

# Etiología genética del labio y paladar fisurado e hipodoncia ¿entidades que comparten un mismo gen?

Genetic etiology of the cleft lip and palate and hypodontia.  
Entities who share a comun gene?

Sandra Gutiérrez Prieto\*  
Liliana Otero Mendoza\*\*

*Univ Odontol* 2006 Jun-Dic; 25(57):34-40

## RESUMEN

Numerosos estudios han reportado la presencia de anomalías dentales en asociación con varias formas de fisura labial, palatina o ambas. Estas anomalías consisten en variaciones de tamaño, número y posición de los dientes desarrollados. La más comúnmente encontrada es la agenesia dental. Los porcentajes de dientes ausentes incluyen tanto dientes del maxilar como de la mandíbula, tanto en el área dentro de la fisura como en el área fuera de ella. La idea de que los mismos factores etiológicos que causan la formación de la fisura afectan el desarrollo de la dentición es soportada por varios autores. Estudios realizados con ratones knockout, para el gen **MSX1**, mostraron un fenotipo de incluye tanto fisura como hipodoncia simultáneamente, atribuyendo esta ausencia de dientes permanentes en el área molar y premolar del área

maxilar a los mismos factores responsables para la fisura. Por lo tanto, varios estudios proponen al gen **MSX1** como un gen candidato para estos dos fenotipos.

## PALABRAS CLAVE

agenesia dental, hipodoncia, fisura labial y palatina, gen **MSX1**.

## ABSTRACT

Numerous studies have reported the presence of dental anomalies in association with various forms of cleft palate, cleft lip or both. The anomalies consist in variations in size, number, and position of the developed teeth. The most commonly found is the dental agenesis. The percentage of absent teeth include upper and lower jaw, near the cleft area or away from it. The idea

that the same ethologic factors which cause the formation of the cleft affect the development of the dentition has been supported by various authors. Studies taken place with knockout rats for the **MSX1** gene demonstrated a fenotype with not only included cleft but also hipodontia simultaneously, attributing this absence of permanent teeth in the molar and premolar area of the upper jaw to the same factors responsible for the cleft. As to now, various studies propose the **MSX1** as a candidate gene for these two fenotypes.

## KEY WORDS:

dental agenesis hypodontia, cleft lip and palate, **MSX1** gene.

## INTRODUCCIÓN

La etiología de la fisura labio palatina (FLP) es compleja e involucra tanto factores genéticos como medioambientales. A la FLP se le considera una anomalía estructural congénita que afecta labio y/o paladar, se presenta en 1/1.000 nacidos vivos y ocurre muy frecuentemente, siendo su tratamiento quirúrgico, psicológico y dental extenso; todas estas características enfatizan la importancia del entendimiento de su etiología<sup>1</sup>.

Adicional a la ocurrencia de la fisura, numerosos estudios han reportado la presencia de anomalías dentales en asociación con varias formas de fisura labial, palatina o ambas. Estas anomalías consisten en variaciones del tamaño, número y posición de los dientes desarrollados<sup>2-4</sup>, que provocan maloclusión dental, problemas en la función masticatoria y anomalías en la erupción incrementando el riesgo de dientes impactados<sup>5</sup>.

\* Odontóloga, directora Centro de Investigaciones Odontológicas, MSc en Microbiología con énfasis en Genética, candidata a Doctorado en Ciencias Biológicas. Profesora asistente. Pontificia Universidad Javeriana.

\*\* Odontóloga, ortodoncista, investigadora Centro de Investigaciones Odontológicas, MSc en Biología con énfasis en Genética, candidata a Doctorado en Ciencias Biológicas. Profesora asistente. Pontificia Universidad Javeriana.

En cuanto a las variaciones en número, se ha encontrado que la agenesia dental es una de las más comunes con una prevalencia del 24%, excluyendo los terceros molares y el área dentro de la fisura<sup>6-10</sup>.

La idea de que los mismos factores etiológicos que causan la formación de la fisura afectan el desarrollo de la dentición es soportada por varios autores<sup>11, 12</sup>. Estudios realizados, con ratones knockout, para el gen MSX1 que incluye el segmento homeobox de MSX1 mostraron un fenotipo tanto de fisura como de hipodoncia simultáneamente, atribuyendo esta ausencia de dientes permanentes en el área molar y premolar a los mismos factores responsables para la fisura<sup>9, 13, 14</sup>.

#### HIPODONCIA Y EL GEN MSX1

La agenesia dental es el término más comúnmente empleado para describir el fenómeno de ausencia congénita de dientes. Los dientes que con mayor frecuencia presentan agenesia en el hombre son en su orden: los terceros molares, el lateral superior y los segundos premolares inferiores<sup>15</sup>. Aún no se ha establecido con claridad el patrón de herencia de la agenesia dental familiar. Las investigaciones realizadas al respecto sugieren un patrón de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado a X.

