



Genética de las fisuras labiopalatinas: una visión general de los factores de riesgo genéticos y ambientales*

Daniela Estefania Pusapaz Pusapaz^a ■ Maria Camila Arturo Terranova^b ■
Daniela Arturo Terranova^c

Resumen: las fisuras labiopalatinas son malformaciones congénitas del sistema estomatognático, se presentan por alteración de las estructuras anatómicas del cráneo, la cara y la cavidad bucal, debido a una falla en la fusión de tejidos en la embriogénesis; las malformaciones pueden ser del labio, el paladar duro, el velo del paladar, la mucosa palatina y en algunos casos de la cavidad nasal; por lo demás, afectan las estructuras que participan en las funciones del lenguaje, el habla y la audición. Objetivo: Identificar los factores genéticos y ambientales asociados a las fisuras labiopalatinas.

Metodología: la revisión bibliográfica se realizó en bases de datos académicas PubMed, LILACS, OVID-MEDLINE usando lenguaje normalizado con términos DECS-LILACS: exposición a riesgos ambientales, fisura del paladar, labio leporino, genética, medicina de precisión y síndrome; se aplicaron filtros de búsqueda propios de las bases de datos, tipos de textos científicos e información relevante para la investigación. De acuerdo con los resultados de la búsqueda bibliográfica se encontró que la etiología de las fisuras es multifactorial y se asocia a factores genéticos y ambientales. La identificación de diversos genes relacionados con estas malformaciones ha permitido reconocer oportunamente cuándo una fisura es sindrómica o no sindrómica, lo que lleva a entender la interacción gen por gen, a identificar variantes funcionales y a comprender su importancia etiológica.

Conclusiones: el estudio y el conocimiento acerca de los mecanismos moleculares que se encuentran involucrados en la formación de las fisuras labiopalatinas ha tomado fuerza gracias al entendimiento del genoma humano y al desarrollo de herramientas modernas de biología molecular que permiten identificar gran cantidad de datos de secuencia, haciendo que los genes candidatos aumenten constantemente. Esto permitirá un manejo oportuno de la enfermedad, la identificación del riesgo de ocurrencia y un tratamiento especializado mediante la medicina de precisión.

Palabras clave: exposición a riesgos ambientales; fisura del paladar; labio leporino; genética; medicina de precisión; síndrome (DeCs)

Recibido: 09/04/2021 **Aceptado:** 17/03/2022

Disponible en línea: 01/08/2022

* Artículo de revisión

a M. C. Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle. Fonoaudióloga, Universidad del Cauca, Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.
Correo electrónico: daniela.pusapaz@correounivalle.edu.co ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9246-9150>

b Estudiante de Medicina, Unidad Central del Valle del Cauca. Santiago de Cali, Colombia.
Correo electrónico: artuomariacamila@gmail.com ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7715-912X>

c M. C. Ciencias Biomédicas, Universidad del Valle. Bióloga con énfasis en Microbiología Universidad del Valle Santiago de Cali, Colombia.
Correo electrónico: daniela.arturo@correounivalle.edu.co ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5914-0601>

Cómo citar: Pusapaz Pusapaz DE, Arturo Terranova MC, Arturo Terranova D. GENÉTICA Genética de las fisuras labiopalatinas : Una visión general de los factores de riesgo genéticos y ambientales.: Genética de las fisuras labiopalatinas. Rev. Med. [Internet]. 1 de agosto de 2022 [citado 1 de agosto de 2022]; 29(2): 93-106. Disponible en: <https://revistas.unimilitar.edu.co/index.php/rmed/article/view/5706>

Genetics of Cleft Lip and Palate: An Overview of Genetic and Environmental Risk Factors

Abstract: cleft lip and palate are congenital malformations of the stomatognathic system; they occur due to an alteration of the anatomical structures of the skull, face and oral cavity, due to a failure in the fusion of tissues in embryogenesis; malformations can be of the lip, hard palate, soft palate, palatal mucosa, and in some cases of the nasal cavity; moreover, they affect the structures involved in the functions of language, speech, and hearing. Objective: To identify the genetic and environmental factors associated with cleft lip and palate.

Methodology: the bibliographic review was carried out in PubMed, LILACS, OVID-MEDLINE academic databases using standardized language with DECS-LILACS terms: exposure to environmental risks, cleft palate, cleft lip, genetics, precision medicine and syndrome; Search filters of the databases, types of scientific texts and information relevant to the research were applied. According to the results of the bibliographic search, it was found that the etiology of the fissures is multifactorial and is associated with genetic and environmental factors. The identification of various genes related to these malformations has made it possible to timely recognize when a cleft is syndromic or non-syndromic, which leads to understanding gene-by-gene interaction, identifying functional variants and understanding their etiological importance.

Conclusions: the study and knowledge regarding the molecular mechanisms that are involved in the formation of cleft lip and palate has gained strength thanks to the understanding of the human genome and the development of modern molecular biology tools that allow the identification of large amounts of sequence data, causing the candidate genes to increase constantly.

Keywords: exposure to environmental risks; cleft palate; harelip; genetics; precision medicine; syndrome (DeCs)

Genética de fissura labial e palatina: uma visão geral de atores de risco genético e ambiental

Resumo: as fissuras labiopalatais são malformações congênitas do sistema estomatognático, ocorrem por alteração das estruturas anatômicas do crânio, face e cavidade oral, por falha na fusão dos tecidos na embriogênese; as malformações podem ser do lábio, palato duro, palato mole, mucosa palatina e, em alguns casos, da cavidade nasal; caso contrário, afetam as estruturas envolvidas nas funções da linguagem, fala e audição. Objetivo: Identificar os fatores genéticos e ambientais associados à fissura labiopalatal.

Metodologia: a revisão bibliográfica foi realizada nas bases de dados acadêmicas PubMed, LILACS, OVID-MEDLINE utilizando linguagem normalizada com termos DECS-LILACS: exposição a riscos ambientais, fenda palatina, lábio leporino, genética, medicina de precisão e síndrome; foram aplicados filtros de busca das bases de dados, tipos de textos científicos e informações relevantes para a pesquisa. Segundo os resultados a partir da pesquisa bibliográfica, foi constatado que a etiologia das fissuras é multifatorial e está associada a fatores genéticos e ambientais. A identificação de vários genes relacionados a essas malformações permitiu reconhecer em curto tempo quando uma fissura é síndrômica ou não síndrômica, o que leva ao entendimento da interação gene a gene, identificação de variantes funcionais e compreensão de sua importância etiológica.

Conclusões: o estudo e conhecimento sobre os mecanismos moleculares encontrados envolvidos na formação da fissura labiopalatal ganhou força graças à compreensão do genoma humano e o desenvolvimento de ferramentas modernas de biologia molecular que permitem a identificação de grandes quantidades de dados de sequências, fazendo com que os genes candidatos aumentem constantemente. Isso permitirá a gestão atempada da doença, identificação do risco de ocorrência e tratamento especializado através da medicina de precisão.

