

Aproximación integradora a la etiología genética del labio y paladar hendido

Integrating approach to the genetic etiology of cleft lip and palate

Ricardo Antonio Lema Knezevich, MD^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1574-1210>, María José Godoy Cárdenas, MD² <https://orcid.org/0000-0001-5002-2556>, Rebeca Esmeralda Rodríguez Barahona, MD³ <https://orcid.org/0000-0001-8292-9451>, Jessenia Elizabeth Martínez Soto, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0003-0369-8670>, Andrea Marcela Jadán Cumbe, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-6276-6250>

¹Médico General. Ministerio de Salud Pública. Hospital Básico Huaquillas. República del Ecuador.

²Médico General. Clínica Aguilar. República del Ecuador.

³Médico General. Centro de Salud tipo C Velasco Ibarra. Distrito de Salud 07D02. República del Ecuador.

⁴Médico General. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Hospital General Machala. República del Ecuador.

⁵Médico General. Hospital Básico Catacocha. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Ricardo Antonio Lema Knezevich, Médico General. Ministerio de Salud Pública. Hospital Básico Huaquillas. República del Ecuador. Teléfono: 0988668148 - Correo electrónico: ricardo_lemak@hotmail.com

Resumen

Las diversas variaciones de labio y paladar hendido (LPH) constituyen anomalías de la estructura facial frecuentes, corresponden a una causa importante de morbilidad en los sujetos afectados y se acompaña de una carga socioeconómica considerable. Los individuos con LPH a menudo presentan dificultades para alimentarse, hablar y escuchar; las cuales ameritan grados variables de intervención médicoquirúrgica, odontológica y de terapia del habla. Adicionalmente, el LPH tiene un efecto deletéreo significativo en la salud mental de los individuos, y suele requerir intervención psicosocial. A pesar del gran impacto que el LPH representa en el cuidado clínico de los individuos que lo presentan, la etiología de esta condición aún no se ha caracterizado claramente. El estudio de la genética del LPH representa un reto considerable en investigación biomédica debido a la complejidad intrínseca de la biología y variabilidad clínica de la condición. Diversos genes como *Msx1*, *Bmp4*, *Bmp2*, *Meox2*, *Tbx22* y *Barx1* se han identificado como esenciales en el proceso de palatogénesis, en conjunto con vías de señalización como *Shh*, *Spry2*, *Fgf10*, *Fgf7*, *Shox2* y *Efnb1*. La disrupción en el funcionamiento de estas biomoléculas parece propiciar el desarrollo de LPH. Varios genes candidatos se han propuesto en este contexto, como *IRF6*, *MAFB* y *ABCA4*, entre otros. Asimismo, se han reconocido varios factores ambientales que incrementan el riesgo de LPH, incluyendo la exposición a tabaco y alcohol, entre otros. No obstante, la importancia relativa de estos factores y los mecanismos de interacción gen-ambiente no se han esclarecido. La etiopatogenia del LPH constituye un objeto de investigación prioritario. El conocimiento y comprensión de los factores causantes del LPH podría contribuir al desarrollo de herramientas novedosas de abordaje diagnóstico y terapéutico para esta condición, al igual que un mejor abordaje pronóstico.

Palabras clave: labio y paladar hendido, anomalías congénitas, genes candidatos, palatogénesis.

Abstract

The variations of cleft lip and palate (CLP) encompass a group of frequent facial structure anomalies, and correspond to an important cause of morbidity in affected subjects, as well as a considerable socioeconomic burden. Individuals with CLP often present difficulties eating, speaking, and hearing, which require variable degrees of medical-surgical and dental intervention, as well as speech therapy. In addition, CLP has a significant deleterious effect on the subjects' mental health, and often requires psychosocial intervention. In spite of the large impact CLP bears on the clinical care of individuals, the etiology of this condition has not yet been characterized clearly. The study of the genetics of CLP represents a challenge for biomedical research due to the intrinsic complexity of the biology of the condition, as well as its high clinical variability. Distinct genes such as *Msx1*, *Bmp4*, *Bmp2*, *Meox2*, *Tbx22*, and *Barx1* have been recognized to be key in the process of palatogenesis, along with signaling pathways such as *Shh*, *Spry2*, *Fgf10*, *Fgf7*, *Shox2*, and *Efnb1*. Disruption in the functionality of these biomolecules appears to lead to the development of CLP. Distinct candidate genes have been proposed in this context, including *IRF6*, *MAFB*, and *ABCA4*, among others. Likewise, environmental risk factors for CLP have also been identified, although their relative importance and the underlying gene-environment mechanisms remain unclear. The etiology of CLP constitutes a priority subject of research. Knowledge and comprehension of the causes of CLP may contribute to the development of novel tools for the diagnostic and therapeutic management of this condition, as well as improved prevention and prognosis.

