - äidin korkea gonadotropiinitaso
 - äidin ikä ja koko sekä synnyttäneisyys (3.raskauden jälkeen)
 - geneettiset tekijät

Lampailla mm. seuraavat geenit vaikuttavat kaksosten saamiseen: Growth differentiation factor 9 (GDF9), bone morphogenetic protein 15 (BMP15) and the bone morphogenetic protein receptor B 1 (BMPRB1),

Nämä eivät liity kaksosuuteen ihmisillä (Luong et al, Twin Res Hum Genet 2011)

Geneettisesti kahdenlaisia kaksosia



Lähde: Kiehtova kaksosuus, 2020

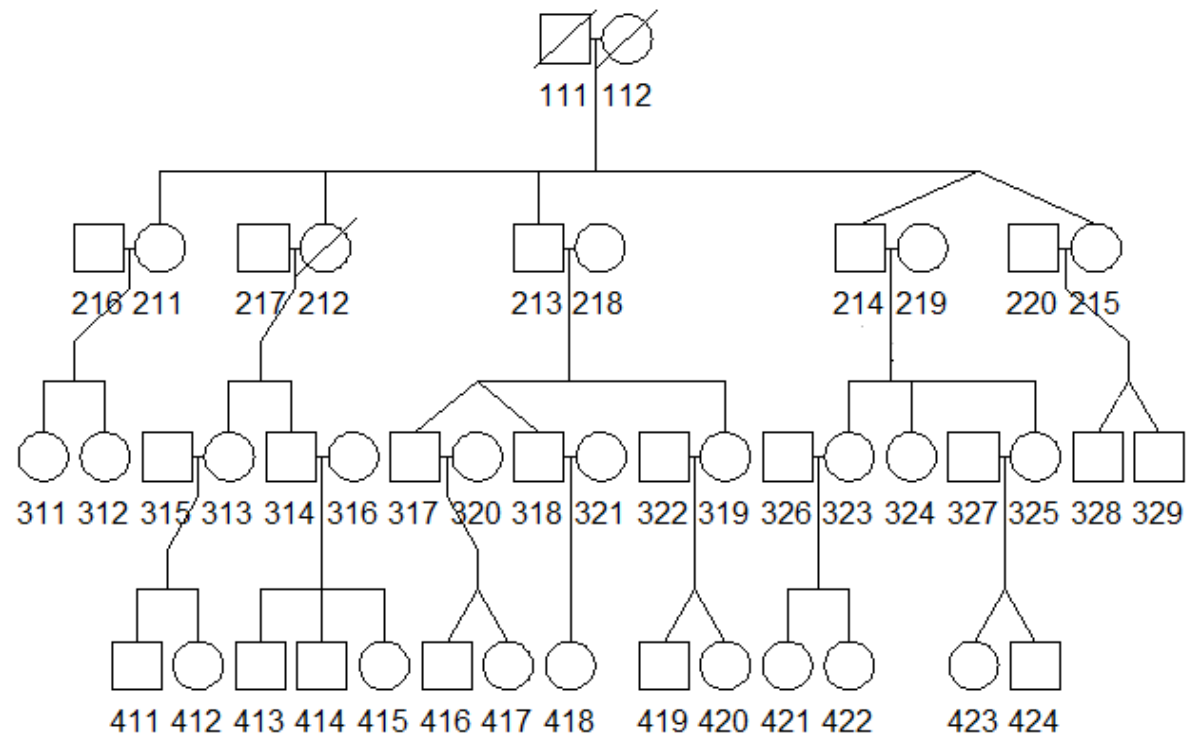
Ditsygoottiset eli erimunaiset, ei-identtiset kaksoset

- samanaikainen kahden munasolun hedelmöittyminen
- erilliset suoni- ja vesikalvot
- Englanniksi dizygotic (DZ), joskus näkee 'fraternal'
- Poika-poika, tyttö-tyttö ja poika-tyttö parien odotusarvot on noin 1:1:2

Kaksosuus kulkee suvuissa

Taipumus saada
erimunaisia
kaksosia periytyy
niin miesten kuin
naisten kautta

Kaksosuus ilmenee
vain naisilla



Tässä yhden suomalaisen suvun sukupuu

Kaksosuuden geneettinen tausta oli aika lailla tuntematon vuoteen 2016 asti

Identification of Common Genetic Variants Influencing Spontaneous Dizygotic Twinning and Female Fertility