Palavras chave: exposição a riscos ambientais; fenda palatina; lábio leporino; genética; medicina de precisão; síndrome (DeCs)

Introducción

Las fisuras labiopalatinas son malformaciones congénitas del sistema estomatognático que se presentan por alteración de las estructuras anatómicas y funcionales del cráneo, la cara y la cavidad bucal, debido a una falla en la fusión de tejidos durante la formación de la cara entre la cuarta y duodécima semanas de embriogénesis (1), manifestándose en las deformaciones y malformaciones que pueden ser unilaterales o bilaterales, completas o incompletas ya sea del labio, el paladar duro, el paladar blando, la mucosa palatina, el velo del paladar y en algunos casos la cavidad nasal (2), que afectan directamente las estructuras que participan en las funciones del lenguaje, el habla y la audición. Por esta razón se presentan problemas de articulación, fonación, succión, deglución (3), voz, audición, respiración. Las malformaciones se clasifican en sindrómicas y no sindrómicas (4) asociadas a factores ambientales como el consumo de alcohol, tabaco, deficiencia de ácido fólico, medicamentos como benzodiazepinas, corticoesteroides como prednisona, anticonvulsivos, exposición a situaciones de estrés fisiológico materno (5), exposición a productos químicos en casa o en el trabajo, beber agua contaminada o vivir en un área contaminada (6, 7).

Dentro de la clasificación de las anomalías congénitas se encuentran las anomalías congénitas aisladas de grado de severidad mayor no sindrómicas, que se caracterizan porque ponen en riesgo y afectan la calidad de vida (4), puesto que funciones como la alimentación, la respiración, el lenguaje, la comunicación, la voz, el desarrollo dentario, entre otras, se ven afectados en distintos grados según el tipo y grado de compromiso de la fisura labiopalatina; y su evolución va a depender de los distintos tratamientos quirúrgicos y terapéuticos que el sujeto reciba (8).

Materiales y métodos: la revisión bibliográfica se realizó en bases de datos académicas PubMed, LILACS, OVID-MEDLINE usando lenguaje normalizado con términos DECS-LILACS: exposición a riesgos ambientales, fisura del paladar, labio leporino, genética, medicina de precisión y síndrome; luego se aplicaron filtros de búsqueda propios de las bases de datos de título, tipos de artículos: estudios

de casos, revisiones sistemáticas, estudios comparativos, revisión de alcance y metaanálisis en inglés, español y portugués publicados desde 1991 hasta 2021. Luego se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos para evaluar si los resultados de la búsqueda fueron relevantes para el objetivo de la investigación; además, se dio prioridad a las investigaciones publicadas en los últimos cinco años.

Resultados: del total de los artículos publicados desde 1991 hasta 2021 se enfatizó en la información de los últimos diez años en las revistas nacionales e internacionales. Los hallazgos permitieron presentar la información conceptual de la etiología y los factores genético-ambientales asociados a las fisuras labiopalatinas.

Etiología de fisuras labiopalatinas

De las malformaciones craneofaciales, las fisuras labiopalatinas forman parte de las malformaciones congénitas más frecuentes (9). La etiología de las fisuras labiopalatinas es multifactorial y se presume que el 80 % (10) de la prevalencia se debe a una interacción compleja entre factores genéticos y ambientales (5). Esta malformación congénita ocurre específicamente en dos puntos del desarrollo embrionario: entre las semanas cinco y siete de gestación por la ausencia de fusión de los procesos frontales y entre las semanas seis y nueve (11) por la ausencia de fusión de los procesos palatinos; o por formación inadecuada de tejido estructural, ya sea tejidos óseos o blandos, de estructuras como labio, paladar o reborde alveolar (12).

Los estudios epidemiológicos han demostrado cómo los factores ambientales (alcohol, tabaco, medicamentos anticonvulsivos, corticoesteroides, estrés fisiológico materno) (5) y las posibles interacciones genético-ambientales, desempeñan un papel importante en el inicio de la malformación. Por el contrario, la ingesta de ácido fólico parece tener un efecto protector (5); además, se atribuye al déficit de vitaminas y algunos medicamentos asociados a factores genéticos. Algunos estudios demuestran que el tabaquismo materno durante el embarazo se ha relacionado con un mayor riesgo de presencia de labio leporino con o sin paladar

hendido y el paladar hendido aislado, con un riesgo atribuible al 20 % (1, 4)

Genética de las fisuras labiopalatinas

Las fisuras labiopalatinas son defectos de nacimiento comunes y pueden ocurrir como eventos aislados, no sindrómicos o como parte de síndromes mendelianos. Existe una diversidad fenotípica sustancial en los individuos con estos defectos de nacimiento y sus familiares: desde fenotipos subclínicos hasta características sindrómicas asociadas que se reflejan en los muchos genes que contribuyen a la etiología de estos trastornos (13).

Embriológicamente para la formación de las estructuras anatómicas y musculares de la cavidad oral y del paladar se requieren de vías de señalización y factores de transcripción específicas, que por alguna alteración mínima que se presente en estos procesos ya se ve afectado el desarrollo y formación de las estructuras. Por ejemplo, para el desarrollo de la cavidad oral se requiere de los factores de crecimiento FGF, FGF8-FGFR1, HH Hedgehog, proteínas WNT, TGFB (TGFB3-TGF α y factores de crecimiento MSX1, TBX22, IRFG (5). Para el desarrollo de labio y paladar fisurado se han identificado fallas en algunas vías de señalización y componentes como la mutación SHH (Sonic Hedgehog) evidenciado en el síndrome de Gorlin-Colts, mutación del gen Wnt3 que implica presencia de fisura del labio con o sin paladar fisurado, como resultado de investigaciones en seres humanos (14).

El IV Estudio Nacional de Salud Bucal (ENSAB IV) (14) reportó una prevalencia de fisura labial de 0,04 % y hendidura de paladar de 0,02, en tanto que la prevalencia de labio y paladar hendido asociados es de 0,07 % en el total de personas examinadas (15, 16). La prevalencia es 1:500 nacidos vivos en Europa y de 1:1000 en Estados Unidos y Colombia.

Las fisuras labiopalatinas se clasifican en formas sindrómicas y no sindrómicas teniendo en cuenta la aparición de la malformación acompañada o no de otras alteraciones congénitas. Aproximadamente el 70 % de las fisuras labiopalatinas es

no sindrómica, con una contribución genética de 20 a 30 %, por lo que el estudio de su etiología y patogénesis es complejo y pobremente entendido. Por otro lado, se han reportado más de 300 síndromes genéticos acompañados de fisuras labiopalatinas, mientras que otros se deben a rearrreglos cromosómicos o a la agresión con teratógenos (17).

