

# **CORRELACIONES EXPLORATORIAS DE LAS DE ANOMALÍAS DENTALES ASOCIADAS A LAS MUTACIONES DE LOS GENES AXIN2 Y MSX1 EN INDIVIDUOS CON FISURA LABIO PALATINA NO SINDRÓMICA**

Cristhian Ariel Cisneros Hidalgo<sup>1</sup>, Maritza Gómez González<sup>1</sup>, Mayra del Pilar Vaca Romero<sup>1</sup>, María Del Pilar Bernal Pardo<sup>2</sup>, Ángela Suarez Castillo<sup>4</sup>, Liliana Margarita Otero Mendoza<sup>3</sup>.

**1** Residentes posgrado de Odontopediatría, Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana sede Bogotá.

**2** Odontóloga, Estomatóloga pediatra, Especialista en epidemiología, Profesora Pontificia Universidad Javeriana

**3** Odontóloga, Ortodoncista. Magister en microbiología. Doctorado en ciencias biológicas. Profesora Pontificia Universidad Javeriana

## **Resumen**

**Antecedentes:** Existe poco conocimiento sobre la relación que existe entre la mutación de los genes MSX1 y AXIN2 con la presencia de Fisura labio palatina no sindrómica (FLPNS) y la asociación con las anomalías dentales. **Objetivo:** Identificar la presencia de mutaciones de AXIN2 y MSX1 asociadas a anomalías dentales en pacientes con FLPNS. **Método:** Estudio observacional analítico exploratorio. La población de referencia estuvo conformada por 18 familias (Tríos: madre, padre y probando) de la ciudad de Bogotá. El rango de edad de los probandos fue de 6 a 17 años, con diagnóstico de FLPNS y anomalías dentales. Se realizó la evaluación clínica y se analizaron las radiografías panorámicas para identificar las anomalías dentales. Las mutaciones de los genes AXIN2 y MSX1 fueron identificadas a partir de muestras de saliva y genotipificación. Se aplicó el coeficiente phi y la prueba chi cuadrado para el análisis estadístico. **Resultados:** AXIN2 demostró ser el gen que presenta mayor asociación con la FLPNS y anomalías dentales. Se demostró la segregación del gen AXIN2 de madres a sus hijos con FLPNS ( $p=0.004^{**}$ ). El gen MSX1 demostró relación con la presencia de anomalías dentales (agenesia y microdoncia). Las anomalías

dentales más frecuentes en individuos con FLPNS fueron agenesia y microdoncia.

**Conclusiones:** Los individuos con FLPNS presentan la mutación del gen AXIN2 transmitida del padre o la madre, siendo más frecuente por parte de la madre para el riesgo de FLPNS y anomalías dentales.

**Palabras clave:** Fisura labiopalatina no sindrómica, anomalías dentales, MSX1, AXIN2.

## **Abstract**

**Background:** Non-syndromic cleft lip and palate (NSCLP) is considered a congenital structural anomaly of complex etiology. The history of inheritance type and genes related to dental anomalies and NSCLP, interfere with normal craniofacial development.

**Aim:** To identify the presence of AXIN2 and MSX1 mutations associated with dental anomalies in patients with NSCLP. **Method:** Exploratory analytical observational study.

The population of reference was conformed by 18 families (Trios: mother, father and probands) of Bogotá (Colombia). The age range of the probands was 6 to 17 years, with diagnosis of FLPNS and dental anomalies. The clinical evaluation was performed and panoramic radiographs were analyzed to identify dental anomalies. Mutations of the AXIN2 and MSX1 genes were identified from saliva and genotyping samples. The phi coefficient and the chi-square test were applied for the statistical analysis. **Results:** AXIN2 proved to be the gene with the greatest association with NSCLP. The most frequent dental anomalies in individuals with NSCLP were agenesia and microdontia. The MSX1 gene demonstrated association with the presence of dental anomalies (agenesia and microdontia). Segregation of the AXIN2 gene from mothers to their offspring with NSCLP ( $p = 0.004^{**}$ ) was demonstrated. No association was found between the mutation of the AXIN2 gene and the presence of dental anomalies in children with NSCLP. **Conclusions:** The presence of the mutation in the AXIN2 gene was frequent in individuals with NSCLP and in individuals with agenesia and microdontia.