La falta congénita de dientes puede resultar en disturbios durante etapas tempranas del desarrollo dental, definiéndose un diente congénitamente ausente, cuando éste no ha erupcionado en cavidad oral y no es visible en una radiografía. De modo tal que todos los dientes primarios normalmente han erupcionado a los tres años de edad y los permanentes con excepción de los terceros molares entre los 12 y 14 años.

En los últimos años las siguientes definiciones se han usado para clasificar la agenesia dental:

- Hipodoncia: ausencia de 1 a 6 dientes (excluyendo los terceros molares).
- Oligodoncia: ausencia de más de 6 dientes (excluyendo los terceros molares).
- Anodoncia: ausencia completa de dientes.

La hipodoncia y oligodoncia se clasifican de igual manera si son aisladas o están asociadas con síndromes<sup>16</sup>.

Algunas teorías sobre la etiología de las agenesias dentales se han sugerido en la literatura, gran cantidad de estudios genéticos se publican al respecto, por diversos autores los cuales reportan que tanto factores genéticos como ambientales pueden contribuir a esta etiología<sup>17, 18</sup>.

Variados factores ambientales pueden afectar el desarrollo dental, como antecedentes de trauma, agentes antineoplásicos usados en quimioterapia y terapia de radiación han mostrado que pueden afectar irreversiblemente el desarrollo dental, dependiendo de la edad paciente y la dosis empleada<sup>19</sup>. Niños tratados tempranamente con quimioterapia y terapia de radiación han mostrado variados defectos de desarrollo dental, como hipoplasias del esmalte, raíces cortas e hipodoncia<sup>18</sup>.

De igual modo, la presencia de hipodoncia se ha reportado en niños de madres que usaron Talidomida (N-phthaloylglutaminide) durante el embarazo y no se ha encontrado una relación etiológica clara entre hipodoncia y enfermedades sistémicas o disturbios endocrinos, ya que lo más observado en estas patologías, son alteraciones en forma y estructura de tejidos como el esmalte y la dentina, pero no la ausencia de dientes<sup>20</sup>.

Una relación se ha propuesto entre la función de nervios periféricos y la

agenesia dental, según Kjaer, la explicación etiológica de las agenesias dentales, se basan en disturbios en los tejidos nerviosos, mucosa oral, y tejidos de soporte, todos ellos interactuando en el desarrollo dental<sup>21</sup>.

Pero la mayoría de autores y estudios, muestran que aunque la agenesia dental es ocasionalmente causada por factores ambientales, en la mayoría de los casos la hipodoncia tiene bases genéticas, ya que es más observada en patrones individuales que en una población general. Diversos tipos de herencia han sido reportados: autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable, patrones de herencia ligados al sexo y modelos poligénicos y multifactoriales de herencia se han sugerido.

Las diversas mutaciones encontradas en los genes homeóticos o genes homeobox MSX-1 y PAX-9 se asocian más frecuentemente a la hipodoncia de terceros molares, y de segundos premolares<sup>22-25</sup>.

Una de las mayores evidencias de la base genética en la hipodoncia, son los estudios de Vastardis *et al.* 1996 y Van den Boogaard *et al.*, 2000 quienes han identificado mutaciones en el gen MSX1 (4 p16), que causan agenesia dental no sindrómica autosómica dominante, en todos los miembros afectados de una familia predominando la ausencia de segundos premolares<sup>22, 23</sup>.

Ellos determinaron que la mutación: "arg196 pro" en el homeodominio de MSX-1 era la responsable de la agenesia autosómica dominante de segundos premolares y terceros molares en una familia blanca. La otra mutación encontrada en el dominio de MSX-1 (ser202stop) fue asociada con el síndrome dientes-uñas de Witkop<sup>26</sup>.

Recientemente Lidral y Reising (2002) encontraron una mutación en

MSX-1 (met611ys) segregada en forma autosómica dominante, en cinco miembros de una familia con agenesia de segundos premolares y terceros molares, y pudieron establecer también la ausencia de algunas cúspides en los molares de dos miembros de la familia<sup>27</sup>.

De igual modo otros genes han sido reportados como el PAX9, (14q21-q13) identificado en una familia con oligodoncia autosómica dominante<sup>25</sup>. Tanto MSX1 como PAX9 son factores de transcripción que están siendo asociados con la agenesia dental humana, y ha sido demostrado que ellos regulan tempranamente la morfogénesis dental en el ratón y se expresan en el mesénquima dental después de iniciar el desarrollo dental en respuesta a señales epiteliales<sup>28-30</sup>.