Hamdi Mbarek,^{1,22,23,24,*} Stacy Steinberg,^{2,23} Dale R. Nyholt,^{3,4,23} Scott D. Gordon,⁴ Michael B. Miller,⁵ Allan F. McRae,^{4,6} Jouke Jan Hottenga,^{1,22} Felix R. Day,²¹ Gonneke Willemsen,^{1,22} Eco J. de Geus,^{1,22} Gareth E. Davies,⁷ Hilary C. Martin,⁸ Brenda W. Penninx,⁹ Rick Jansen,⁹ Kerrie McAloney,⁴ Jacqueline M. Vink,¹ Jaakko Kaprio,¹⁰ Robert Plomin,¹¹ Tim D. Spector,¹² Patrik K. Magnusson,¹³ Bruno Reversade,^{14,15,20} R. Alan Harris,¹⁶ Kjersti Aagaard,¹⁶ Ragnar P. Kristjansson,² Isleifur Olafsson,¹⁷ Gudmundur Ingi Eyjolfsson,¹⁸ Olof Sigurdardottir,¹⁹ William G. Iacono,⁵ Cornelis B. Lambalk,²⁰ Grant W. Montgomery,⁴ Matt McGue,⁵ Ken K. Ong,²¹ John R.B. Perry,²¹ Nicholas G. Martin,⁴ Hreinn Stefánsson,² Kari Stefánsson,² and Dorret I. Boomsma^{1,22,*}

The American Journal of Human Genetics 98, 898–908, May 5, 2016

Tutkimuksessa verrattiin 1 980 erimunaisten kaksosten äitien ja 12 953 verrokkinaisen (joilla ei ollut monikkoja) geeniperimää.

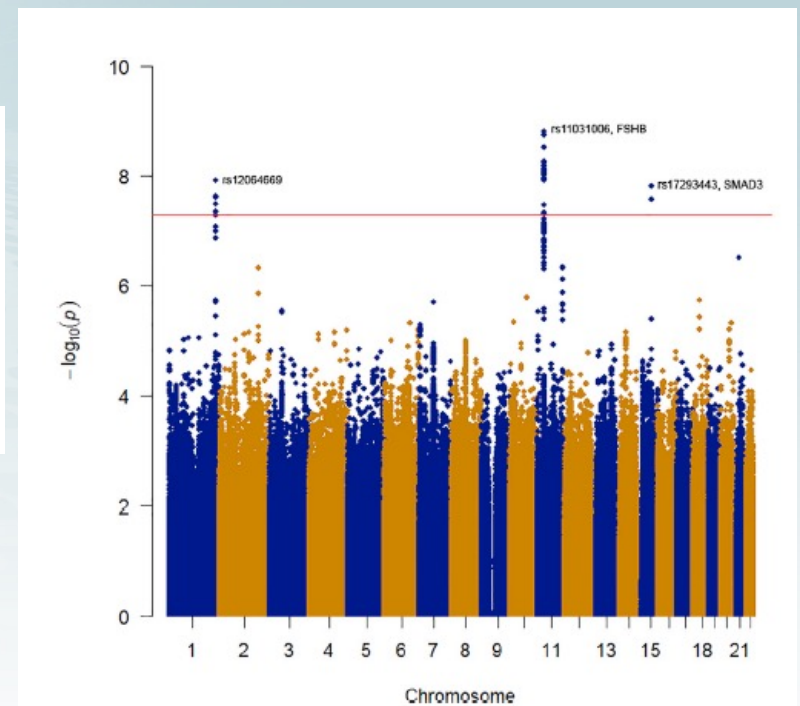


Figure 1. Manhattan Plot for the Genome-wide Association Meta-analysis of Mothers of Dizygotic Twins

Kaksosuuden geneettinen tausta oli aika lailla tuntematon vuoteen 2016 asti

Pari perinnöllisen taipumuksen taustalla olevaa geeniä on nyt tunnistettu.