Keywords: cleft lip and palate, congenital anomalies, candidate genes, palatogenesis.

Las diversas variaciones de labio y paladar hendido (LPH) constituyen anomalías de la estructura facial fácilmente reconocibles. Si bien no se correlaciona con alta mortalidad, el LPH representa una causa importante de morbilidad en los niños afectados, acompañada de una carga socioeconómica considerable¹. Los sujetos con LPH a menudo presentan dificultades para alimentarse, hablar y escuchar; las cuales ameritan grados variables de intervención médico-quirúrgica, odontológica y de terapia del habla². Adicionalmente, el LPH tiene un efecto deletéreo significativo en la salud mental de los individuos, y suele requerir intervención psicosocial³.

A pesar del gran impacto que el LPH representa en el cuidado clínico de los individuos que lo presentan, la etiología de esta condición aún no se ha caracterizado claramente⁴. Se han identificado diversas interacciones entre el ambiente y genes específicos en el desarrollo del LPH, pero esta etiología es marcadamente heterogénea⁵. Esto es particularmente relevante en relación a las formas aisladas no sindrómicas del LPH—que componen la mayor proporción de los casos—, donde los factores etiológicos podrían variar de un individuo a otro⁶.

Como consecuencia, la identificación de genes candidatos y la dilucidación de mecanismos genéticos subyacentes se ha convertido en uno de los principales objetos de investigación en el campo de la genética médica en años recientes⁷. El conocimiento y comprensión de los factores causantes del LPH podría contribuir al desarrollo de herramientas novedosas de abordaje diagnóstico y terapéutico para esta condición, al igual que un mejor abordaje pronóstico⁸. En esta revisión se presenta una visión integradora sobre el conocimiento actual respecto a la etiología del LPH.

Labio y paladar hendido: situación actual

La prevalencia del LPH es variable a nivel mundial, oscilando entre 1,57-0,57 casos por cada 1000 nacidos vivos; siendo más alta en poblaciones asiáticas, norteamericanas y europeas, y menor en poblaciones africanas⁹. Debe resaltarse que el LPH a menudo no es reportado, en casos donde la observación *in utero* o periparto no es inmediata. Además, hasta 8,1% de los casos de óbito fetal y aborto presentan alguna forma de LPH¹⁰. Asimismo, el LPH parece ser más frecuente en el sexo femenino, con una relación de casos en niños a niñas de 0,93 según estimaciones globales de la Organización Mundial de la Salud¹¹. El LPH también se vincula con una reducción significativa de la calidad de vida¹², y representa una causa relevante de discapacidad, en correlación con 2,34 años de vida ajustados por discapacidad por cada 100,000 casos¹³. Más allá de esto, el costo económico de los cuidados diarios y el tratamiento quirúrgico del LPH excede los cientos de millones de dólares cada año¹⁴.

El fuerte componente genético del LPH se refleja en su elevada recurrencia en las familias de los afectados, con el riesgo de esta condición siendo de 15 a 56 veces más elevado en estas familias en comparación con la población general¹⁵. Además, estudios en gemelos han reportado concordancia

de 33% para gemelos monocigóticos, en comparación con la cifra de sólo 7% para gemelos dicigóticos¹⁶. De manera paralela, se ha identificado un extenso catálogo de factores de riesgo maternos para el desarrollo de LPH, siendo los más prominentes la exposición al tabaco, alcohol y corticosteroides, deficiencia de zinc, deficiencia de ácido fólico y estrés materno¹⁷.