El factor de transcripción MSX-1, es un gen homeótico (homeocaja con secuencias altamente conservadas durante la evolución) se expresa en diversas estructuras embrionarias, incluyendo el maxilar superior, el maxilar inferior y el mesénquima dental. Este gen está constituido por 180 pb, y posee 2 exones separados por un intron de 40 pb<sup>29</sup>. Hasta el momento tres clases de genes homeóticos Msx han sido identificados en los vertebrados. Dos de ellos el Msx1 y el Msx2 (5q34-q35) son genéticamente iguales a sus contrapartes en los humanos<sup>25</sup>. Actualmente, más de 100 genes han sido identificados en el desarrollo embriológico de los dientes, entre ellos FGF 8, MSX-1 y Pax9 que parecen estar involucrados en la agenesia de todos los tipos de dientes<sup>28</sup>.

#### **GEN MSX1 Y FISURA LABIO PALATINA**

El labio fisurado se produce cuando existe un cierre incompleto del labio que involucra el bermellón o la porción cutánea del labio. Esta fisura puede com-

prometer únicamente el borde libre del bermellón (fisura incompleta) y puede extenderse hasta el piso de las fosas nasales (fisura completa). La mayoría de las fisuras incompletas y todas las fisuras completas incluyen la inserción del orbicular de los labios y pueden presentarse en forma unilateral o bilateral.

Tanto la fisura labial que incluye el paladar (FLP) como la fisura labial que no lo incluye (FL) han sido consideradas una entidad genética y embriológicamente diferentes de la fisura palatina aislada (FP), aunque aun en ninguna de las dos entidades se ha aclarado completamente el modelo de herencia y las variables sociodemográficas que actúan como factores teratogénicos en el desarrollo de estas dos patologías.

La FLP puede ser dividida en sindrómicas (FLPS) o no sindrómicas (FLPNS), según la presencia o ausencia de otros defectos físicos o del desarrollo en el individuo. Los casos sindrómicos a su vez pueden ser divididos en síndromes cromosómicos (más de 350 desórdenes mendelianos), teratogénicos (alcohol, drogas) y no categorizados<sup>31</sup>, pero ha sido reportado que el 70% de los casos de fisura labial con/sin paladar fisurado son de origen no sindrómico y el 30% de los casos de paladar fisurado aislado son de origen sindrómico<sup>32</sup>.

La FLP es una de las anomalías congénitas más frecuentes en el hombre y se destaca por su larga expectativa de vida y por su compleja etiología. Las poblaciones asiáticas y suramericanas, registran las más altas tasas de prevalencia de esta entidad (1/500-1/700), mientras que en los individuos de raza africana la proporción es de 1/2.500<sup>31</sup>.

En Colombia la prevalencia de esta anomalía es de 1/500 a 1/1.000 dependiendo de la zona geográfica y el estrato socioeconómico de la población. En

las zonas más pobres, se registran el mayor número de casos especialmente en los departamentos de Huila y Tolima<sup>33</sup>. El tratamiento del labio y paladar fisurado implica un manejo multidisciplinario que genera altos costos sociales y económicos, por lo cual esta entidad es considerada un serio problema de salud pública.

La etiología de la FLP, es compleja y está representada por factores genéticos y ambientales o por la interacción de ambos factores<sup>34</sup>. El primer trabajo que reconoció el componente hereditario de las fisuras fue la tesis descrita por Fogh-Andersen en 1942<sup>35</sup> que luego fue confirmado mediante los análisis de segregación y los estudios con gemelos idénticos<sup>36</sup>.

Los genes definitivamente juegan un papel determinante en el desarrollo normal y patológico de las estructuras craneofaciales, por esta razón el conocimiento de su fisiopatología conlleva a un mejor entendimiento de los mecanismos involucrados en su neoformación. Hasta el momento se han descrito más de 20 genes relacionados con la etiología FLP de origen no sindrómico (FLPNS) y la lista sigue creciendo, reflejando la complejidad de los mecanismos involucrados en la etiología de esta entidad<sup>37</sup>.

Entre los genes que se pueden destacar, están el TGFA (factor de crecimiento transformante alfa), el TGFB3 (factor de crecimiento transformante beta 3), el Ap-2 (factor de transcripción dependiente del ácido retinoico) y el MSX1. Cuando la estructura o la función de alguno de estos genes es alterada, se puede presentar una fisura orofacial. La genética y la embriología sugieren que las fisuras del paladar duro involucran mecanismos diferentes a las fisuras que afectan el paladar blando<sup>38</sup>.

Las alteraciones en el gen MSX1 parecen tener un rol importante en el desarrollo de FLPNS. Este gen inter-

viene en el desarrollo craneofacial y dental del embrión humano<sup>19-20</sup>. En un estudio reciente Blanco *et al.* demostraron que la variación genética del locus MSX1 predispone para FLPNS con manifestaciones diferentes según la evidencia o no de otros familiares afectados. En otro estudio adicionalmente observaron un componente de dimorfismo sexual con respecto a cuatro variantes alélicas del gen MSX1 en los pacientes con labio y paladar fisurado<sup>39</sup>.