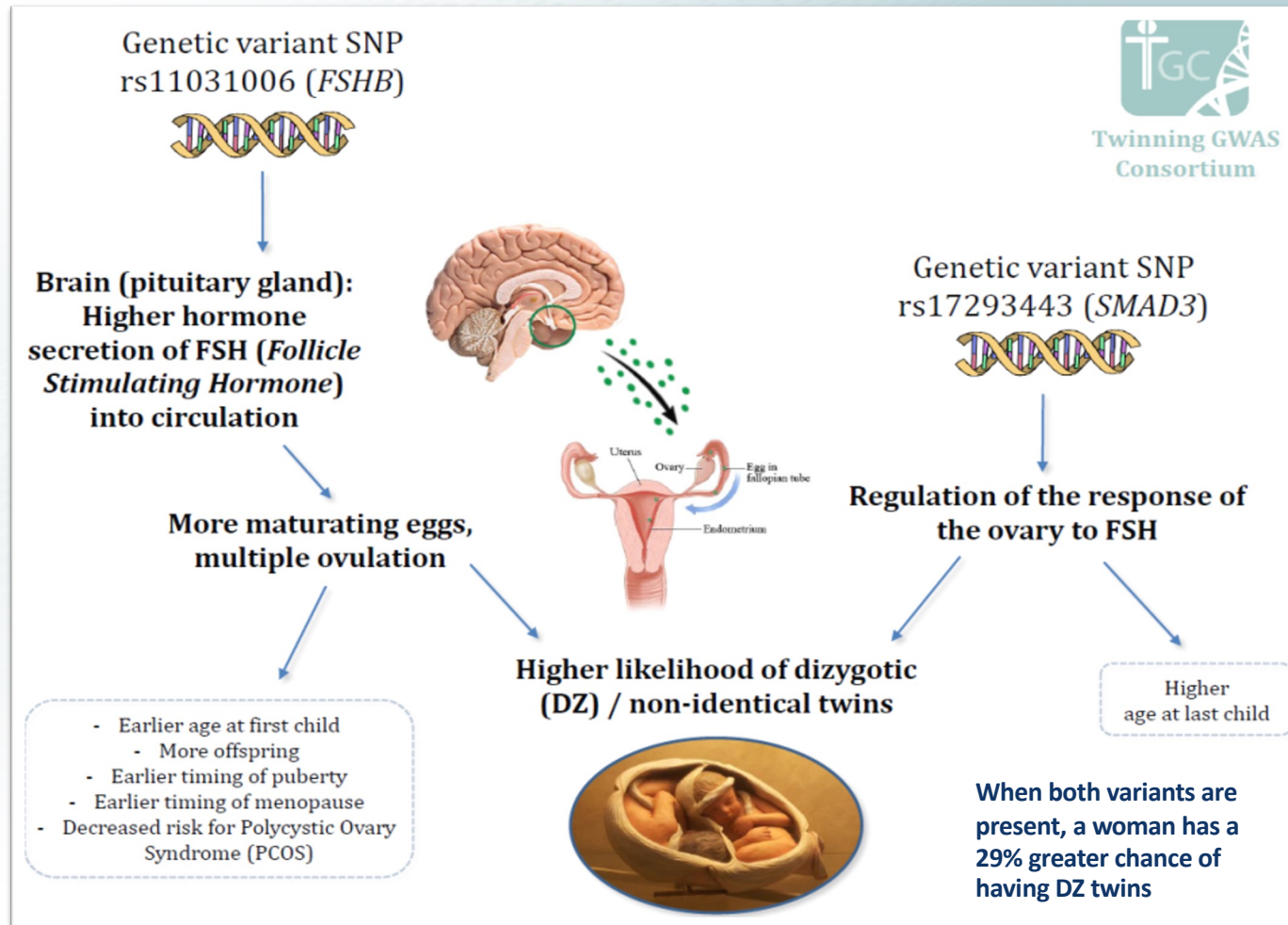
Toinen geeni on nimeltä FSHB (Follicle Stimulating Hormone Beta Subunit). Se osallistuu munarakkulaan stimuloivan hormonin säätelyyn. Tämä hormoni erittyy aivolisäkkeen etulohkosta ja vaikuttaa munasolujen kypsymiseen ja irtoamiseen naisilla.

FSHB geeni vaikuttaa myös mm. endometrioosin syntyyn

Toisen geenin, SMAD3:n, toiminnasta tiedetään vähän.