Los casos de LPH pueden categorizarse como sindrómicos cuando ocurren en el contexto de un síndrome genético de etiología conocida o no sindrómicos en caso contrario. Se estima que aproximadamente 70% de los casos de LPH pertenecen a la segunda categoría¹⁸. No obstante, los casos no sindrómicos pueden acompañarse con otras anomalías congénitas esporádicas en hasta 50% de los casos, más frecuentemente defectos cardíacos, deformaciones de miembros, hidrocefalia y defectos del tracto urinario¹⁹. Por otro lado, las causas de LPH sindrómico son abundantes, incluyendo más de 500 condiciones Mendelianas²⁰. En la actualidad, se conceptualizan ambas clasificaciones como extremos opuestos en un espectro continuo, con gran variedad de presentaciones intermedias, y con un grado considerable de solapamiento en relación a los genes participantes en ambas categorías de LPH²¹.

Trastornos de la palatogénesis en el desarrollo del labio y paladar hendido

En mamíferos, el desarrollo del paladar es un proceso complejo que involucra el funcionamiento integrado de una red de factores de crecimiento, receptores de superficie celular y varias moléculas señalizadoras²². En humanos, las crestas palatinas aparecen alrededor de la sexta semana de gestación, compuestas de células mesenquimales derivadas de la cresta neural craneal, y células endoteliales derivadas del mesodermo, ambos grupos recubiertos por células epiteliales derivadas del ectodermo faríngeo²³. El desarrollo normal del paladar exige precisión en los procesos de migración, crecimiento, diferenciación y apoptosis de estas células. Estudios *in vivo* en ratones han demostrado que estos eventos transcurren en tres grandes etapas: crecimiento vertical descendente de las crestas palatinas en dirección a los lados de la lengua, elevación de las crestas hacia una posición horizontal a medida que se prolonga la mandíbula y fusión de las crestas para formar un cierre transitorio epitelial, que posteriormente sufre una transición a tejido mesenquimal²⁴.

El LPH puede desarrollarse debido a errores en cualquiera de estos estadios, incluyendo fallas en la formación de las crestas palatinas, fusión de las crestas con la lengua o la mandíbula, falta de elevación de las crestas, falla en su fusión, o persistencia del epitelio medial en el cierre²⁵. Estas alteraciones obedecen fundamentalmente a disrupciones en la organización y señalización entre los distintos grupos celulares participantes, especialmente entre el paladar anterior y posterior²⁶. En el paladar anterior, son prominentes los genes *Msx1*, *Bmp4* y *Bmp2*, las vías de señalización de *Shh*, *Spry2*, *Fgf10*, *Fgf7*, *Shox2* y *Efnb1*, y los factores de transcripción de la familia TGF- β . En contraste, en el paladar posterior son notorias las alteraciones en los genes *Meox2*, *Tbx22* y *Barx1*²⁷. Las cascadas de señalización de estas moléculas

tienden a converger en distintos puntos, y las alteraciones en cualquiera de ellas se asocian al desarrollo de LPH²⁶.

A la vez, las interacciones defectuosas entre otros genes y mediadores con estas moléculas también pueden propiciar la aparición de LPH. Esto puede observarse notablemente en los casos de LPH sindrómico. Entre estos, el más frecuente es el síndrome de Van der Woude, que corresponde a 2% de los casos de LPH²⁸. Esta entidad presenta fístulas u hoyuelos en los labios inferiores en asociación al LPH, y en su origen son centrales las mutaciones del gen *IRF6*²⁹. Otra forma sindrómica común es la observada en el síndrome de DiGeorge, que incluye malformaciones cardíacas y renales, pérdida de la audición y retraso en el crecimiento y desarrollo, además del LPH³⁰. La causa de este síndrome se atribuye a la delección cromosómica 22q11.2, e involucra alteraciones de los genes *SOX9*, *TBX1* y *COMT*³¹. Aunque estos son los síndromes reconocidos que incluyen LPH más frecuentemente, son también importantes muchos otros, como el síndrome de Cornelia de Lange, el síndrome de Kallman y el síndrome de Saethre-Chotzen³².

Alteraciones genéticas en el labio y paladar hendido no sindrómico

El estudio de la genética del LPH no sindrómico ofrece un panorama considerablemente más complejo, como resultado de diversos factores, como el carácter esporádico de la mayoría de los casos y la predominancia de patrones de herencia no Mendelianos³³. Tradicionalmente, el estudio de genes candidatos se fundamenta en el análisis de modelos animales, especialmente de ratones. Sin embargo, ante la complejidad de los patrones de expresión del LPH, se han utilizado otros abordajes, como la resecuenciación génica, y los estudios de asociación de genoma completo³⁴. Estas investigaciones han revelado que no solo son múltiples las variantes genéticas que intervienen en el origen del LPH no sindrómico, sino que además, estos se vinculan con distintos marcadores polimórficos en distintas demografías³⁵.