Viera *et al.* por su parte<sup>40</sup>, han sugerido, que las mutaciones reportadas en el gen MSX-1 contribuyen al desarrollo de FLPNS en la población brasilera, y proponen una interacción entre el gen MSX-1 y el gen TGFB3, como factor de riesgo para desarrollar FLPNS. Jugessur *et al.*<sup>41</sup> reportan también una ligera asociación entre una de las variantes alélicas (N4) del gen MSX-1 y FLPNS, en un estudio de casos y controles realizado con tríos de pacientes afectados con fisura labio/palatina en la población noruega. Sin embargo, al parecer esta asociación se hace evidente únicamente cuando está presente una variante alélica del gen TGFA (N2).

Lidral *et al.*<sup>42</sup> sugieren también una asociación positiva entre las mutaciones y las variantes alélicas encontradas en el gen MSX-1 con la susceptibilidad de presentar FLPNS en la población filipina. En contraste, Marazita *et al.*<sup>43</sup>, no reportan una asociación positiva entre el gen MSX-1 y la FLPNS en la población china, y de la misma forma Scapoli *et al.*<sup>44</sup>, tampoco encuentran una asociación positiva entre MSX-1 y la población italiana.

Recientemente Beaty *et al.*<sup>45</sup> en un estudio realizado con tríos de padres e hijos con FLPNS, observaron la posible asociación entre el gen MSX-1, el gen TGFB3 y la presencia de fisura. Sus resultados no sólo demostraron asociación entre MSX-1 y FLPNS, sino también una posible interacción entre

este gen y el consumo de cigarrillo, en los casos de pacientes hijos de madres fumadoras. Por otra parte en sus hallazgos, no se evidenció la interacción entre MSX-1 y TGFB3 en pacientes con FLPNS.

En un estudio similar, Romitti *et al.*<sup>46</sup> demostraron una interacción positiva entre el gen MSX-1 y el consumo de alcohol y cigarrillo en la madre, como variables de riesgo para desencadenar FLPNS. En contraste con estos resultados, Mitchell *et al.*<sup>47</sup>, no encontraron una interacción positiva entre MSX-1, TGFB3, y el consumo de alcohol y cigarrillo, como factores de riesgo para desarrollar esta patología. Aunque sí pudieron determinar una asociación positiva entre el gen MSX-1 y la posibilidad de desarrollar FLPNS.

Tomando como base los resultados de las investigaciones realizadas en esta área, Lidral *et al.*<sup>48</sup>, proponen evaluar también las regiones no codificantes del gen MSX-1, con el propósito de establecer una posible asociación entre FLPNS y las mutaciones encontradas en este gen. Por otro lado Blanco *et al.*<sup>39</sup> demostraron que la variación genética del locus MSX1 es un factor de susceptibilidad ligada al sexo para FLPNS (siendo mayor para hombres portadores del alelo 2).

La inconsistencia en estos resultados se debe posiblemente a las diferencias étnicas y sociodemográficas que existen entre las diferentes poblaciones. Recientemente otros autores han propuesto que las diferencias entre los estudios realizados podrían obedecer a las diferentes mutaciones y polimorfismos encontrados en el gen MSX-1, y al posible origen multigenético de la FLPNS<sup>49, 50</sup>.

Recientemente se pudo establecer una asociación positiva ligada al sexo (principalmente en mujeres), entre los polimorfismos del gen MSX-1 (alelo 3)

y la FLPNS en un grupo de la población colombiana. De la misma forma se determinó que la variante alélica del gen MSX-1 más frecuente en esta población es el alelo 4 (166pb)<sup>51</sup>.

#### MODELO ANIMAL EN FISURA LABIO PALATINA

Otros locus candidato para el labio y paladar fisurado han sido propuestos basados en modelos transgénicos de ratón con fisuras. Mientras muchos ratones mutantes incluyen fisuras del labio y paladar como parte de su fenotipo, los mejores candidatos para establecer una comparación válida con las fisuras de los humanos son aquellos en los cuales las fisuras aparecen sin otra anomalía. Éstas incluyen CRS1, CRS2, CPS-1, DCP-1, DCP2<sup>52</sup>.

Para que un gen sea fuerte candidato de fisura debe resultar en un fenotipo de fisura en el ratón transgénico y ser expresados en un tiempo crítico y en un tejido relevante al desarrollo del labio y paladar<sup>53</sup>.

Los tres mejores ejemplos de éstos son: MSX1, TGFB3 y AP-2 en los cuales la expresión genética soporta el papel de estos genes en el desarrollo craneofacial de los ratones transgénicos<sup>49</sup>. Para MSX1 el resultado de la descendencia en los ratones transgénicos es el 100% e incluye fisura palatina. En humanos la delección de MSX1 está presente en el síndrome 4p, el cual comúnmente incluye fisuras orofaciales<sup>54</sup>.