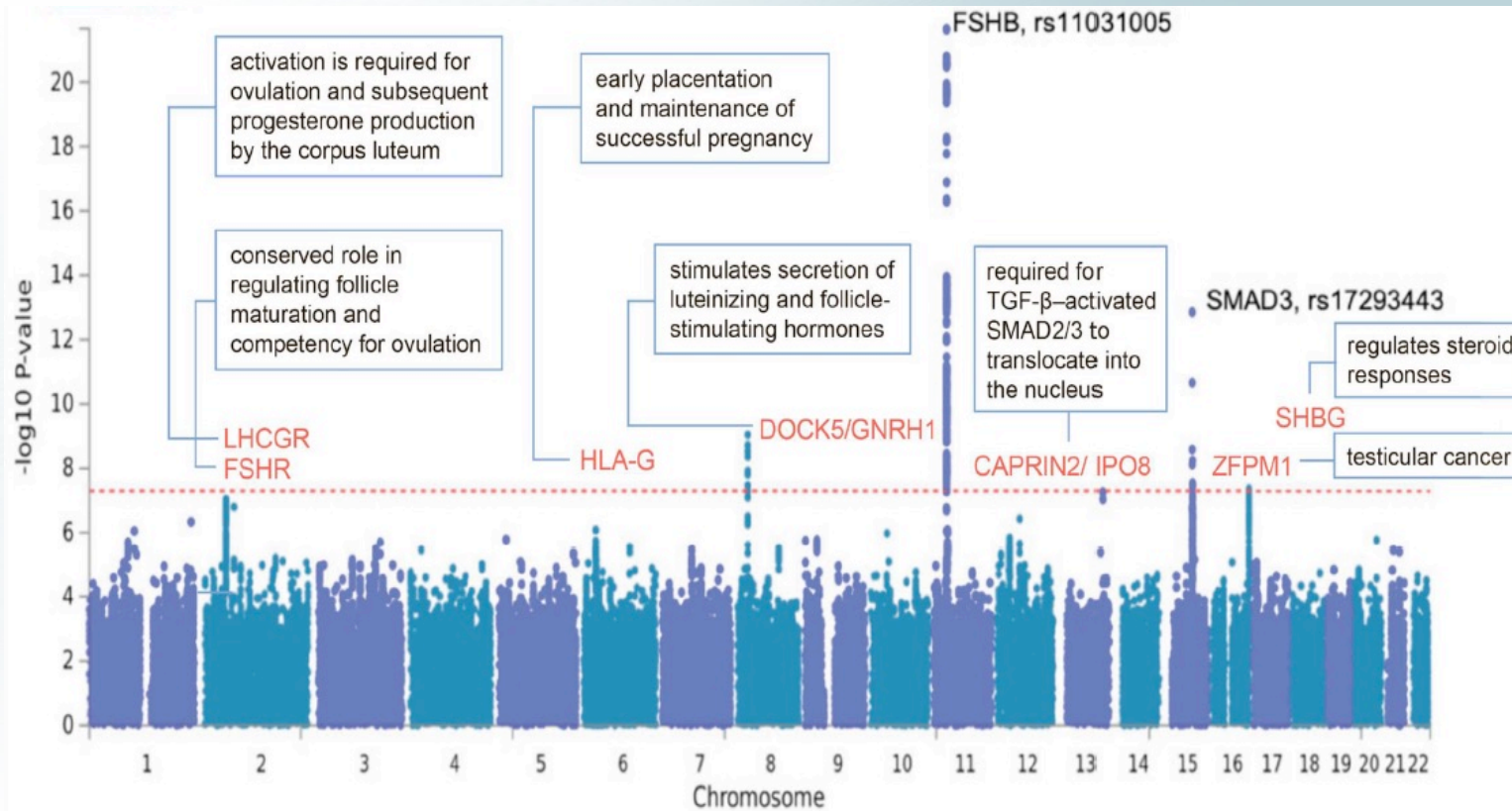
Nämä kaksi geeniä. eivät kuitenkaan yksin selitä kaksosuuden perinnöllisyyttä, joten niiden määrittäminen ei riitä kertomaan, onko nainen erityisen altis monisikiöisille raskauksille.