**Keywords:** Non-syndromic cleft lip and palate, dental anomalies, AXIN2, MSX1.

## Introducción

La fisura labio palatina no sindrómica (FLPNS) se considera una anomalía estructural congénita, de etiología compleja que afecta el labio y/o paladar. La formación e inicio de las fisuras labio palatinas, parten desde el periodo embrionario, momento en el cual los procesos faciales están en desarrollo, para formar la cara y el paladar. La ausencia de la fusión de las prominencias faciales anteriores, conduce a labio fisurado, mientras que la ausencia de la fusión de los procesos palatinos conduce a paladar fisurado.(1) La fisura labio palatina puede ocurrir como malformación no sindrómica, representando aproximadamente el 70% de casos. La FLP sindrómica corresponde al 30% de los casos.(2) La FLPNS se presenta aproximadamente en 1:1000 nacidos vivos en el mundo, siendo más común en los asiáticos y nativos americanos, mientras que en la población africana la frecuencia es menor.(3) Estudios realizados en los últimos años en Colombia, demuestran que las malformaciones congénitas representan un problema de salud pública. La prevalencia del FLPNS en Colombia es de 0,07 % (1:700 nacidos vivos), mientras que el reporte de éstos eventos se da en menor proporción si se hace referencia a FL o FP de manera independiente. ; estas cifras dependen de la zona geográfica y el estrato socioeconómico de la población.(4,5) El diagnóstico de labio fisurado es encontrado más comúnmente en hombres, mientras que el paladar fisurado se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres. Los hombres con FLPNS tienden a presentar fisuras más severas que las mujeres.(6) La mayor parte de los casos de FLPNS son unilaterales (80-85%), con un 33% de predominio en el lado izquierdo.(2)

La FLPNS es etiológicamente heterogénea, lo cual tiene implicaciones importantes para la comprensión de la biología del desarrollo facial, ya que estas determinan cómo los riesgos ambientales, interactúan con factores genéticos y étnicos y cómo las variables etiológicas pueden ser intervenidas para mejorar la atención clínica.(7) Como parte de los factores ambientales que pueden afectar seriamente el desarrollo del feto se encuentran: edad de la madre, uso de medicamentos, como agentes antiepilépticos o corticosteroides, hábitos relacionados con el tabaquismo y el consumo de alcohol durante el embarazo. Las enfermedades maternas pueden elevar el riesgo de presentar FLPNS y los problemas nutricionales/metabólicos pueden encontrarse relacionados.(6)

Las investigaciones que han sido realizadas para entender el comportamiento de la herencia de la FLPNS se iniciaron formalmente en 1942, por Paul Fogh Andersen, quien propuso un modo de herencia autosómico dominante con baja penetrancia. Aunque el modo de herencia aún no está claramente determinado, en la actualidad, el modelo más aceptado es el de oligogenes mayores que interactuarían entre sí. (8)

La FLPNS se genera como consecuencia de alteraciones que afectan el proceso normal de la embriogénesis, el cual abarca aproximadamente 250 genes que codificaran múltiples factores de crecimiento, transcripción, moléculas de señalización y proteínas que están a cargo de coordinar las actividades celulares, así mismo, determinan la forma, la posición y el número de dientes, además de alteraciones como la FLPNS.(9) Entre los genes candidatos para el desarrollo de la FLPNS se encuentran: TGFA, BCL3, DLX2, AXIN2, MSX1 y TGFB3.(6) Los factores genéticos incluyen variantes de mutaciones en los genes heredados de la madre o el padre que pueden ser directamente responsables de la causa de la FLPNS, o confieren a una susceptibilidad o mayor riesgo. La causa de la FLPNS parece seguir un complejo modo multifactorial de la herencia.(6, 10) Gutiérrez y Otero en 2006, han sugerido que existe una etiología genética común para la fisura labio palatina y las anomalías dentales.(11)

En FLPNS es frecuente encontrar anomalías dentales, las cuales, son malformaciones congénitas de los tejidos del diente que se generan por deficiencia o exceso en el desarrollo de los tejidos que tienen origen durante la odontogénesis. Estas anomalías, pueden estar presentes en la zona de la hendidura o adyacente a esta.(12) Existen diferentes tipos de anomalías, respecto a número, tamaño, forma, estructura y color de los dientes.(13) Se puede comprometer la dentición temporal, la permanente o las dos, de acuerdo a la etapa en la que ocurran dichas alteraciones.(14)

La agenesia, es la anomalía dental más común y es el término empleado para describir el fenómeno de ausencia congénita de dientes. Con mayor frecuencia, los dientes que presentan agenesia en el hombre, son en su orden: los terceros molares, el lateral superior y los segundos premolares inferiores.(15) La hipodoncia se caracteriza por la falta de formación de uno o hasta 5 dientes de la dentición primaria y/o permanente, se presenta por alteración o interrupción en las fases iniciales de la formación del germen dentario.(1) Las hipodoncias se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con fisura labio palatina bilateral, presentando en su mayoría ausencia de uno o más dientes. (16) Aún no se ha establecido con claridad el patrón de herencia de la agenesia dental familiar; sin embargo, las investigaciones realizadas al respecto sugieren un patrón de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al cromosoma X.(15, 17)