Cuando se observa el comportamiento del gen TGFB3 en los ratones transgénicos, éstos presentan su fenotipo con fisura palatina. Además recientes publicaciones muestran el papel exógeno del TGFB3 en su capacidad para inducir fusión palatina en los pollos que normalmente presentan una fisura. De otro lado, en el caso del gen AP-2, la descendencia de ratones transgénicos resulta en alteraciones estructurales más generalizadas<sup>42</sup>.

Recientemente, varios estudios con experimentos en ratones transgénicos han sugerido al gen endotelina 1 como posible candidato del locus OFC1 y que este gen, junto con el factor de transcripción dHAND y MSX1 forman una cascada de signos que regulan el desarrollo de las células mesenquimatosas de la cresta neural<sup>55, 56</sup>.

### FISURA LABIO PALATINA E HIPODONCIA Y EL GEN MSX1

La prevalencia de la hipodoncia en pacientes con hendiduras, incrementa con la severidad de la hendidura y varía entre las poblaciones, con rangos entre 10 y 68% en diferentes tipos de hendiduras en Finlandia, 10% en labio hendidado, 33% en paladar hendidado, 49% en labio y paladar unilateral y 68% en labio y paladar bilateral<sup>16, 57-60</sup>.

Satokata y Maas (1994) reportaron defectos en los huesos del maxilar y la mandíbula, fisura labio palatina y fallas en el desarrollo dental en ratones transgénicos que portaban el gen MSX-1 no funcional. Se encontró además una manifestación fenotípica de fisura palatina y anodoncia en el 100% de estos ratones<sup>13</sup>, lo cual sugiere una fuerte evidencia del papel del gen MSX1 en la etiología de FLPNS y la hipodoncia.

Ranta en 1986 reportó un porcentaje de 68,4% de dientes ausentes en pacientes con labio y paladar fisurado bilateral<sup>59</sup>. Los porcentajes de dientes ausentes incluyen tanto dientes del maxilar como de la mandíbula; en particular los segundos premolares del maxilar, fueron los más frecuentes, con una prevalencia que va del rango del 18 al 27%<sup>3, 12, 61</sup>. Lo que contrasta con el estudio de Lekkas *et al.*<sup>62</sup> que examinaron pacientes adultos no operados que presentaban fisura y no encontraron ausencia de dientes permanentes en el arco maxilar fuera del área de fisura.

Todos los estudios muestran de manera interesante como esta condi-

ción aumenta en niños con hendiduras. El 8% de incidencia de hipodoncia reportado en niños normales en Finlandia incrementó a un 31,5% en paladar aislado, y 68% en labio y paladar. Shapira encontró una incidencia de 74% en hipodoncia de laterales superiores en pacientes con labio y/o paladar hendidado y de 18% de segundos premolares, siendo esta hipodoncia a nivel del maxilar superior y en el lado que se encuentra afectado<sup>58, 59</sup>.

Sin embargo, es notorio que en niños afectados con FLP, las anomalías dentales son más frecuentes que en la población general, encontrándose en algunos estudios que tanto en el maxilar superior como en el inferior los dientes permanentes de pacientes con FLP fueron generalmente más pequeños que en sujetos control sin fisura.<sup>63</sup>

Una mutación missense en el exon 2 del gen MSX1 fue reportada en una familia con agenesia selectiva autosómica dominante; sin embargo, los individuos sólo presentaban la agenesia pero no anomalías craneofaciales<sup>22</sup>. Varios estudios proponen al gen MSX1 como un gen candidato para estos dos fenotipos. Van den Boogaard *et al.*<sup>23</sup> reportaron en una familia holandesa una transición de una C por una A (C-A) en el nucleótido 752 que causa una mutación nonsense (Ser104stop) en el exon 1 del gen MSX1, creando un sitio de restricción que reconoce la enzima MbolI.

En algunos miembros de la familia estaba presente solamente agenesia dental y/o fisura palatina y en otros se presentaban las dos entidades asociadas, tanto la agenesia como la FLP. A pesar de que se han realizado varios estudios sobre anomalías dentales en pacientes con FLP y existen estudios que confirman a MSX1 como un gen candidato tanto para hipodoncia como para fisuras orofaciales<sup>16, 22</sup>, la interpretación de los resultados todavía sigue siendo muy compleja<sup>8, 64</sup>.

