

POSIBLE INFLUENCIA DE ALGUNOS GENES EN EL LABIO Y/O PALADAR HENDIDO

Vargas F.¹, Zarante I.²

1. Estudiante 11° grado Gimnasio Campeste; 2. Director Instituto de Genética Humana, Fac. de Medicina, U. Javeriana

RESUMEN

El Labio hendido, es una hendidura en la parte superior del labio, muchas veces alcanzando el surco filtral y las fosas nasales. Existen tres tipos de hendiduras en el labio, las bilaterales, las mediales y las unilaterales. En las bilaterales hay dos hendiduras en el labio superior, una en cada lado. En las unilaterales sólo se encuentra una hendidura en cualquiera de los dos lados del labio. En las mediales sólo hay hendiduras en el arco de cupido y surco filtral. En el desarrollo de los embriones, hay una fase en la cual existen unas hendiduras en el estomodeo que después, por los procesos maxilares y nasales, desaparece por medio de fusión de tejidos, pero en el labio hendido éste proceso para en cualquiera de los dos lados, de lo que va a ser el labio convirtiéndose en hendidura unilateral, o el proceso puede parar en los dos lados convirtiéndose en hendidura bilateral. Lo curioso es que, tanto en el labio como en el paladar hendido, en ninguno de los dos faltan tejidos, al contrario todo está ahí pero en posiciones embrionarias, es como si el proceso hubiera detenido por alguna razón⁶.

El paladar hendido, al igual que el labio, es una hendidura en el paladar secundario, que puede presentarse tanto en el paladar blando como en el duro. Su hendidura puede ser desde el agujero incisivo o punto de unión entre el paladar primario y secundario a la úvula. Esta hendidura se origina en el paladar secundario cuando las crestas palatinas, al empezarse a cerrar, se detienen por alguna razón dejando la hendidura sin cerrar. El tamaño de esta depende del momento en que el proceso se detiene; entre más temprano se detenga el proceso más grande es la hendidura. También existen hendiduras en el agujero incisivo, que ocurren, a diferencia del anterior, cuando el paladar secundario se fusiona con el primario puede haber un error en el proceso resultando en la hendidura, pero solo en la parte frontal del paladar⁶.

Palabras clave: Labio hendido, paladar hendido, genes.

INTRODUCCIÓN

Se ha encontrado que estas hendiduras no sólo aparecen aisladas, algunas veces aparecen asociadas a otros tipos de anomalías. Un grupo de investigadores, liderado por Ignalls, encontraron que de 100 afectados, recién nacidos, con labio y paladar hendido, el 50% presentaban otras anomalías como la hernia umbilical y deformidades de la extremidades y oídos. De la misma forma, Fraser y Calnan estudiaron el mismo problema, pero lo hicieron en pacientes adultos, en vez de recién nacidos. En sus resultados se demostró una menor población de afectados con otras anomalías porque la mayoría de los que presentaban grandes problemas estaban muertos. Se encontró que el 7% de los estudiados presentaban asociaciones. En otro estudio, Green y sus colaboradores, en 4.441 niños con hendiduras encontraron que el 15% tenían otras malformaciones. De estos 15%,

el 24% solo presentaban paladar hendido y el 7% solo labio hendido. También se observaron más malformaciones en niños con labio hendido bilateral con o sin paladar hendido que en los unilaterales y mediales. El pie zambo fue la malformación más asociada a labio hendido aislado o solo paladar hendido. En cambio, la polidactilia es más frecuente en labio y paladar hendido. Además muchos de estos niños tenían trisomía 13⁵.

HERENCIA Y AMBIENTE

El labio hendido tiene una frecuencia aproximada de uno cada 1.000 nacimientos, se observa más en varones que en mujeres, su frecuencia es algo mayor según aumenta la edad de la madre y varía en distintos grupos de población. Además en estudios epidemiológicos hechos por Stoll (1991) y Van der Akker (1987) se demostró que labio y paladar hendido comprometidos en

el mismo paciente es de 1,5 a 3 veces más común que solo tener o labio o paladar hendido aislado. También se demostró que las mujeres reportan más casos de paladar hendido aislado y más frecuencia de tener labio hendido en la parte derecha. Por el contrario en los hombres es más común el labio hendido localizado en la parte izquierda y el conjunto de labio y paladar también es más común en hombres (Meskin 1968 y Henrikson 1971)⁴.