Estos avances en la investigación genómica han permitido identificar la existencia de numerosos fenotipos subclínicos de LPH no sindrómico, incluyendo variantes con hoyuelos o marcas labiales, anomalías dentales, defectos del músculo orbicular oral, variantes estructurales cerebrales, deterioro cognitivo, o dificultades para el habla o la lectura¹⁸. Igualmente, se han descrito subfenotipos morfológicos palatinos que pueden ocurrir con o sin la presencia de LPH, incluyendo variantes con úvula bífida, paladar hendido submucoso y anquiloglosia³⁶. Esta caracterización clínica innovadora en desarrollo parece promisoría en relación a futuros estudios genéticos y traslacionales con relevancia clínica. Los defectos del músculo orbicular oral parecen mostrar mayor potencial para la identificación de nuevos genes candidatos, y para su uso en el contexto de predicción clínica³⁷.

Asimismo, se han logrado identificar varios genes clave en la etiología del LPH no sindrómico. Si bien las mutaciones del gen *IRF6* de herencia autosómica dominante se han reconocido como causales del síndrome de Van der Woude, otras mutaciones del mismo se han vinculado con el desa-

rollo de LPH aislado o acompañado de anomalías dentales y fístulas labiales³⁸. La variante de secuencia específica rs642961 es especialmente prominente en este escenario, y parece asociarse con alteraciones del sitio de unión del factor de transcripción AP-2 α ³⁹. En el LPH, las mutaciones de *IRF6* se asocian con hiperproliferación de la epidermis con diferenciación defectuosa, lo cual propicia la aparición de adherencias epiteliales y LPH⁴⁰. Las mutaciones del gen *MAFB* se han vinculado con LPH. Varios factores de transcripción como IRF, SOX, MSX y BACH se encuentran adyacentes a la secuencia de *MAFB*; se ha hipotetizado que alteraciones en este gen alteran el funcionamiento de los factores mencionados⁴¹. Finalmente, varios polimorfismos de un solo nucleótido del gen *ABCA4*, que codifica un transportador dependiente de ATP, también parecen intervenir en este proceso, especialmente en poblaciones asiáticas⁴².

Por otro lado, algunas vías de señalización específicas se han vinculado con el desarrollo de LPH. Las mutaciones con pérdida de función de *Msx1* se han asociado con LPH tanto en ratones como en humanos⁴³. Este gen es un blanco de la señalización por BMP, necesario para la expresión de *Bmp2* y *Bmp4*. Las alteraciones en la expresión de estos se han vinculado con el desarrollo de LPH y otras anomalías craneofaciales⁴⁴. Asimismo, las mutaciones de *Wnt9b* se han asociado con LPH en ratones A/WySn, que tienen mayor incidencia natural de esta condición⁴⁵. Igualmente, se ha comprobado que la vía de señalización de Wnt/ β -catenina interactúa con los factores de transcripción *Msx1* y *Msx2* durante la morfogénesis del sector mediofacial⁴⁶.

Factores ambientales e interacciones gen-ambiente

La identificación de los factores ambientales asociados con LPH es aún preliminar, en tanto idealmente, esta investigación requeriría estudios prospectivos de cohortes con análisis del contenido genético. En efecto, esto representa un objetivo urgente de investigación, correspondiendo a una oportunidad valiosa para la prevención. El uso materno de tabaco se ha asociado consistentemente con riesgo elevado de LPH¹⁸. Este riesgo parece exacerbarse en sujetos con expresión reducida de *GSTT1* y *NOS3*—que codifican enzimas de vías desintoxicantes—, sugiriendo mayor susceptibilidad individual⁴⁷. De manera similar, el consumo materno de alcohol se ha vinculado con mayor riesgo de LPH, especialmente en individuos con baja expresión de *ADH1C*, codificador de la enzima alcohol deshidrogenasa. En contraste, aunque la deficiencia de ácido fólico y zinc se ha vinculado de manera robusta con otras anomalías congénitas, la evidencia en lo concerniente al LPH es aún insuficiente en la actualidad¹⁸.