De acuerdo al componente genético AXIN2, MSX1 y PAX9 se encuentran relacionados con la agenesia y el desarrollo de los dientes en general. Las mutaciones de estos genes están relacionadas con hipodoncia y oligodoncia no sindrómica (18) y pueden causar diferentes anomalías dentales en los humanos (19). El gen MSX1 causante de la FLPNS hace parte del grupo de genes homeóticos, y funciona como un supresor transcripcional, durante todo el proceso de embriogénesis por medio de múltiples

interacciones con estructuras del complejo de transcripción y promueve el crecimiento e inhibe la diferenciación. Una interrupción de crecimiento por mutaciones en este gen podría causar la FLP.(20) El gen AXIN2 es un regulador negativo de la vía WNT debido a su papel en la degradación de la Beta-catenina regulando el desarrollo embrionario y la organogénesis. Las mutaciones de AXIN2 se han asociado con anomalías dentales y labio y paladar fisurado.(18,20,21). Los estudios e investigaciones indican que los antecedentes de tipo de herencia y los genes relacionados con las anomalías dentales y FLPNS, interfieren con el desarrollo craneofacial normal.(22,23) Los factores genéticos en las fisuras orofaciales se han establecido, a través de los análisis de segregación, asociación y ligamiento, así como también en los estudios de gemelos. Este conocimiento permite un examen genético y asesoría a los futuros padres, para generar una adecuada prevención, tratamiento y pronóstico de los individuos con estas condiciones.(12, 24)

Una clara comprensión del vínculo genético entre fisuras orales y anomalías dentales pueden representar una guía para determinar en individuos afectados, si éstas son causadas por mecanismos genéticos o si estas anomalías se desarrollan por la falta de tejido en la zona de la fisura o como consecuencia de las reparaciones quirúrgicas.(12) Por esta razón, aunque la literatura es limitada y existe poco conocimiento sobre el tema, se plantea la pertinencia de realizar estudios que permitan determinar la asociación entre las anomalías dentales con FLPNS y su relación con la mutación de los genes MSX1 y AXIN2.

El objetivo del presente estudio fue identificar la presencia de mutaciones de AXIN2 y MSX1 asociadas a anomalías dentales en pacientes con FLPNS.

## **Método**

Se realizó un estudio observacional analítico exploratorio, para identificar la presencia de mutaciones del gen AXIN2 en padres y probandos y del gen MSX1 en probandos, asociadas a anomalías dentales en pacientes con FLPNS. La población de referencia, estuvo conformada por familias (Tríos: madre, padre y probando) de la ciudad de Bogotá. Los probandos se encontraban en un rango de edad de 6 a 17 años. El tamaño de la muestra fue de 11 niños, 7 niñas, 18 madres biológicas y 18 padres biológicos. Los criterios de inclusión para los probandos fueron: diagnóstico confirmado de FLPNS y anomalías dentales. Los criterios de exclusión, correspondieron a pacientes con antecedentes sistémicos, otros síndromes craneofaciales, historia de exodoncias de dientes permanentes diferentes a terceros molares. Para la selección de la muestra se empleó una técnica no probabilística intencional.

Los pacientes incluidos en la investigación, pertenecían a la consulta privada de uno de los investigadores principales del estudio y a pacientes vinculados al programa de FLP de la Universidad Nacional y de la Pontificia Universidad Javeriana con sedes en Bogotá. Se realizó análisis de las radiografías panorámicas, sobre un negatoscopio de luz fluorescente con una cámara **Canon® EOS Rebel T3, ISO 100** y un **Macro Ring Lite MR-14EX**. Una vez tomadas las fotografías, se trasladaron al computador y se observaron cómo imagen JPG. Se analizaron las radiografías describiendo las anomalías dentales encontradas en los probandos.

El ADN fue extraído a partir de las muestras de saliva de los probandos y de sus dos padres biológicos y fueron recolectadas en kits de Oragene®. Se obtuvieron los productos de PCR y se enviaron al laboratorio MCLAB® en San Francisco (Estados Unidos), para la identificación del SNPrs2240308 en el gen AXIN2 dentro de la región cromosómica 17q23-q24, y los SNPS rs6446693 y rs6546694 en el gen MSX1 dentro de la región cromosómica 4p16.2.