Los genes definitivamente juegan un papel determinante en el desarrollo normal y patológico de las diferentes estructuras craneofaciales y su conocimiento se ha incrementado significativamente en los últimos años, lo que ha llevado a un mejor entendimiento de los mecanismos involucrados en su neoformación y proporcionado herramientas para estudiar y dilucidar las vías genéticas que ellos modulan y cómo ellas se regulan entre sí, para facilitar el control de las complejas redes genéticas causantes de este tipo de patologías y acercarse a una medicina de precisión.

Fisuras labiopalatinas sindrómicas

La designación de las fisuras labiopalatinas como sindrómicas generalmente se basa en la presencia de anomalías físicas o cognitivas adicionales. Se han identificado al menos 300 síndromes, en los que la fisuración es una característica principal causada como parte de un desorden mendeliano, es decir, derivado de anormalidades estructurales de los cromosomas, síndromes relacionados a teratógenos conocidos o aquellos cuyas causas aún no han sido identificadas ni caracterizadas. De los síndromes descritos, el 75 % tiene una causa genética conocida, incluidos cientos de síndromes debidos a la herencia mendeliana en un solo locus genético (13) (Tabla 1).

Fisura labiopalatina no sindrómica

La mayoría de los casos de fisuras labiopalatinas carece de características adicionales y se clasifica como “no sindrómicas”, es decir, que el defecto se presenta sin otras anormalidades. La prevalencia de labio fisurado no sindrómico con o sin paladar hendido varía según la ascendencia. Afecta con

mayor frecuencia a los de ascendencia asiática o amerindia (1/500 nacidos vivos) y con menor frecuencia a los de ascendencia africana (1/2500) (17). Las poblaciones caucásicas tienen una tasa de prevalencia intermedia de aproximadamente 1/1000 (13). Las posibles explicaciones de las diferencias en la prevalencia entre los orígenes geográficos y los estados socioeconómicos incluyen factores ambientales como el uso de vitaminas, la nutrición, el acceso a la atención médica y los factores de riesgo del estilo de vida, como el tabaquismo.

Las fisuras labiopalatinas no sindrómicas son trastornos genéticamente complejos causados por la interacción de múltiples factores de riesgo genéticos y ambientales. Fogh-Anderson (1942) propuso que los factores genéticos contribuyen a las fisuras labiopalatinas no sindrómicas después de observar una mayor frecuencia de hendiduras en familiares de un paciente con fisuras (18). El análisis de segregación (19) y los estudios de gemelos (20) apoyaron posteriormente un componente genético de labio paladar fisurado de origen no sindrómico.

Los estudios genéticos familiares en pacientes con fisuras labiopalatinas no sindrómicas han mostrado que no hay un solo locus implicado en este tipo de alteraciones, lo que ha favorecido el desarrollo de un modelo multifactorial que se propone explicar el componente genético de este desorden, utilizando una variedad de enfoques como el análisis de ligamiento, reordenamientos genómicos, genes candidatos y estudios de asociación de todo el genoma. Así mismo, los estudios realizados en ratones han mostrado que la función anormal de un gen particular puede tener un papel importante en la etiología de las fisuras orales. Por medio de herramientas moleculares de generación de ratones *knock-out* se han definido genes que pueden estar relacionados con la formación de fisuras labiopalatinas no sindrómicas (13) (Tabla 2).

Factores ambientales

Tabaquismo

El tabaquismo materno es un factor de riesgo establecido para las fisuras labiopalatinas. Un metaanálisis realizado por Little *et al.* en 24 estudios

estimó que las madres que fumaban durante el embarazo tenían un riesgo 1,3 veces mayor de tener un bebé con labio fisurado con o sin paladar hendido, y un riesgo 1,2 veces mayor de paladar hendido solo (21). Van Rooij *et al.* encontraron que un genotipo de glutatión *s*-transferasa materna (*GSTT1*), cuando se combina con el tabaquismo, puede aumentar significativamente el riesgo de labio o paladar fisurado (razón de posibilidades = 4,9) (22). Beaty *et al.* informaron que el tabaquismo materno y los genotipos de *MSX1* infantil actuaron juntos para aumentar el riesgo de labio paladar fisurado en 7,16 veces. Se desconocen los mecanismos biológicos que podrían subyacer a esta asociación (23). El humo del tabaco contiene una gran cantidad de sustancias químicas tóxicas. Los estudios de cánceres relacionados con el tabaquismo han encontrado modificaciones en el riesgo de cáncer asociadas con variantes de genes que regulan las vías de desintoxicación. Los mismos genes de desintoxicación también pueden afectar el riesgo de hendiduras orales y alterar el efecto del tabaquismo sobre las hendiduras para crear una interacción entre el tabaquismo y las variantes alélicas (13).

Consumo de alcohol

El consumo de alcohol durante el embarazo es una causa conocida de defectos congénitos asociados con el síndrome de alcoholismo fetal, que además aumenta el riesgo de sufrir defectos congénitos craneofaciales. Munger *et al.* demostraron que cuando la madre consume alcohol aumenta el riesgo de labio paladar fisurado entre 1,5 y 4,7 veces en función de la dosis (24). DeRoo *et al.* examinaron la relación entre el consumo materno de alcohol y las hendiduras orales en un estudio nacional de casos y controles basado en la población de bebés nacidos entre 1996 y 2001 en Noruega (25). Los participantes fueron 377 lactantes con labio leporino con o sin paladar hendido, 196 con paladar hendido solamente y 763 controles. Las madres informaron sobre el consumo de alcohol en el primer trimestre en cuestionarios autoadministrados que se completaron unos meses después del parto. En comparación con las no bebedoras, las mujeres que informaron consumo excesivo de alcohol (≥ 5 tragos por sesión)

tenían más probabilidades de tener un bebé con labio leporino con o sin paladar hendido (razón de posibilidades = 2,2, intervalo de confianza del 95 %: 1,1, 4,2) y hendidura palatina solamente (razón de posibilidades = 2,6, intervalo de confianza del 95 %: 1,2, 5,6). Con lo anterior, concluyeron que el consumo excesivo de alcohol de la madre puede aumentar el riesgo de hendiduras infantiles. Shaw y Lammer *et al.* mostraron que las madres que consumían más de cinco bebidas en una reunión tenían un riesgo 3,4 veces mayor de dar a luz a un bebé con labio paladar fisurado (26). Sin embargo, el consumo bajo de alcohol no pareció aumentar el riesgo de hendiduras orofaciales. De esta manera, el vínculo entre el consumo de alcohol y los genotipos sobre el riesgo de labio paladar fisurado aún no se ha demostrado del todo por lo que se necesitan más estudios para esclarecer estas relaciones.