Este incremento de la incidencia de hipodoncia en pacientes fisurados resulta no sólo de factores genéticos relacionados con la hipodoncia, sino, también de mecanismos relacionados con las fisuras. Esto sugiere que los mismos factores etiológicos son responsables tanto de las fisuras como de la hipodoncia en niños afectados<sup>9, 13, 14</sup>. La ausencia congénita de incisivos laterales es asociada además, con otros cambios dentales como alteraciones en tamaño y forma de los dientes, además de presencia en alteraciones de la formación del esmalte<sup>65</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ranta R. *Comparison of tooth formation in noncleft and cleft-affected children with and without hypodontia*. ASDC J Dent Child 1982; 49:197-9.
2. Ranta R, Stegars T, Ringtala AE. *Correlations of hypodontia in children with isolated cleft palate*. Cleft Palate J 1983; 20: 163-65.
3. Tsai TP, Huang CS, Huang CC, See LC. *Distribution patterns of primary and permanent dentition in children with unilateral complete cleft lip and palate*. Cleft palate Craniofacial J 1998; 35: 154-60.
4. Shapira Y, Lubit E, Kuflinec MM. *Hypodontia in children with various types of cleft*. Angle Orthod 2000; 70: 16-21.
5. Becker A, Ziberman Y, TsurB. *Root length of lateral incisors adjacent to palatally displaced cuspids*. Angle Orthod 1984; 54: 218-25.
6. Bohn A. *Dental anomalies in hare lip and cleft palate*. Acta Odont Scand 1963; 2 1(suppl. 38): 1-109.
7. Kraus BS, Jordan RE, Pruzansky S. *Dental abnormalities in the deciduous and permanent dentitions of individuals with cleft lip and palate*. J Dent Res 1966; 45: 1736-46.
8. Jordan RE, Kraus BS, Neptune CM. *Dental abnormalities associated with cleft lip and/or palate*. Cleft Palate 1966; 3: 22-55.
9. Poyry M, Ranta R. *Anomalies in the deciduous dentition outside the cleft region in children with oral clefts*. Proc Finn Dent Soc 1985; 81: 91-7.
10. Hellquist R, Linder-Aronson S, Norling M *et al*. *Dental abnormalities in patients with alveolar clefts, operated upon with or without primary prioosteoplasty*. Eur J Orth 1979; 1: 169-80.
11. Bathia SN. *Genetics of cleft lip and palate*. Br Dent J 1972; 132: 95-103.
12. Eerens K, Vlietinck R, Heidbuchel K, Van Olmen A, Derom C, Willems G, Carels C. *Hypodontia and tooth formation in groups of children with cleft, siblings without cleft, and non related controls*. Cleft Palate Craniofacial Journal 2001; 38, 4.