Käynnissä olevat uudet tutkimukset selvittävät löytyykö lisää altistavia geenejä



Uusin analyysi käsittää 8265 epäidenttisten kaksosten äitiä ja 264 000 verrokkia

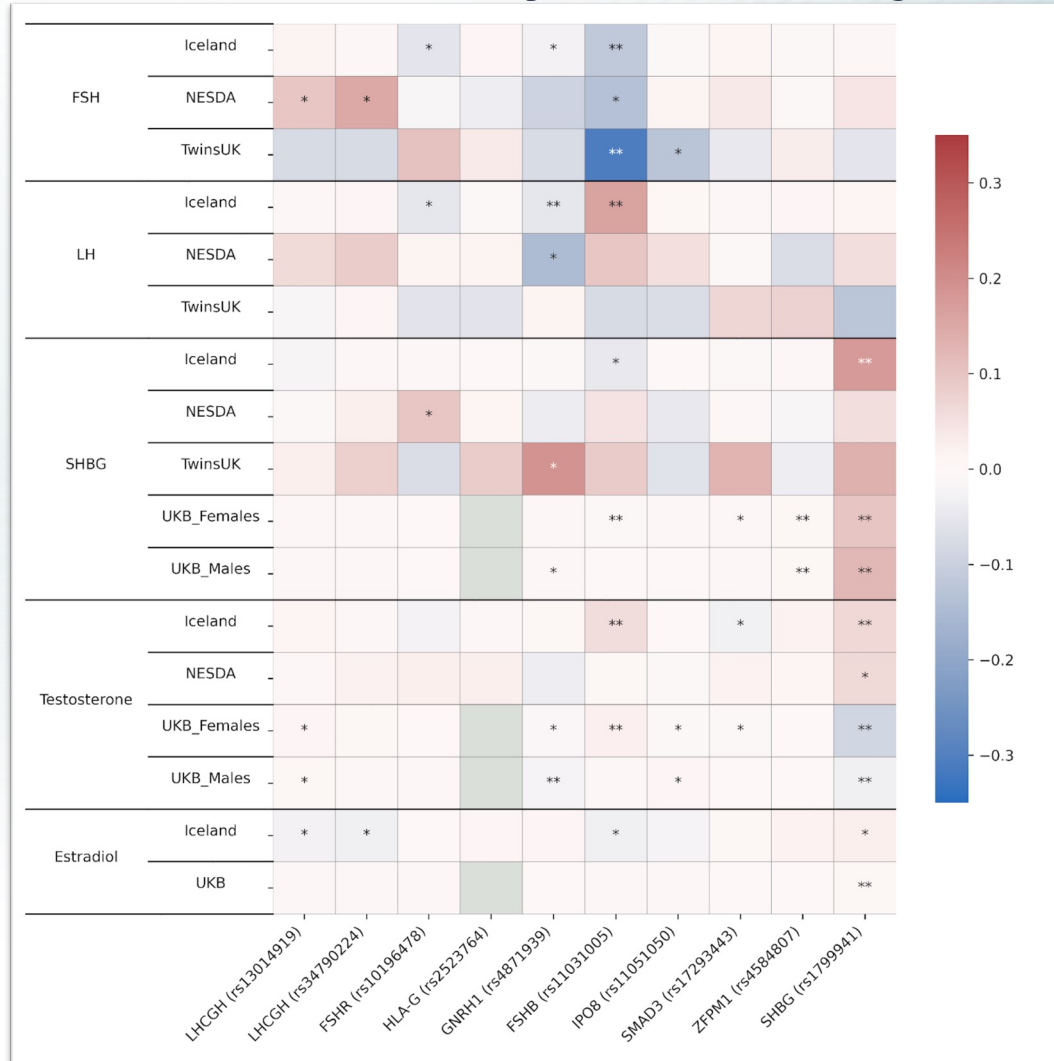
Tieteellinen artikkeli ilmestyy pian *Human Reproduction*-lehdessä