También se demostró que la administración de drogas anticonvulsivantes durante el embarazo aumenta el riesgo de paladar hendido. En un estudio de 427 embarazos en 186 mujeres que sufrían epilepsia, la frecuencia de malformaciones cardíacas, hendiduras faciales y microcefalia fue el doble de la esperada (Speidel y Meadow 1972)³.

Se ha demostrado que cuando se administra fenobarbital y difenilhidantoína a mujeres epilépticas durante el embarazo, aumenta la frecuencia de labio leporino y paladar hendido en dos o tres veces en comparación con una población normal (Speidel y Meadow 1972)⁶.

Todos estos datos pueden llegar a demostrar que hay algún gen o cromosoma influyendo en el desarrollo de las hendiduras, puede estar relacionado el algún cromosoma sexual dado a las diferencias en frecuencias en hombres y mujeres o puede ser un simple factor recesivo o casual. Además en algunas situaciones se ha sugerido la mezcla entra factores genéticos y ambientales².

COMPLICACIONES EN LOS AFECTADOS

Estas anomalías desafortunadamente afectan otras funciones, indirectamente, ya que la boca es una parte central para la actividad humana. A continuación se dará una explicación de los efectos colaterales que padecen los afectados. Los más importantes son:

1. Dificultad al ingerir alimentos.
2. Problemas auditivos.
3. Desarrollo anormal de los dientes.
4. Problemas con el habla.

GENES INVOLUCRADOS

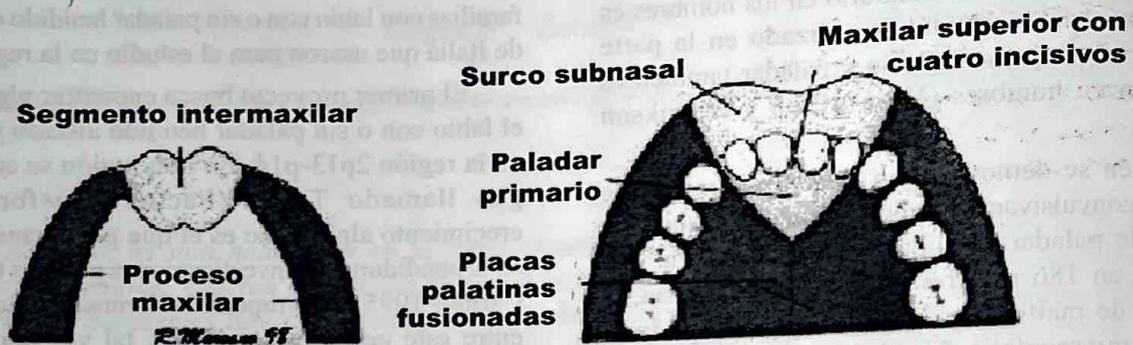
En 1998, para poder encontrar algunos genes involucrados en las hendiduras de labio con o sin paladar hendido, los médicos italianos Scapoli, Pezzetti y colaboradores¹ hicieron una serie de investigaciones basadas en otras investigaciones hechas

por ellos mismos sobre la influencia de algún gen en la región 6p23 (1997). En este estudio se demostró un claro vínculo entre hendiduras faciales y ésta región. Para estos estudios se tomó exactamente las mismas 38 familias con labio con o sin paladar hendido del noroeste de Italia que usaron para el estudio en la región 6p23.

El primer proyecto busca encontrar vínculos entre el labio con o sin paladar hendido aislado y algún gen en la región 2p13-p14. En esta región se encuentra un gen llamado TGFA (Factor transformador de crecimiento alpha) que es el que posiblemente influye en la hendidura. En investigaciones pasadas (Stein 1995, Carinci 1995) fue imposible demostrar algún vínculo entre este gen y la hendidura, tal vez porque fueron utilizadas pocas familias. Para demostrar si hay algún tipo de conexión se intentó encontrar enlaces entre la región 6p23 y la 2p13-p14. Se hicieron dos tipos de pruebas en las 38 familias; la primera es ver si el gen TGFA afecta algún gen en la región 6p23. La segunda es ver si el gen TGFA puede actuar sólo en la hendidura, es decir si la no presencia de un gen dañado en la región 6p23 afecta el gen TGFA y su posible papel en la hendidura. El resultado fue que en la primera prueba el marcador lod fue positivo significativo, demostrando vínculo entre estas dos regiones. En cambio, en la segunda prueba no se vio ningún tipo de reacción demostrando que este gen (TGFA) no funciona solo.