Uso de ácido fólico y multivitamínicos

Existe una fuerte evidencia de que el uso periconcepcional de ácido fólico puede prevenir los defectos del tubo neural, pero su efecto sobre las hendiduras orales ha generado un debate. Estudios de Kelly *et al.* registraron las características de las madres que tomaron o no ácido fólico antes y durante el embarazo, así como el efecto del uso de ácido fólico en la prevalencia de labio leporino y paladar hendido (27). Encontraron que la prevalencia de labio leporino y paladar hendido fue de 1,98 (intervalo de confianza [IC] del 95 % = 1,31 a 2,99) por 1000 niños de nueve meses. La razón de posibilidades para el labio leporino fue 4,36 veces mayor (IC del 95 % = 1,55 a 12,30, P = 0,005) para los bebés de madres que no tomaron ácido fólico durante los primeros tres meses de embarazo, en comparación con los que sí tuvieron una ingesta de folato durante el primer trimestre. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la ingesta de ácido fólico puede prevenir parcialmente el labio leporino y el paladar hendido. Shaw *et al.* informaron que si no se tomaban suplementos vitamínicos, a saber, ácido fólico y cobalaminas durante el embarazo temprano, el riesgo de fisuras labiales podría triplicarse (28). También se encontró que la deficiencia

de ácido fólico con un genotipo TGFA TaqI C2 preexistente aumenta el riesgo de fisuras labiopalatinas. Además, el metabolismo de la homocisteína dependiente de las vitaminas de la madre es un factor de riesgo de labio paladar fisurado en la descendencia (29). En un estudio de casos y controles, las madres de pacientes con fisuras labiopalatinas tenían niveles de homocisteína significativamente más altos, niveles más bajos de vitamina B6 en sangre total y una tasa más alta de hiperhomocisteinemia (27, 29).

Anticonvulsivos

Desde 1968 se observó una asociación entre la aparición de anomalías congénitas en el hombre, en particular el labio fisurado con o sin paladar hendido, y el uso de fármacos anticonvulsivos durante el embarazo. Desde entonces, varias encuestas sobre el resultado del embarazo en mujeres epilépticas han demostrado que existe una mayor incidencia de malformaciones en los niños (13).

Los anticonvulsivos (fenitoína/hidantoína, oxazolidonas y ácido valproico) se relacionan con un aumento claramente demostrado del riesgo de defectos congénitos. Las tres clases terapéuticas pueden producir CLP, aunque de manera inconsistente, como parte de embriopatías graves y significativamente superpuestas.

Los estudios realizados por Safra y Oakley dieron cuenta de la asociación de CLP con la exposición al diazepam durante el primer trimestre del embarazo (30). Así mismo, los trabajos presentados por Czeizel *et al.*, abordaron la cuestión de la teratogenicidad de las benzodiazepinas en su conjunto (31). Aunque el diazepam en dosis altas es un teratógeno débil en ratones susceptibles, su interferencia con el desarrollo de la cara fetal es probablemente modesta o inexistente. Es bien sabido que las mujeres con epilepsia tienen un mayor riesgo de tener descendencia con hendiduras orofaciales. Este riesgo se ha atribuido principalmente a los efectos teratogénicos de los fármacos antiepilépticos, pero también se han sugerido otros factores de riesgo, incluida la epilepsia per se o algunos defectos genéticos subyacentes asociados con la epilepsia.

Estrés fisiológico

El estrés fisiológico materno podría facilitar el desarrollo de fisuras orofaciales. Un estudio realizado en Chile posterior a un terremoto de gran magnitud (8.9 en la escala de Richter), ocurrido en 1985, en el que tres hospitales públicos chilenos registraron las características de más de 22.000 nacimientos ocurridos ese año, se encontró un aumento significativo en la tasa de fisuras orofaciales de 2,01 por cada 1000 nacimientos en contraste con 1,6 por 1000 nacidos en los años anteriores. A partir de esta información se desarrolló un protocolo en ratones grupo A (genéticamente sensibles a la generación de PF inducido por cortisona) y grupo B, exponiéndolos a condiciones similares al terremoto, mediante una caja vibratoria. Los resultados mostraron un 19,8 % de paladar fisurado en crías de ratones del grupo A, sin presencia de paladar fisurado en grupo B (5).

Conclusiones

El estudio y el conocimiento acerca de los mecanismos moleculares que se encuentran involucrados en la formación de las fisuras labiopalatinas ha tomado fuerza gracias al entendimiento del genoma humano y al desarrollo de herramientas modernas de biología molecular que permiten identificar una gran cantidad de datos de secuencia, haciendo que los genes candidatos aumenten constantemente. Estos datos de secuencia no solo permiten identificar más mutaciones asociadas a fisuras labiopalatinas, sino atribuir una correlación funcional a algunas de estas variaciones, prediciendo las posibles vías de señalización que los mismos están

modulando y cuya alteración se ve reflejada en la inducción de estas patologías.

El hallazgo futuro de genes cuya alteración en la expresión o en la función estén directamente relacionadas con la inducción de fisuras labiopalatinas permitirá realizar un diagnóstico oportuno. Cabe destacar la importancia de una comunicación efectiva y eficaz entre el equipo interdisciplinario de salud que atiende a esta población, para que haya una correcta consejería genética, actividades de promoción y prevención y brindar un tratamiento específico, personalizado e integral que reduzca la morbimortalidad que se puede presentar en diversos casos.

En la parte fonoaudiológica es importante tener claro el proceso embriológico y los procesos de transcripción y señalización durante el desarrollo de las estructuras óseas y formación de tejidos blandos en las cavidades oral y nasal que se pueden ver afectadas cuando se presenta una mutación o alteración de las vías o genes de este proceso. Tener un panel de genes directamente relacionados con la presencia de fisuras labiopalatinas brinda apoyo teórico al rol del fonoaudiólogo en el equipo interdisciplinario que trabaja con esta población. Este equipo incluye a diferentes profesionales de la salud como el cirujano plástico, el odontopediatra, el genetista, el ortodoncista, el cirujano maxilofacial, el pediatra, el otorrinolaringólogo, el enfermero, el trabajador social y el psicólogo. Además, el reto como profesionales de la salud es tener claras las características de una fisura palatina que puede estar asociada a un síndrome para remitirla al área de genética después de la valoración fonoaudiológica. Todo esto favorece la atención integral que un usuario debe recibir.