Mothers of DZ twins
DZ twins

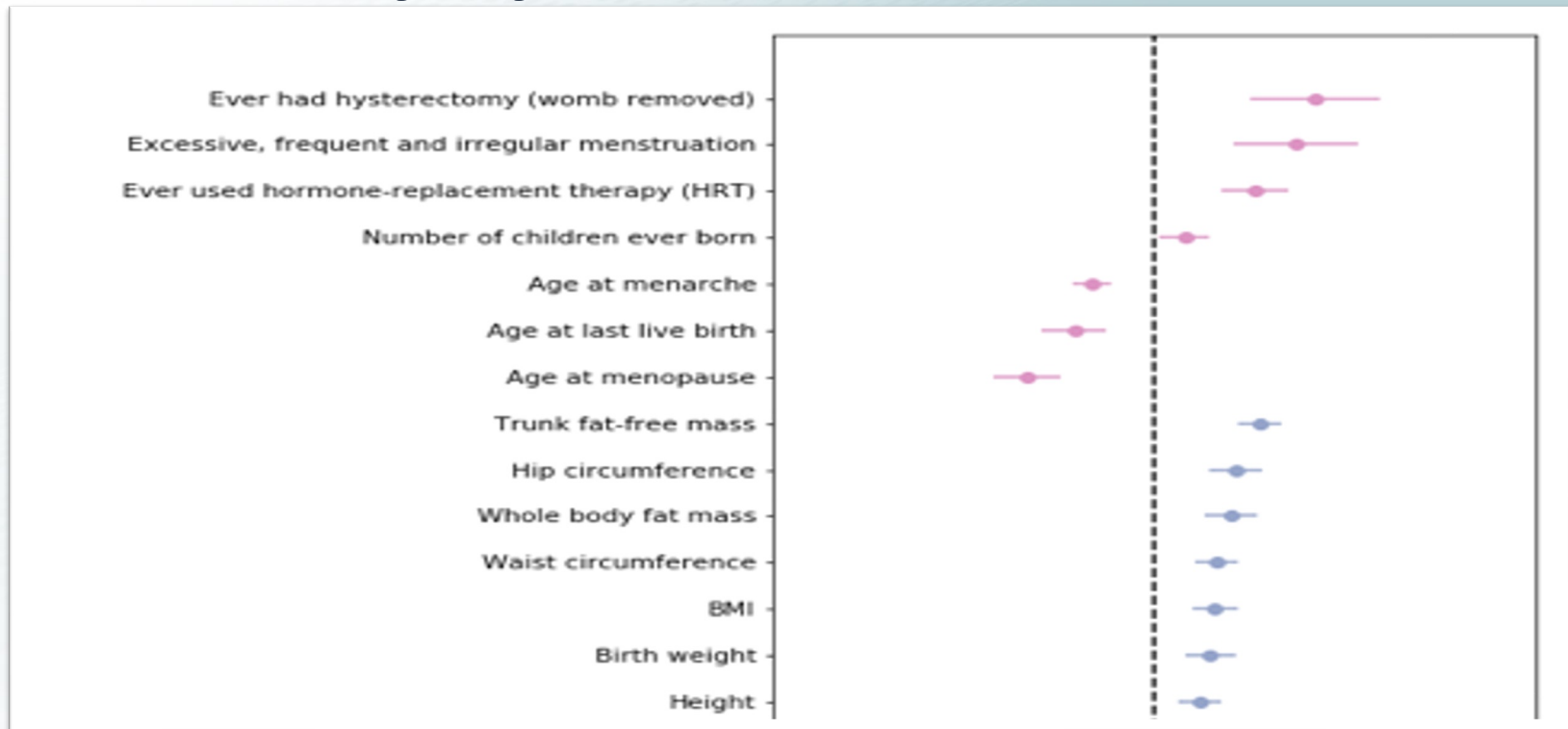
8,265 cases, 264,567 controls
26,252 cases, 417,433 controls

Ko. Geenit liittyvät tunnettujen hormonien pitoisuuksiin



- FSHB SNP associated with FSH, LH, SHBG, Testosterone
- FSHR SNP associated with FSH, LH, SHBG
- GNRH1 associated with FSH, LH, SHBG, Testosterone
- ZFPM1 SNP associated with SHBG

Geneettiset yhteydet muihin ominaisuuksiin



- Liittyvät naisen lisääntymiseen (puberteetti ja menopaussi)
- Liittyvät kehonkoostumukseen
- Geneettisesti pienentynyt riski munasarjan toimintahäiriöille

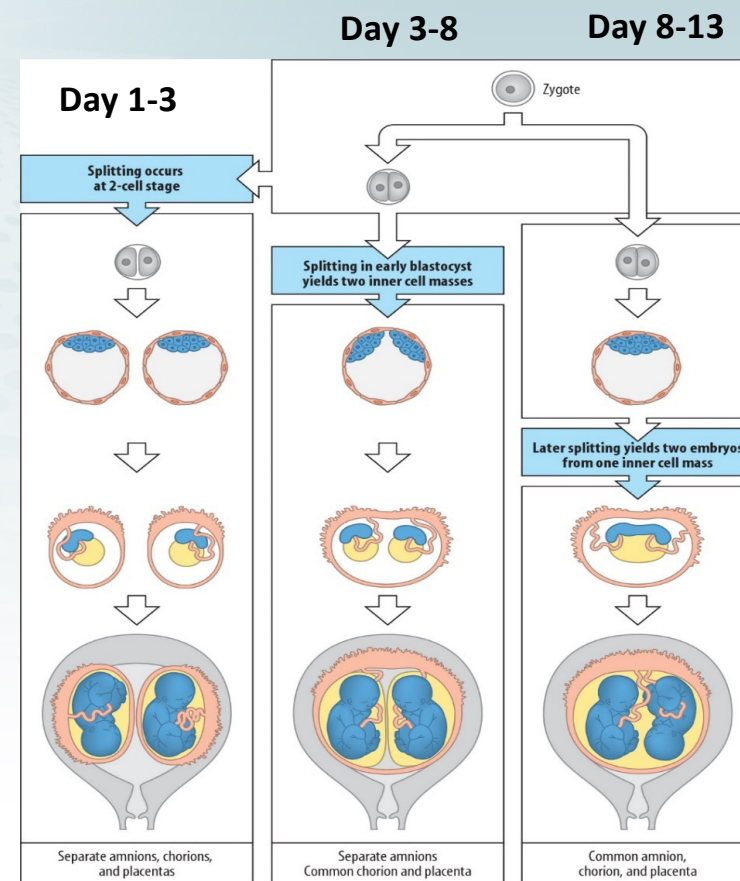
Entä identtiset kaksoset? ?