13. Satokata I, Maas R. *MSX1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development*. Nat Genet 1994; 6: 348-56.
14. Peters H, Neubuser A, Kratochwil K, Balling R. *Pax -9 deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities*. Genes Dev 1998; 12: 2735-47.
15. Clayton JM. *Congenital dental anomalies occurring in 3,557 children*. ASDC J Dent Child 1956; 23: 206-8.
16. Boruchov MJ, Green LJ. *Hypodontia in human twins and familias*. AM J Orthod 1971; 60: 165-74.
17. Townsend GC, Aldred MJ, Bartold PM. *Genetic aspects of dental disorders*. Aust Dent J 1998; 43 (4): 269-86.
18. Pemberton TJ, Gee J, Patel PI. *Gene discovery for dental anomalies: a primer for the dental professional*. J Am Dent Assoc 2006; 137 (6): 743-52.
19. Fraser FC. *The genetics of cleft lip and palate*. Am J Hum Genet 1970; 22: 336.
20. Fraser GR, Calnan JS. *Cleft lip and palate; seasonal incidence, birth weight, birth rank, sex, site, associated malformations and parenteral age*. Arch Dis Child 1961; 36: 420.
21. Kjaer I. *Prenatal traces of aberrant neurofacial growth*. Acta Odontol Scand 1998; 56 (6): 326-30.
22. Vastardis H, Karimbux N, Guthua SW, Seidman JG, Seidman CE. *A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis*. Nature Genet 1996; 13: 417-21.
23. Van den Boogaard MJ, Dorland M, Beemer Frits A and Ploos Van Amstel HK. *MSX1 mutation is associated with Orofacial clefting and tooth agenesis in humans*. Nature Genetics 2000; 24.
24. Fraziers-Bowers SA, Guo DC, Cavender A, Xue L, Evans B, King T et al. *Anovel mutation in human PAX9 causes molar oligodontia*. J Dent Res 2002; 81: 129-33.
25. Stockton DW, Das P, Goldenberg M, D'Souza RN, Patel PI. *Mutation of PAX 9 is associated with oligodontia*. Nat Genet 2000; 24: 18-9.
26. Jumlongras D, Bei M, Stimson JM et al. *A nonsense mutation in MSX1 causes Witkop Syndrome*. Am J Human Genet 2001; 69: 67-74.
27. Lidral AC, Reising BC. *The role of MSX1 in human tooth agenesis*. J Dent Res 2002; 81: 274-8.
28. Chen Y, Bei M, Woo I et al. *MSX1 controls inductive signaling in mammalian tooth morphogenesis*. Development 1996; 122: 303-44.
29. Hewitt J, Lorraine C, Ivens A, Williason R. *Structure and sequence of the human homeobox gene Hox7*. Genomics 1991; 11: 670-8.
30. Jowtt AK, Vainio S, Ferguson MW et al. *Ephitelial mesenchymal interactions are required for MSX1 and MSX2 gene expression in developing murine molar tooth*. Development 1993; 117: 461-70.
31. Carinci F, Pezzetti F, Scapoli L, Martinelli M, Carinci P, Tognon M. *Genetics of nonsyndromic cleft lip and palate: a review of international studies and data regarding the Italian population*. The Cleft Palate-Craniofacial Journal 2002; 37, 1: 33-40.
32. Young Greg MD. *Cleft lip and palate*. [Online] 28 January 1998.
33. Informe especial. III Estudio Nacional de Salud Bucal: ENSAB III. En *SIVIGILA*. Informe ejecutivo semanal # 8 de 2000. Oficina de epidemiologia del Ministerio de Salud de Colombia.
34. Sassani R, Bartlett SP, et al. *Association between alleles of the transforming growth factor alpha locus and the occurrence of cleft lip*. Am J Med Genet 1993; 45: 565-9.
35. Jensen BL, Kreiborg S, Dahl E, Fogh-Andersen P. *Cleft lip and palate in Denmark, 1976-1981: Epidemiology, variability and early somatic development*. J Cleft Palate 1988; 25 (3): 258-69.
36. Melnick, M, Bixlewr, P Fogh-Anderson. *Cleft lip +-cleft palate: an overview of the literature and an analysis of Danish cases born between 1941 and 1968*. Am J Med Genet 1980; 6: 83-97.
37. Kaartinen V, Voncker JW, Shuler C et al. *Abnormal lung development and cleft palate in mice lacking TGF-B3 indicates defects of ephitelial-mesenchymal interaction*. Nature Netet 1995; 11: 415-21.
38. Wyszynski DF, Maestri N et al. *Genetics of nonsyndromic oral clefts revisited*. J Cleft palate Craniofacial 1996; 33: 406-17.
39. Blanco R, Chakraborty R, Barton SA et al. *Evidence of a sex dependent association between the MSX1 locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the Chilean population*. H Biol 2001; 73 (1): 81-9.
40. Vieira AR, Orioli IM, Castilla EE, Cooper ME, Marazita ML, Murray JC. *MSX1 and TGFB3 contribute to clefting in South America*. J Dent Res 2003; 82 (4): 289-92.
41. Jugessur A, Lie RT, Wilcox AJ, Murray JC, Taylor JA, Saugstad OD, Vindenes HA, Abyholm F. *Variants of developmental genes (TGFA, TGFB3, and MSX1) and their associations with orofacial clefts: a case-parent triad analysis*. Genet Epidemiol 2003; 24 (3): 230-9.
42. Lidral AC, Murray JC, Buetow KH, Basart AM, Schearer H, Shiang R, Naval A, Layda E, Magee K, Magee W. *Studies of the candidate genes TGFB2, MSX1, TGFA, and TGFB3 in the etiology of cleft lip and palate in the Philippines*. Cleft Palate Craniofac J 1997; 34 (1): 1-6.
43. Marazita ML, Field LL, Cooper ME, Tobias R, Maher BS, Peachitlertkajorn S, Liu YE. *Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in China: assessment of candidate regions*. Cleft Palate Craniofac J 2002; 39 (2): 149-56.
44. Scapoli L, Martinelli M, Pezzetti F, Carinci F, Bodo M, Tognon M, Carinci P. *Linkage disequilibrium between GABRB3 gene and nonsyndromic familial cleft lip with or without cleft palate*. Hum Genet 2002 Jan; 110 (1): 15-20.
45. Beaty TH, Hetmanski JB, Zeiger JS, Fan YT, Liang KY et al. *Testing candidate genes for non-syndromic oral clefts using a case-parent trio design*. Genet Epidemiol 2002; 22 (1): 1-11.
46. Romitti PA, Lidral AC, Munger RG, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC. *Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts*. Teratology 1999; 59 (1): 39-50.
47. Mitchell LE, Murray JC, O'Brien S, Christensen K. *Evaluation of two putative susceptibility loci for oral clefts in the Danish population*. Am J Epidemiol 2001; 15, 153 (10):1007-1.
48. Lidral AC, Romitti PA, Basart AM, Doetschman T, Leysens NJ, Daack-Hirsch S, Semina EV, Johnson LR, Machida J, Burds A, Parnell TJ, Rubenstein JL, Murray JC. *Association of MSX1 and TGFB3 with nonsyndromic clefting in humans*. Am J Hum Genet 1998; 63 (2): 557-68.
49. Murray JC. *Face facts: genes, environment, and clefts*. Am J Hum Genet 1995; 57: 227-32.
50. Vieira AR, Castillo Taucher S, Aravena T, Astete C, Sanz P, Tastets ME, Monasterio L, Murray JC. *Mutational analysis of the muscle segment homeobox gene 1 (MSX1) in Chilean patients with cleft lip/palate*. Rev Med Chil 2004; 132 (7): 816-22.
51. Otero L, Gutiérrez S, Chaves M, Vargas C, Bermúdez LE. *MSX-1 Polymorphism syndromic Cleft Lip Palate in a Colombian Group*. In press.
52. Thyagarajan T, Totey S, Danton MJ, Kulkarni AB. *Genetically altered mouse models: the good, the bad, and the ugly*. Crit Rev Oral Biol Med 2003; 14 (3): 154-74.
53. Syska E, Schmidt R, Schubert J. *The time of palatal fusion in mice: a factor of strain susceptibility to teratogens*. J Craniomaxillofac Surg 2004; 32 (1): 2-4.
54. Kobayashi J, Kimijima Y, Yamada S, Amagasa T, Saito-Ohara F. *4p- syndrome and 9p tetrasomy mosaicism with cleft lip and palate*. J Craniomaxillofac Surg 2000; 28 (3): 165-70.
55. Pezzetti F, Scapoli L, Martinelli M, Carinci F, Brunelli G, Carls FP, Palomba F, Gombos F, Carinci P, Tognon M. *Linkage analysis of candidate endothelin pathway genes in nonsyndromic familial orofacial cleft*. Ann Hum Genet. 2000; 64 (4): 341-7.
56. Thomas T, Kurihara H, Yamagishi H, Kurihara Y, Yazaki Y, Olson EN, Srivastava D. *A signaling cascade involving endothelin-1, dHAND and msx1 regulates development of neural-crest-derived branchial arch mesenchyme*. Development 1998; 125 (16): 3005-14.
57. Olin WH. *Dental anomalies in cleft lip and cleft palate patients*. Angle Orthod 1964; 34: 119-23.
58. Ranta R. *A comparative study of tooth formation in the permanent dentition of Finnish children with cleft lip and palate*. Proc Finn Dent Soc 1972; 68: 58-66.