De manera similar, la exposición a otros factores ambientales, como la hipertermia, estrés, radiación ionizante, infecciones, y obesidad materna, parecen resultar en riesgo elevado de LPH; pero los hallazgos epidemiológicos disponibles no son concluyentes. Adicionalmente, aunque estos factores muestran mecanismos moleculares claros para el desarrollo de otras anomalías congénitas, estas interacciones podrían no ser completamente extrapolables al contexto de la etiopatogenia del LPH¹⁸. Ante la falta de hallazgos concluyentes, una perspectiva conservadora en el enfoque preventivo del

consejo genético podría ser la aproximación más recomendable. Mayor investigación es necesaria en el futuro para esclarecer la importancia relativa de los distintos factores ambientales propuestos en la etiología del LPH⁴⁸.

Conclusiones

El LPH es una anomalía congénita relativamente frecuente que se corresponde con una carga de comorbilidad significativa, importante disminución de la calidad de vida y un costo financiero y social considerable. Sin embargo, la comprensión de su etiología y sus mecanismos genético-ambientales subyacentes es aún insuficiente. En efecto, la investigación de este problema se enfrenta a varios obstáculos notorios, incluyendo la amplia heterogeneidad fenotípica y genotípica de los casos de LPH, sus patrones epidemiológicos ampliamente variables, y la elevada complejidad y costo de los métodos necesarios para su análisis.

A pesar de estas dificultades, la etiopatogenia del LPH constituye un objeto de investigación prioritario. En particular, la comprensión de los genes clave, los factores ambientales relevantes y los mecanismos de interacción gen-ambiente correspondientes podría guiar el diseño y ejecución de nuevas formas de intervención preventiva para el LPH. Esto resalta la importancia instrumental del consejo genético pre-concepcional y durante el embarazo. Adicionalmente, en investigaciones ulteriores es prioritario explorar aspectos aún poco claros sobre la evolución y pronóstico de los casos de LPH, en relación a aspectos como la incidencia de cáncer y problemas de salud mental, y mayor mortalidad.