Emme tiedä miksi identtisiä kaksosia muodostuu!

- Muutamia poikkeuksia lukuunottamatta ei esiinny suvuttain
- Yhtään geeniä ei tunneta
- Tasainen esiintyvyys maailmassa
- Olosuhteet eivät vaikuta

Hypothesized day of splitting:



Article | [Open Access](#) | [Published: 28 September 2021](#)

Identical twins carry a persistent epigenetic signature of early genome programming

[Jenny van Dongen](#) , [Scott D. Gordon](#), [...] [Dorret I. Boomsma](#)

[Nature Communications](#) **12**, Article number: 5618 (2021) | [Cite this article](#)

23k Accesses | **713** Altmetric | [Metrics](#)

› Työn tavoitteena oli katsoa liittyykö identtinen kaksosuus perimän säätelyyn eli DNA metylaatioon

› Lähestymistapa:

DNA-metylaation vertailu MZ:n ja DZ:n kaksosten välillä
DNA-metylaatioiden vertailu kaksosten ja yksösten välillä

Genomin laajuiset DNA-metylaatiotiedot (450 k/EPIC)

Verisolut (mesodermaalinen solukerros)

Suun solut (epiteeli; ektodermaalinen solukerros)



EPIGENETICS: MZ vs DZ TWIN

Aineistot



Jenny van Dongen
VU Amsterdam

Cohort	Array	Tissue	N MZ	N DZ	N non-twins
NTR adults	450k	Blood	924	1033	239
E-Risk (UK)	450k	Blood	470	694	0
Twins-UK	450k	Blood	395	97	0
NTR kids	850k	Buccal	564	201	0
Finn-Twin	850&450k	Blood	559	1149	0
BSGS Australia	450k	Blood	134	224	256

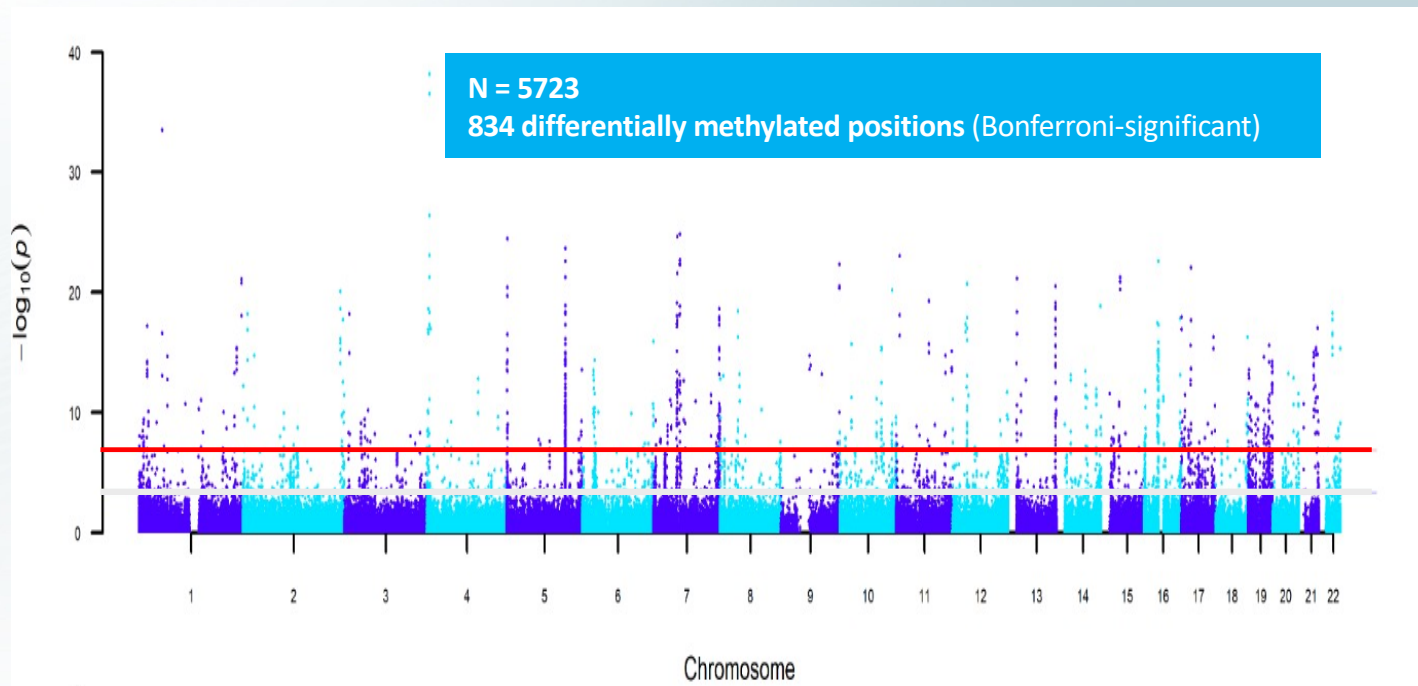
Links between MZ twinning and epigenetic mechanisms?