59. Ranta R. *A review of tooth formation in children with cleft lip/palate.* Am J Orthod Dentofac Orthop 1986; 90: 11-8.
60. Jiroutova O, Mullerova Z. The occurrence of hypodontia in patients with cleft lip and/or palate. Acta Chirurg Plast. 1994; 36:53-56.
61. Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM. *Congenitally missing second premolars in cleft lip and cleft palate children.* Am J Orthod Dentofacial Orthop 1999; 115: 396-400.
62. Lekkas C, Latief BS, ter Rahe SP, Kuijpers-Jagtman AM. *The adult unoperated cleft patient: absence of maxillary teeth outside the cleft area.* Cleft Palate Craniofacial J 2000; 37: 17-20.
63. Foster TD, Lavelle CLB. *The size of the dentition in complete cleft lip and palate.* Cleft Palate J 1971; 8: 177-84.
64. Fishman LS. *Factors related to tooth number, eruption time, and tooth position in cleft palate individuals.* ASDC J Dent Child 1970; 37: 303-6.
65. Ribeiro L, Costa B, Das Neves L, Ribeiro M. *Dental anomalies of the permanent lateral incisors and prevalence of hypodontia outside the cleft area in complete unilateral cleft lip and palate.* Cleft Palate-Craniofac. J 2003; 40, 2: 172-5.

### **CORRESPONDENCIA**

Sandra Janeth Gutiérrez Prieto  
Pontificia Universidad Javeriana,  
Facultad de Odontología,  
Centro de Investigaciones  
Odontológicas.  
Carrera 7ª # 40-62, edificio 26  
Teléfono: +57-1-3208320,  
extensión 2901  
Bogotá, D. C., Colombia  
Correo electrónico:  
s.gutierrez @javeriana.edu.co.

Liliana Margarita Otero Mendoza  
Pontificia Universidad Javeriana,  
Facultad de Odontología,  
Centro de Investigaciones  
Odontológicas.  
Carrera 7 # 40-62, edificio 26.  
Teléfono: +57-1-3208320,  
extensión 2901.  
Bogotá, D. C., Colombia  
Correo electrónico:  
[lotero@javeriana.edu.co](mailto:lotero@javeriana.edu.co)

Recibido para su publicación:  
abril de 2006

Aceptado para su publicación:  
junio de 2006