Referencias

- Shkroukani MA, Chen M, Vong A. Cleft Lip – A Comprehensive Review. *Front Pediatr* [Internet]. 2013 [citado 20 de mayo de 2019];1. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2013.00053/full>
- Uppal S, Shah S, Mittal R, Garg R, Gupta A. Epidemiology and clinical profile of cleft lip and palate patients, in a tertiary institute in Punjab, India: A preliminary study. *J Cleft Lip Palate Craniofacial Anom.* 2016;3(1):32.
- Pedersen DA, Wehby GL, Murray JC, Christensen K. Psychiatric Diagnoses in Individuals with Non-Syndromic Oral Clefts: A Danish Population-Based Cohort Study. Maher B, editor. *PLOS ONE.* 25 de mayo de 2016;11(5):e0156261.
- Tettamanti L, Avantaggiato A, Nardone M, Palmieri A, Tagliabue A. New insights in orofacial cleft: epidemiological and genetic studies on italian samples. *Oral Implantol (Rome).* 2017;10(1):11–19.
- Tolarova MM. Global health issues related to cleft lip and palate: Prevention and treatment need to team together. *Indian J Dent Res.* 9 de enero de 2016;27(5):455.
- Xu D-P, Qu W, Sun C, Cao R-Y, Liu D, Du P. A Study on Environmental Factors for Nonsyndromic Cleft Lip and/or Palate. *J Craniofac Surg.* marzo de 2018;29(2):364.
- Sharp GC, Ho K, Davies A, Stergiakouli E, Humphries K, McArdle W, et al. Distinct DNA methylation profiles in subtypes of orofacial cleft. *Clin Epigenetics.* 8 de junio de 2017;9(1):63.
- Unal-Logacev O, Kazanoglu D, Balo E, Nemutlu A. Cleft lip and palate assessment form: Medical history, oral-peripheral characteristics, speech problems. *Turk J Plast Surg.* 10 de enero de 2018;26(4):156.
- Panamonta V, Pradubwong S, Panamonta M, Chowchuen B. Global Birth Prevalence of Orofacial Clefts: A Systematic Review. *J Med Assoc Thai.* 2015 Aug;98 Suppl 7:S11-21.
- Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet* 2009; 374: 1773–1785.
- WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies (2001 : Bauru B, Mossey PA, Catilla EE, Programme WHG, WHO Meeting on International Collaborative Research on Craniofacial Anomalies (3rd : 2001 : Bauru B. Global registry and database on craniofacial anomalies : report of a WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies [Internet]. World Health Organization; 2003 [citado 20 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42840>
- Wehby GL, Cassell CH. The impact of orofacial clefts on quality of life and healthcare use and costs. *Oral Dis.* 2010;16(1):3–10.
- Balaji SM. Burden of Orofacial Clefting in India, 2016: A Global Burden of Disease Approach. *Ann Maxillofac Surg.* 2018;8(1):91–100.
- Poenaru D, Lin D, Corlew S. Economic Valuation of the Global Burden of Cleft Disease Averted by a Large Cleft Charity. *World J Surg.* mayo de 2016;40(5):1053-9.
- Grosen D, Chevrier C, Skytthe A, Bille C, Mølsted K, Sivertsen A, et al. A cohort study of recurrence patterns among more than 54,000 relatives of oral cleft cases in Denmark: support for the multifactorial threshold model of inheritance. *J. Med. Genet.* 2010; 47: 162–168.
- Grosen D, Bille C, Petersen I, Skytthe A, Hjelmborg J von B, Pedersen JK, et al. Risk of Oral Clefts in Twins: Epidemiology. Mayo de 2011;22(3):313-9.
- Kawalec A, Nelke K, Pawlas K, Gerber H. Risk factors involved in orofacial cleft predisposition – review. *Open Med.* 5 de enero de 2015;10(1):163–175.
- Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* Marzo de 2011;12(3):167-78.
- Burg ML, Chai Y, Yao CA, Magee WI, Figueiredo JC. Epidemiology, Etiology, and Treatment of Isolated Cleft Palate. *Front Physiol* [Internet]. 2016 [citado 20 de mayo de 2019];7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2016.00067/full#B80>
- Venkatesh R. Syndromes and anomalies associated with cleft. *Indian J Plast Surg.* 2009;42(3):51.
- Watkins SE., Meyer RE, Strauss RP, Aylsworth AS. Classification, epidemiology, and genetics of orofacial clefts. *Clin. Plast. Surg.* 2014; 41: 149–163.
- Lan Y, Xu J, Jiang R. Cellular and Molecular Mechanisms of Palatogenesis. En: *Current Topics in Developmental Biology* [Internet]. Elsevier; 2015 [citado 20 de mayo de 2019]. p. 59-84. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0070215315000381>
- Bush JO, Jiang R. Palatogenesis: morphogenetic and molecular mechanisms of secondary palate development. *Development.* 15 de enero de 2012;139(2):231-43.
- Sasaki Y, Taya Y, Saito K, Fujita K, Aoba T, Fujiwara T. Molecular contribution to cleft palate production in cleft lip mice. *Congenit.*