Assisted reproductive technologies:

Increased incidence of MZ twins; Embryo culture (IVF) may affect epigenetic programming

Incidence of MZ twins is higher among individuals with imprinting disorders (BWS)

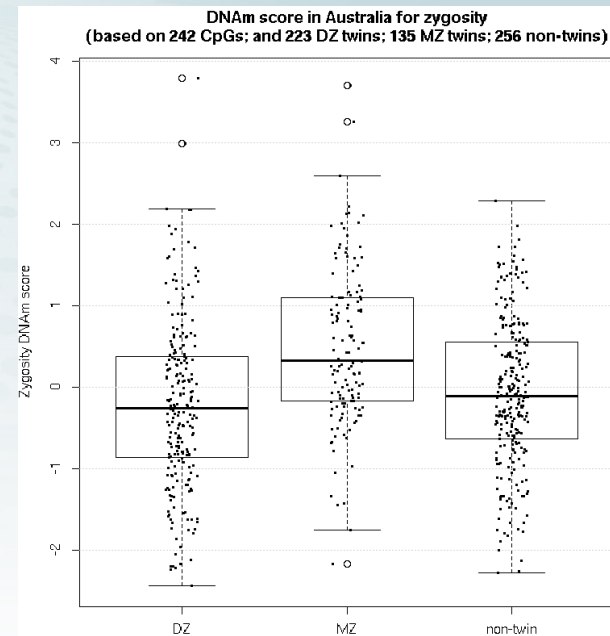
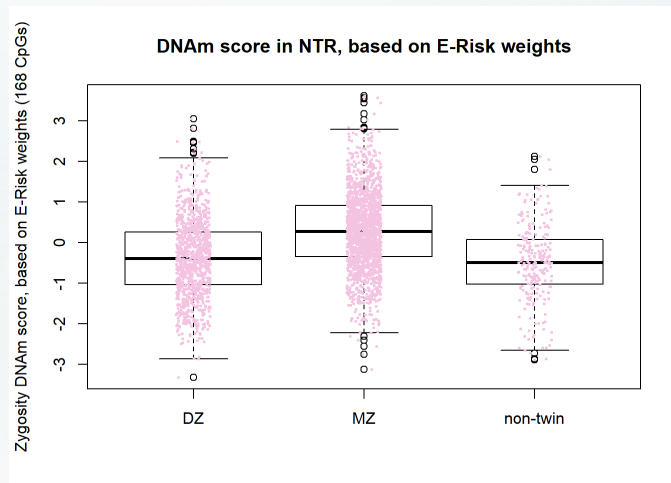
Perimän laajuinen analyysi verinäytteistä – runsaasti yhteyksiä!



- Punainen viiva on tilastollisen merkitysevyyden raja-arvo ottaen huomioon monistestaus

DNA methylaatio eroaa kaksosilla ja yksösillä sekä identtisten ja eäidenttisten välillä

- › Metylaatio-arvoihin perustuva erottelupisteet



Kiitos!

- › Noin joka 40. suomalainen on monikko
- › Kaksosuuden yleisyys vaihtelee maailmassa
- › Epäidenttisyys kulkee suvuttain, geneettinen tieto kasvaa nyt
- › Identtisyys ei periydy ja esiintyy varsin tasaisesti ympäri maailmaa
- › Identtisyys jättää jäljen ihmisen epigenetiikkaan eli geenien säätelyjärjestelmään
- › Tutkittavaa riittää vielä