Tabla 1. Síndromes con fisuras labiopalatinas más frecuente: detalle de genes

Síndrome	Tipo de hendidura observado	Gen	Referencia
Agenesia dentaria con o sin hendidura	LF/PH	<i>MSX1</i>	[Phan <i>et al.</i> , 2016] (32)
Apert	PH	<i>FGFR2</i>	[Ramírez <i>et al.</i> , 2010] (33)
Bamforth-Lazarus	PH	<i>FOXE1</i>	[Carré <i>et al.</i> , 2014] (34)
Bartsocas-Papas	LF/PH	<i>RIPK4</i>	[Ercoli <i>et al.</i> , 2017] (35)
Branquio-óculo-facial	LF/PH	<i>TFAP2A</i>	[Milunsky <i>et al.</i> , 2008] (36)

Síndrome	Tipo de hendidura observado	Gen	Referencia
CHARGE	PH	<i>CHD7</i>	[Vissers <i>et al.</i> , 2004 (37), Zentner <i>et al.</i> , 2010] (38)
Displasia ectodermal	LF/PH	<i>PVRL1</i>	[Avila <i>et al.</i> , 2006] (39)
Cornelia de Lange	PH	<i>NIPBL</i>	[Krantz <i>et al.</i> , 2004 (40); Tonkin <i>et al.</i> , 2004 (41); Luna-Peláez <i>et al.</i> , 2019] (42)
Crouzon	CP	<i>FGFR2</i>	[Gorry <i>et al.</i> , 1995 (45); Lin <i>et al.</i> , 2017] (43)
DiGeorge	CP	<i>TBX1</i>	[Packham <i>et al.</i> , 2003] (44)
Displasia compomérica	PH	<i>SOX9</i>	[Foster <i>et al.</i> , 1994 (45); Wagner <i>et al.</i> , 1994 (46); Unger <i>et al.</i> , 2008] (47)
Gorlin	CL/P	<i>PTCH1</i>	[Murata <i>et al.</i> , 2019] (48)
Hay-Wells o displasia ectodérmica	LF/PH	<i>TP63</i>	[McGrath <i>et al.</i> , 2001] (49)
Holoprosencefalia	LF/PH	<i>GLI2; SHH; SIX3; TGIF</i>	[Roessler <i>et al.</i> , 1996 (50); Roessler <i>et al.</i> , 2003 (51) Wallis <i>et al.</i> , 1999] (52)
Kabuki	LF/PH	<i>MLL2 KDM6A</i>	[Lederer <i>et al.</i> , 2012 (53); Ng <i>et al.</i> , 2010] (54)
Kallmann	CL/P	<i>FGFR1</i>	[Sarfati <i>et al.</i> , 2015] (55)
Loeys-Dietz	PH	<i>TGFBR1, TGFBR2</i>	[Loeys <i>et al.</i> , 2005 (56); Acosta <i>et al.</i> , 2017] (57)
Oculofaciocardiocardial	PH	<i>BCOR</i>	[Ng <i>et al.</i> , 2004 (58); Tiol <i>et al.</i> , 2017] (59)
Opitz G/BBB	LF/PH	<i>MID1</i>	[Fontanella <i>et al.</i> , 2008] (60)
Oro-facial-digital	LF/PH	<i>GLI3</i>	[Alkattan <i>et al.</i> , 2015] (61)
Paladar hendido ligado al cromosoma X y anquiloglosia	PH	<i>TBX22</i>	[Braybrook <i>et al.</i> , 2001] (62)
Pierre Robin	PH	<i>SOX9</i>	[Selvi <i>et al.</i> , 2013] (63)
Van der Woude	LF/PH	<i>IRF6</i>	[Kondo <i>et al.</i> , 2002] (64)

LF- labio fisurado PH- paladar fisurado LF / PH- labio fisurado con o sin paladar fisurado

Tabla 2. Fisuras labiopalatinas no sindrómicas

Gen	Función	Referencia
GAD67	Enzima productora de ácido amino butírico	[Kanno <i>et al.</i> , 2004] (65)
GABRB3	Receptor de ácido γ-aminobutírico	[Inoue <i>et al.</i> , 2008] (66)
TGFB3	Péptido de señalización	[Suazo <i>et al.</i> , 2010] (67)
ET1	Péptido vasoactivo	[Escobar <i>et al.</i> , 2013] (68)
HOXA2	Factor de transcripción	[Piceci <i>et al.</i> , 2017] (69)
DLX2	Factor de transcripción	[Saleem <i>et al.</i> , 2019] (70)
LHX8	Factor de transcripción	[Cesario <i>et al.</i> , 2015] (71)
MSX1	Factor de transcripción	[Jezewski <i>et al.</i> , 2003] (72)
TBX1	Factor de transcripción	[Funato <i>et al.</i> , 2012] (73)
P63	Factor de transcripción	[Maili <i>et al.</i> , 2019] (74)

Gen	Función	Referencia
PAX9	Factor de transcripción	[Lee <i>et al.</i> , 2012] (75)
PITX1	Factor de transcripción	[Stanier <i>et al.</i> , 2004] (76)