El segundo proyecto busca encontrar si el gen BCL3 que está en la región 19q13.2 tiene alguna influencia en las malformaciones de labio con o sin paladar hendido. En un proyecto anterior hecho por Stein en 1995 le fue imposible mostrar algún vínculo entre el gen y la hendidura, pero Amos (1996) y Wyszynski (1997) si pudieron encontrar los vínculos, dejando varias dudas sobre el funcionamiento del gen. Por estas tres investigaciones, Scapoli y colaboradores,¹ decidieron hacer la misma investigación con mayor número de familias, (38). Al igual que la primera investigación, también se usaron dos pruebas en las familias, el gen vinculado con la región 6p23 y el gen sin vínculo a la misma región. El resultado no aclaró ninguna duda puesto que fue el mismo en las dos pruebas, dió positivo en el marcador lod, aunque un positivo no muy significativo. Lo que si se puede asegurar es que el gen BCL3 o alguno gen, cercano está vinculado con esta malformación, ya sea una relación directa o solo un modificador de otro gen más importante. Esta afirmación se sustenta en el marcador lod que dió un valor positivo.²

Esquema del segmento intermaxilar y de los procesos maxilares



Segmento intermaxilar que da origen al paladar primario.

Corte frontal (A) y vista ventral (B) de un embrión de seis semanas y media



Se observa el paladar secundario antes de ser fusionadas las dos crestas.



Las tres clases de hendiduras en el labio.

La última prueba hecha por Scapoli y colaboradores¹ fue la de intentar encontrar si la bacteria Taq I (*Termophilus aquaticus*).

Tiene alguna influencia en la malformación. Esta bacteria corta una secuencia del ADN de un individuo "huésped". Lo que se quiere ver es si la secuencia de ADN dañada por esta bacteria se encuentra en el gen TGFA. Los resultados no fueron claros ya que no se encontró ninguna relación convincente entre el TGFA y la hendidura; no hubo suficientes vínculos. Además en el marcador lod los resultados tampoco fueron buenos, fue negativo.

En el caso de labio con o sin paladar hendido es muy difícil encontrar algún gen que sea el máximo responsable ya que esta es una malformación multifactorial que implica defectos genéticos y ambientales. Las investigaciones vistas en este escrito demuestran dos intentos fallidos de encontrar posibles causas de las hendiduras y otro gen que no influye notoriamente. Además en otras investigaciones como las de Stain también se ven intentos fallidos de encontrar genes mientras que otros investigadores haciendo el mismo experimento obtiene resultados totalmente

diferentes demostrando el grado de dificultad sobre la solución al problema de las hendiduras.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Javier Hernández por la revisión del manuscrito final.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scapoli L, Pezzetti F, Carinci F, Martinelli M, Carinci P, Tognon M. 1998. Lack of linkage disequilibrium between transforming growth factor alpha Taq I polymorphism and cleft lip with or without cleft palate in families from Northeastern Italy. *Am. J. Med. Genet.* Jan 13;75(2):203-6.
2. Pezzetti F, Scapoli L, Martinelli M, Carinci F, Bodo M, Carinci P, Tognon M. A locus in 2p13-p14 (OFC2), in addition to that mapped in 6p23, is involved in nonsyndromic familial orofacial cleft malformation. *Genomics* 1998 Jun 15;50(3):299-305.
3. Martinelli M, Scapoli L, Pezzetti F, Carinci F, Carinci P, Baciliere U, Padula E, Tognon M. Suggestive linkage between markers on chromosome 19q13.2 and nonsyndromic orofacial cleft malformation. *Genomics* 1998 Jul 15;51(2):177-81.
4. Lagman, J. *Embriología medica*. 1986.
5. Karlin T, Moller, Clark D, Starr, Sylvia A, Johnson. *A parent's guide to cleft lip and palate*. 1990.
6. Robert Gorlin. *Thoma's oral pathology*.