- Anom. (Kyoto). 2014; 54: 94–99.
25. Chai Y, Maxson RE. Recent advances in craniofacial morphogenesis. *Dev. Dyn.* 2006; 235: 2353–2375.
 26. Zhou J, Gao Y, Lan Y, Jia S, Jiang R. Pax9 regulates a molecular network involving Bmp4, Fgf10, Shh signaling and the Osr2 transcription factor to control palate morphogenesis. *Development* 2013; 140: 4709–4718.
 27. Smith TM, Lozanoff S, Iyyanar PP, Nazarali AJ. Molecular signaling along the anterior-posterior axis of early palate development. *Front. Physiol.* 2012; 3:488.
 28. Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2013; 163C: 246–258.
 29. Leslie EJ, O'sullivan J, Cunningham ML, Singh A, Goudy SL, Ababneh F, et al. Expanding the genetic and phenotypic spectrum of popliteal pterygium disorders. *Am. J. Med. Genet. A* 2015. 167A, 545–552.
 30. Burnside RD. 22q11.21 deletion syndromes: a review of proximal, central, and distal deletions and their associated features. *Cytogenet. Genome Res.* 2015; 146: 89–99.
 31. Kraus C, Vanicek T, Weidenauer A, et al. DiGeorge syndrome: Relevance of psychiatric symptoms in undiagnosed adult patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2018;130(7-8):283–287.
 32. Singh D, Priya M, Bastian TS, Sharma P. Genetic Syndromes Associated with Cleft Lip and Palate – A Review. *Indian J Mednodent Allied Sci.* 7 de octubre de 2015;3(1):26-32.
 33. Jugessur A, Shi M, Gjessing HK, Lie RT, Wilcox AJ, Weinberg CR, et al. Genetic determinants of facial clefting: analysis of 357 candidate genes using two national cleft studies from Scandinavia. *PLoS One.* 2009;4(4):e5385.
 34. Mangold E, Ludwig KU, Birnbaum S, Baluardo C, Ferrian M, Herms S, et al. Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Nat Genet.* enero de 2010;42(1):24-6.
 35. Beaty TH, Murray JC, Marazita ML, Munger RG, Ruczinski I, Hetmanski JB, et al. A genome-wide association study of cleft lip with and without cleft palate identifies risk variants near MAFB and ABCA4. *Nat Genet.* junio de 2010;42(6):525-9.
 36. Klotz CM, Wang X, Desensi RS, Grubs RE, Costello BJ, Marazita ML. Revisiting the recurrence risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet A.* 2010 Nov; 152A(11):2697-702.
 37. Howe LJ, Lee MK, Sharp GC, Smith GD, Pourcain BS, Shafer JR, et al. Investigating the shared genetics of non-syndromic cleft lip/palate and facial morphology. *PLOS Genet.* 1 de agosto de 2018;14(8):e1007501.
 38. Malik S, Wilcox ER, Naz S. Novel lip pit phenotypes and mutations of *IRF6* in Van der Woude syndrome patients from Pakistan: Novel lip pit phenotypes and mutations of *IRF6*. *Clin Genet.* mayo de 2014;85(5):487-91.
 39. Pegelow M, Koillinen H, Magnusson M, Fransson I, Unneberg P, Kere J, et al. Association and Mutation Analyses of the *IRF6* Gene in Families with Nonsyndromic and Syndromic Cleft Lip and/or Cleft Palate. *Cleft Palate Craniofac J.* enero de 2014;51(1):49-55.
 40. Hixon K, Rhea L, Standley J, Canady FJ, Canady JW, Dunnwald M. Interferon Regulatory Factor 6 Controls Proliferation of Keratinocytes from Children with Van der Woude Syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* mayo de 2017;54(3):281-6.
 41. Zucchero TM, Cooper ME, Maher BS, Daack-Hirsch S, Nepomuceno B, Ribeiro L, et al. Interferon regulatory factor 6 (*IRF6*) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. *N Engl J Med.* 19 de agosto de 2004;351(8):769-80.
 42. Peng H-H, Chang N-C, Chen K-T, Lu J-J, Chang P-Y, Chang S-C, et al. Nonsynonymous variants in *MYH9* and *ABCA4* are the most frequent risk loci associated with nonsyndromic orofacial cleft in Taiwanese population. *BMC Med Genet.* 15 de agosto de 2016;17(1):59.
 43. Nagel S, Pommerenke C, Meyer C, Kaufmann M, MacLeod RAF, Drexler HG. *NKL* homeobox gene *MSX1* acts like a tumor suppressor in NK-cell leukemia. *Oncotarget.* 15 de septiembre de 2017;8(40):66815–66832.
 44. Parada C, Chai Y. Roles of BMP Signaling Pathway in Lip and Palate Development. En: Cobourne MT, editor. *Frontiers of Oral Biology* [Internet]. Basel: S. KARGER AG; 2012 [citado 20 de mayo de 2019]. p. 60-70. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/337617>
 45. Juriloff DM, Harris MJ, McMahon AP, Carroll TJ, Lidral AC. *Wnt9b* is the mutated gene involved in multifactorial nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in *A/WySn* mice, as confirmed by a genetic complementation test. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* Agosto de 2006;76(8):574-9.
 46. Medio M, Yeh E, Popelut A, Babajko S, Berdal A, Helms J. *Wnt/β-catenin* signaling and *Msx1* promote outgrowth of the maxillary prominences. *Front Physiol* [Internet]. 2012 [citado 20 de mayo de 2019];3. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2012.00375/full>
 47. Wu W, Lu J, Tang Q, Zhang S, Yuan B, Li J, et al. *GSTM1* and *GSTT1* null polymorphisms and male infertility risk: an updated meta-analysis encompassing 6934 subjects. *Sci Rep.* diciembre de 2013;3(1):2258.
 48. Beaty TH, Marazita ML, Leslie EJ. Genetic factors influencing risk to orofacial clefts: today's challenges and tomorrow's opportunities. *F1000Research.* 30 de noviembre de 2016;5:2800.