Referencias

- Bruce CM. Embriología humana y biología del desarrollo. 5 ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2014.
- Cameron AC, Widmer RP. Manual de odontología pediátrica. 3 ed. En: Tratamiento del labio leporino y el paladar hendido. Barcelona: Elsevier Mosby; 2010. p. 379-399.
- Silva DP da, Dornelle S, Paniagua LM, Costa SS da, Collares MVM. Aspectos patofisiológicos do esfíncter velofaríngeo nas fissuras palatinas. Arq int otorrinolaringol. 2008;12:426-435. https://www.researchgate.net/publication/26849750_Aspectos_patofisiologicos_do_esfincter_velofaringeo_nas_fissuras_palatinas
- Saldarriaga W, Isaza C, Ramírez Cheyne J. Embriología humana integrada. 2 ed. Santiago de Cali: U. del Valle; 2019.
- Rivera CA, Arenas MJ. Bases ambientales y genéticas de las fisuras orofaciales: revisión. J Oral Res. 2013; 2(1):35-41. doi: <https://doi.org/10.17126/joralres.2013.008>
- Pérez AC, Duque EA. Incidencia y/o prevalencia del LPH en el continente europeo. Pap Knowl Towar a Media Hist Doc. 2019.
- Serrano C, Ruiz J, Quinceno L, Rodríguez M. Labio y/o paladar hendido: una revisión*. Ustasalud. 2009; 8:44-52. doi: <https://doi.org/10.15332/us.v8i1.1180>
- Plasencia-Dueñas EA, Díaz-Vélez C, Dueñas-Roque MM. Factores asociados a la presencia de fisura labio-palatina en recién nacidos en un hospital peruano de tercer nivel de atención. Un estudio de casos y controles. Acta méd. Perú 2020; 37(3):304-311. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.373.942>
- Sánchez LR. Prevalencia de pacientes con fisuras orofaciales y factores familiares asociados en el Hospital Regional Docente Las Mercedes Chiclayo 2016. Rev Cient Epistemia. 2018;2. <http://revistas.uss.edu.pe/index.php/EPT/article/view/799/680> doi: <https://doi.org/10.26495/re.v2i1.799>
- Berryhill W. Otologic Concerns for Cleft Lip and Palate Patient. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2016; 28(2):177-179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2015.12.001>
- Palmero-Picazo J, Rodríguez MF, Martínez-Gutiérrez, M. Labio y paladar hendido. Conceptos actuales. Rev Mex Anestesiología. 2019;33 (SUPPL.1): 372-379. <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2019/am194j.pdf>
- Leslie EJ, Mansilla MA, Biggs LC, Schuette K, Bullard S, Cooper M, *et al.* Expression and mutation analyses implicate ARHGAP29 as the etiologic gene for the cleft lip with or without cleft palate locus identified by genome-wide association on chromosome 1p22. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2012; 94(11):934-942. doi: <https://doi.org/10.1002/bdra.23076>
- Niemann S, Zhao C, Pascu F, Zhao Ch, Pascu F, Stahl U, Aulepp U, Niswander L, Weber JL, *et al.* Homozygous WNT3 Mutation Causes Tetra-Amelia in a Large Consanguineous Family. Am J Hum Genet. 2004; (14872406): 558-563. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1182269/> doi: <https://doi.org/10.1086/382196>
- Estudio nacional de Salud Bucal ENSAB IV. [Internet] Bogotá: Ministerio de Salud y Protección social de Colombia; 2014 Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENSAB-IV-Situacion-Bucal-Actual.pdf>
- Escobar LM, Prada-Arismendy J, Téllez C, Castellanos J. Bases genéticas de la formación de fisuras labiales y/o palatinas en humanos. CES Odontology. 2013;26(1):57-67. Retrieved March 23, 2021, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-971X2013000100006&lng=en&tlng=es
- Isaza C, Manrique LA. Anomalías y síndromes asociados con labio y/o paladar hendido. Colomb Med. 1991;20:55-61.
- Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. Nat Rev Genet. 2011 Mar; 12(3):167-78. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg2933>
- Fogh-Andersen P. Epidemiology and etiology of clefts. Birth Defects Orig Artic Ser. 1972 Jun; 7(7):50-3. PMID: 5173241.
- Marazita ML, Spence MA, Melnick M. Genetic analysis of cleft lip with or without cleft palate in Danish kindreds. Am J Med Genet. 1984; 19(1):9-18. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320190104>

20. Mitchell LE. Mode of inheritance of oral clefts. En: Wyszyski DF, editor. *Cleft Lip and Palate: From Origin to Treatment*. Oxford University Press; 2002. p. 234-239.
21. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2004 Mar; 82(3):213-8.
22. Van-Rooij IA, Wegerif MJ, Roelofs HM, Peters WH, Kuijpers-Jagtman AM, Zielhuis GA, Merkus HM, Steegers-Theunissen RP. Smoking, genetic polymorphisms in biotransformation enzymes, and nonsyndromic oral clefting: a gene-environment interaction. *Epidemiology*. 2001 Sep; 12(5):502-7. DOI: <https://doi.org/10.1097/00001648-200109000-00007>
23. Beaty TH, Hetmanski JB, Zeiger JS, Fan YT, Liang KY, VanderKolk CA, McIntosh I. Testing candidate genes for non-syndromic oral clefts using a case-parent trio design. *Genet Epidemiol*. 2002 Jan; 22(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1002/gepi.1039>
24. Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC, Hanson J. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology*. 1996 Jul; 54(1):27-33. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9926\(199607\)54:1<27::AID-TERA4>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(199607)54:1<27::AID-TERA4>3.0.CO;2-0)
25. DeRoo LA, Wilcox AJ, Drevon CA, Lie RT. First-trimester maternal alcohol consumption and the risk of infant oral clefts in Norway: a population-based case-control study. *American journal of epidemiology*, 2008; 168(6):638-646. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwn186>
26. Shaw GM, Lammer EJ. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts. *J Pediatr*. 1999 Mar; 134(3):298-303. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70453-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70453-1)
27. Kelly D, O'Dowd T, Reulbach U. Use of folic acid supplements and risk of cleft lip and palate in infants: a population-based cohort study. *Br J Gen Pract*. 2012 Jul; 62(600):e466-72. DOI: 10.3399/bjgp12X652328 PMID: 22781994; PMCID: PMC3381272. DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp12X652328>
28. Shaw GM, Nelson V, Carmichael SL, Lammer EJ, Finnell RH, Rosenquist TH. Maternal periconceptional vitamins: interactions with selected factors and congenital anomalies? *Epidemiology*. 2002 Nov; 13(6):625-30. DOI: <https://doi.org/10.1097/00001648-200211000-00005>
29. Jugessur A, Lie RT, Wilcox AJ, Murray JC, Taylor JA, Saugstad OD, Vindenes HA, Abyholm FE. Cleft palate, transforming growth factor alpha gene variants, and maternal exposures: assessing gene-environment interactions in case-parent triads. *Genet Epidemiol*. 2003 Dec; 25(4):367-74. DOI: <https://doi.org/10.1002/gepi.10268>
30. Safra MJ, Oakley GP Jr. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet*. 1975 Sep 13; 2(7933):478-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(75)90548-6 PMID: 51287 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(75\)90548-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(75)90548-6)
31. Czeizel A, Kiss R, Rackz K, Mohori K, Glaz E. Case-control cytogenetic study in offspring of mothers treated with bromocriptine during early pregnancy. *Mutation Research*. January 1989; 210(1):23-27. DOI: [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(89\)90040-7](https://doi.org/10.1016/0027-5107(89)90040-7)
32. Phan M, Conte F, Khandelwal KD, Ockeloen CW, Bartzela T, Kleefstra T, *et al*. Tooth agenesis and orofacial clefting: genetic brothers in arms *Hum Genet*. 2016; 135:1299-1327. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00439-016-1733-z>
33. Ramírez D, Saldarriaga W, Pachajoa H, Isaza C. Síndrome de Apert, una aproximación para un diagnóstico clínico. Reporte de caso. *Revista Salud Uninorte*. 2010; 26(1):165-169. Retrieved March 22, 2021, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-555220100001000016&lng=en&tlng=es
34. Carré A, Hamza RT, Kariyawasam D, Guillot L, Teissier R, Tron E, Castanet M, Dupuy C, El Kholy M, Polak M. A novel FOXE1 mutation (R73S) in Bamforth-Lazarus syndrome causing increased thyroidal gene expression. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2016; 24(4):649-654. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0417>
35. Ercoli G, Mazzitelli N, Rittler M. Síndrome de Bartocas-Papas y secuencia de bridas amnióticas: semejanzas clínicas sugieren un factor etiopatogénico común. *Archivos de Pediatría del Uruguay*. 2017; 88(1):24-31. Recuperado en 22 de marzo de 2021, de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492017000100006&lng=es&tlng=es
36. Milunsky JM, Maher TA, Zhao G, Roberts AE, Stalker HJ, Zori RT, Burch MN, Clemens M, Mulliken JB, Smith R, Lin AE. TFAP2A mutations result in branchio-oculo-facial syndrome. *Am J Hum Genet*. 2008 May;82(5):1171-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.03.005 Erratum in: *Am J Hum Genet*. 2009 Feb;84(2):301. PMID: 18423521; PMCID: PMC2427243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.03.005>
37. Vissers LE, Van Ravenswaaij CM, Admiraal R, Hurst JA, de Vries BB, Janssen IM, van der Vliet WA, Huys EH, de Jong PJ, Hamel BC, Schoenmakers EF, Brunner HG, Veltman JA, Van Kessel AG. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause

- CHARGE syndrome. *Nat Genet.* 2004; 36(9):955-957. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1407>
38. Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. *American journal of medical genetic. Part A.* 2010; 152A(3):674-686. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33323>
 39. Avila JR, Jezewski PA, Vieira AR, Orioli IM, Castilla EE, Christensen K, Daack-Hirsch S, Romitti PA, Murray JC. PVRL1 variants contribute to non-syndromic cleft lip and palate in multiple populations. *American journal of medical genetics. Part A*, 2006; 140(23):2562-2570. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31367>
 40. Krantz ID, McCallum J, DeScipio C, Kaur M, Gillis LA, Yaeger D, Jukofsky L, Wasserman N, Bottani A, Morris CA, Nowaczyk MJ, Toriello H, Bamshad MJ, Carey JC, Rappaport E, Kawauchi S, Lander AD, Calof AL, Li HH, Devoto M, Jackson LG. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. *Nat Genet.* 2004; 36(6):631-635. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1364>
 41. Tonkin ET, Wang TJ, Lisgo S, Bamshad MJ, Strachan T. NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nat Genet.* 2004; 36(6):636-641. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1363>
 42. Luna-Peláez N, March-Díaz R, Ceballos-Chávez M, Guerrero-Martínez JA, Grazioli P, García-Gutiérrez P, *et al.* The Cornelia de Lange Syndrome-associated factor NIPBL interacts with BRD4 ET domain for transcription control of a common set of genes. *Cell Death Dis* 2019; 10(8):548. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1792-x>
 43. Gorry MC, Preston RA, White GJ, Zhang Y, Singhal VK, Losken HW, Parker MG, Nwokoro NA, Post JC, Ehrlich GD. Crouzon syndrome: mutations in two spliceoforms of FGFR2 and a common point mutation shared with Jackson-Weiss syndrome. *Hum Mol Genet.* 1995 Aug; 4(8):1387-90. doi: 10.1093/hmg/4.8.1387. PMID: 7581378. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/4.8.1387>
 44. Lin Y, Gao H, Ai S, Eswarakumar J, Zhu Y, Chen C, Li T, Liu B, Jiang H, Liu Y, Li Y, Wu Q, Li H, Liang X, Jin C, Huang X, Lin L. FGFR2 mutations and associated clinical observations in two Chinese patients with Crouzon syndrome. *Molecular medicine reports.* 2017; 16(5):5841-5846. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7397>
 45. Packham EA, Brook JD. T-box genes in human disorders. *Hum Mol Genet.* 2003; 12(Spec n.º 1):R37-44. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg077>
 46. Foster JW, Dominguez-Steglich MA, Guioli S, Kwok C, Weller PA, Stevanovic M, Weissenbach J, Mansour S, Young ID, Goodfellow PN, *et al.* Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature.* 1994; 372(6506):525-530. doi: <https://doi.org/10.1038/372525a0>
 47. Wagner T, Wirth J, Meyer J, Zabel B, Held M, Zimmer J, Pasantes J, Bricarelli FD, Keutel J, Hustert E, Wolf U, Tommerup N, Schempp W, Scherer G. Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9. *Cell.* 1994; 79(6):1111-1120. doi: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90041-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90041-8)
 48. Unger S, Scherer G, Superti-Furga A. Campomelic Dysplasia. 2008 Jul 31 [Updated 2021 Mar 18]. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al.* Editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1760/>
 49. Murata Y, Kurosaka H, Ohata Y, Aikawa T, Takahata S, Fujii K, *et al.* A novel PTCH1 mutation in basal cell nevus syndrome with rare craniofacial features. *Hum Genome Var.* 2019; 6(16). doi: <https://doi.org/10.1038/s41439-019-0047-9>
 50. McGrath JA, Duijff PH, Doetsch V, Irvine AD, de Waal R, Vanmolkot KR, Wessagowitz V, Kelly A, Atherton DJ, Griffiths WA, Orlow SJ, van Haeringen A, Aulsems MG, Yang A, McKeon F, Bamshad MA, Brunner HG, Hamel BC, van Bokhoven H. Hay-Wells syndrome is caused by heterozygous missense mutations in the SAM domain of p63. *Hum Mol Genet.* 2001 Feb 1; 10(3):221-9. doi: 10.1093/hmg/10.3.221. PMID: 11159940 doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/10.3.221>
 51. Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, Jay P, Berta P, Scherer SW, Tsui LC, Muenke M. Mutations in the human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet.* 1996; 14(3):357-360. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1196-357>
 52. Roessler E, Du YZ, Mullor JL, Casas E, Allen WP, Gillissen-Kaesbach G, Roeder ER, Ming JE, Ruiz i Altaba A, Muenke M. Loss-of-function mutations in the human GLI2 gene are associated with pituitary anomalies and holoprosencephaly-like features. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100(23):13424-13429. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2235734100>
 53. Wallis DE, Roessler E, Hehr U, Nanni L, Wiltshire T, Richieri-Costa A, Gillissen-Kaesbach G, Zackai EH,

- Rommens J, Muenke M. Mutations in the homeodomain of the human SIX3 gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet.* 1999; 22(2):196-198. doi: <https://doi.org/10.1038/9718>
54. Lederer D, Grisart B, Digilio MC, Benoit V, Crespin M, Ghariani SC, Maystadt I, Dallapiccola B, Verellen-Dumoulin C. Deletion of KDM6A, a histone demethylase interacting with MLL2, in three patients with Kabuki syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012; 90(1):119-124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.11.021>
 55. Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, Hannibal MC, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Beck AE, Tabor HK, Cooper GM, Mefford HC, Lee C, Turner EH, Smith JD, Rieder MJ, Yoshiura K, Matsumoto N, Ohta T, Niikawa N, Nickerson DA, Bamshad MJ, Shendure J. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet.* 2010; 42(9):790-793. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.646>
 56. Sarfati J, Bouvattier C, Bry-Gauillard H, Cartes A, Bouligand J, Young J. Kallmann syndrome with FGFR1 and KAL1 mutations detected during fetal life. *Orphanet journal of rare diseases.* 2015; 10(71). doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0287-9>
 57. Loeyes BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, Meyers J, Leitch CC, Katsanis N, Sharifi N, Xu FL, Myers LA, Spevak PJ, Cameron DE, De Backer J, Hellemans J, Chen Y, Davis EC, Webb CL, Kress W, Coucke P, Rifkin DB, De Paepe AM, Dietz HC. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet.* 2005; 37(3):275-281. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1511>
 58. Acosta-Aragón MA, Sierra-Zúñiga MF. Síndrome de loeys Dietz, una mutación en el gen TGFBR2, primer reporte en el suroccidente colombiano. *Medicina y laboratorio.* 2017; 23:187-194. doi: <https://doi.org/10.36384/01232576.53>
 59. Ng D, Thakker N, Corcoran CM, Donnai D, Perveen R, Schneider A, Hadley DW, Tift C, Zhang L, Wilkie AO, van der Smagt JJ, Gorlin RJ, Burgess SM, Bardwell VJ, Black GC, Biesecker LG. Oculofaciocardiodental and Lenz microphthalmia syndromes result from distinct classes of mutations in BCOR. *Nat Genet.* 2004; 36(4):411-416. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1321>
 60. Tiol MA, Maldonado ZN, Tiol CA, Esparza RN, García RE. Reporte de dos casos del síndrome óculo-facio-cardio-dental (OFCD) en madre e hija. *Rev Mex Cir Bucal Maxilofacial.* 2017; 13(1):20-24.
 61. Fontanella B, Russolillo G, Meroni G. MID1 mutations in patients with X-linked Opitz G/BBB syndrome. *Hum Mutat.* 2008 May; 29(5):584-94. doi: [10.1002/humu.20706](https://doi.org/10.1002/humu.20706). PMID: 18360914. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.20706>
 62. AlKattan WM, Al-Qattan MM, Bafaqeeh SA. The pathogenesis of the clinical features of oral-facial-digital syndrome type I. *Saudi medical journal.* 2015; 36(11):1277-1284. doi: <https://doi.org/10.15537/smj.2015.11.12446>
 63. Braybrook C, Doudney K, Marciano AC, Arnason A, Bjornsson A, Patton MA, Goodfellow PJ, Moore GE, Stanier P. The T-box transcription factor gene TBX22 is mutated in X-linked cleft palate and ankyloglossia. *Nat Genet.* 2001; 29(2):179-183. doi: <https://doi.org/10.1038/ng730>
 64. Selvi R, Mukunda-Priyanka A. Role of SOX9 in the Etiology of Pierre-Robin Syndrome. *Iranian journal of basic medical sciences.* 2013; 16(5):700-4.
 65. Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, Bjork BC, Knight AS, Watanabe Y, Howard E, de Lima RL, Daack-Hirsch S, Sander A, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Lammer EJ, Aylsworth AS, Ardinger HH, Lidral AC, Pober BR, Moreno L, Arcos-Burgos M, Valencia C, Houdayer C, Bahuau M, Moretti-Ferreira D, Richieri-Costa A, Dixon MJ, Murray JC. Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nat Genet.* 2002; 32(2):285-289. doi: <https://doi.org/10.1038/ng985>
 66. Kanno K, Suzuki Y, Yamada A, Aoki Y, Kure S, Matsubara Y. Association between nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate and the glutamic acid decarboxylase 67 gene in the Japanese population. *AJMG.* 2004; 127A (1):11-16. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20649>
 67. Inoue H, Kayano S, Aoki Y, Kure S, Yamada A, Hata A, Matsubara Y, Suzuki Y. Association of the GABRB3 gene with nonsyndromic oral clefts. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008 May; 45(3):261-6. doi: [10.1597/06-142](https://doi.org/10.1597/06-142). PMID: 18452349 doi: <https://doi.org/10.1597/06-142>
 68. Suazo J, Santos JL, Scapoli L, Jara L, Blanco R. Association between TGFB3 and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a Chilean population. *Cleft Palate Craniofac J.* 2010 Sep; 47(5):513-7. doi: [10.1597/09-015](https://doi.org/10.1597/09-015). PMID: 20170386 doi: <https://doi.org/10.1597/09-015>
 69. Picci F, Morlino S, Castori M, Buffone E, De Luca A, Grammatico P, Guida V. Identification of a second HOXA2 nonsense mutation in a family with autosomal dominant non-syndromic microtia and distinctive ear morphology. *Clin Genet.* 2017 May; 91(5):774-779. doi: [10.1111/cge.12845](https://doi.org/10.1111/cge.12845). Epub. 2016 Sep 13. PMID: 27503514 doi: <https://doi.org/10.1111/cge.12845>

70. Saleem K, Zaib T, Sunab W, Fu S. Assessment of candidate genes and genetic heterogeneity in human non syndromic orofacial clefts specifically non syndromic cleft lip with or without palate. *Cellpress*. 2019; 5(12). doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e03019>
71. Cesario JM, Landin-Malt A, Deacon LJ, Sandberg M, Vogt D, Tang Z, Zhao Y, Brown S, Rubenstein JL, Jeong J. Lhx6 and Lhx8 promote palate development through negative regulation of a cell cycle inhibitor gene, p57Kip2. *Human molecular genetics*. 2015; 24(17): 5024-5039. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv223>
72. Jezewski PA, Vieira AR, Nishimura C, Ludwig B, Johnson M, O'Brien SE, Daack-Hirsch S, Schultz RE, Weber A, Nepomucena B, Romitti PA, Christensen K, Orioli IM, Castilla EE, Machida J, Natsume N, Murray JC. Complete sequencing shows a role for MSX1 in non-syndromic cleft lip and palate. *Journal of medical genetics*. 2003; 40(6):399-407. doi: <https://doi.org/10.1136/jmg.40.6.399>
73. Funato N, Nakamura M, Richardson JA, Srivastava D, Yanagisawa H. Tbx1 regulates oral epithelial adhesion and palatal development. *Human molecular genetics*. 2012; 21(11):2524-2537. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/dds071>
74. Maili L, Letra A, Silva R, Buchanan E, Mulliken JB, Greives MR, Teichgraeber JF, *et al.* PBX-WNT-P63-IRF6 pathway in nonsyndromic cleft lip and palate. *Birth Defect Research*. 2019; 112(3):234-244. doi: <https://doi.org/10.1002/bdr2.1630>
75. Lee JK, Park JW, Kim YH, Baek SH. Association between PAX9 single-nucleotide polymorphisms and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *J Craniofac Surg*. 2012 Sep; 23(5):1262-6. doi: <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31824e27c7>
76. Greene ND, Stanier P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Human Molecular Genetics*. 2004 April; 13(1):R73-R81. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh052>