El análisis de la información genética relacionada con AXIN2 y MSX1 en las familias y su relación con las anomalías dentales presentes, fue realizado mediante el uso del paquete IBM SPSS versión 24. En primer lugar, se realizaron los análisis descriptivos para cada una de las variables del estudio, por medio de distribución de frecuencias. Para la variable edad se calculó la media y desviación estándar.

Para dar respuesta a los objetivos de investigación se aplicó el coeficiente phi, cuando se buscó asociar variables con dos categorías y el coeficiente de contingencia para relacionar variables cualitativas en el caso en que al menos una presenta más de dos categorías. La prueba de significancia de la relación se realizó mediante la prueba estadística chi cuadrado.

## **Resultados**

Los probandos se encontraban en un rango de edad de 6 a 17 años, con diagnóstico de FLPNS y anomalías dentales. El promedio de edad de los probandos fue de 10.7 años, con una desviación de 3.28 años.

En relación a las anomalías dentales, los 18 probandos presentaban algún tipo de anomalía dental, siendo las más frecuentes microdoncia de incisivos laterales y agenesia de los incisivos laterales y premolares. De esta forma, el 33.3% de los probandos presentaron microdoncia, el 38.8% de los probandos presentaban agenesia, el 22.2% de los probandos presentaban las dos condiciones; es decir el 94.3% de los

probandos presentaron alguna forma de agenesia y el 5.55% de los probandos no presentaba ninguna de las 2 anomalías dentales. (Ver tabla 1).

<b>Tabla 1. Porcentajes de probandos con formas de agenesia.</b>	
<b>Anomalia dental</b>	<b>Probandos</b>
Hipodoncia	<b>7 (38.8%)</b>
Microdoncia	<b>6 (33.3%)</b>
Hipodoncia / Microdoncia	<b>4 (22.2%)</b>
Total de probandos con forma de agenesia	<b>94.3%</b>

De los 18 probandos, el 50% presentaban la mutación del gen AXIN2, el 66.6% de los probandos presentaban la mutación del gen MSX1, el 27.7% de los probandos presentaban ambas mutaciones en los dos genes AXIN2 y MSX1 y solo el 11.1% de los probandos no presentaron las mutaciones.

Se encontró que el 45.4% de los individuos con FLPNS que presentaban agenesia dental, presentaban la mutación del gen AXIN2 y el 40% de los individuos con FLPNS y microdoncia presentaban mutación del gen AXIN2.

El 66.6% de los individuos con FLPNS que presentaban agenesia dental presentaban la mutación del gen MSX1 y el 50% de los individuos con FLPNS y microdoncia presentaban la mutación del gen MSX1.

El 50% de los individuos presentaban la mutación del gen AXIN2, de los cuales el 55.5%, con sus respectivas madres presentaban la mutación de este gen, el 33.3% de los probandos presentaban la mutación del gen AXIN2 de forma simultánea con sus dos padres biológicos y solo el 11.1% de los individuos presentaron la mutación del gen AXIN2 cuando su padre también la presentaba.

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la mutación del gen AXIN2 transmitida de la madre a su hijo ( $p=0.004^{**}$ ) y entre la presencia de mutaciones en ambos genes AXIN2 y MSX1 transmitida de la madre a sus hijos ( $p=0.026^*$ ), (Ver tabla 2).

**Tabla 2. Resultados asociación de AXIN2 y MSX1 con anomalías dentales en familias y en probandos**

PROBANDO CON LA MUTACION	MUTACIÓN EN LA MADRE DEL GEN AXIN2		MUTACIÓN EN EL PADRE DEL GEN AXIN2		FENOTIPO AGENESIA DE LOS PROBANDO		FENOTIPO MICRODONCIA DE LOS PROBANDO	
	Asociación	Significancia	Asociación	Significancia	Asociación	Significancia	Asociación	Significancia
<b>AXIN2</b>	,671**	,004	,114	,629	-,014	,629	-,224	,343
<b>MSX1</b>	-,395	,094	,081	,732	,161	,494	-,158	,502
<b>AXIN2 / MSX1</b>	,583	,026	,269	,255	-,014	,952	-,194	,410

\*Significancia y asociación

Aunque en la población analizada en el presente estudio, la mayoría de individuos con FLPNS y agenesia presentaron mutaciones en AXIN2 y MSX1, la asociación de estos genes en los individuos con FLPNS no fue estadísticamente significativa. (Ver tabla 3).

**Tabla 3. Resultados asociación de AXIN2 y MSX1 con el tipo de anomalías dentales presentes en los probandos**

MUTACION	Agenesia		Supernumerario		Rotación		Microdoncia		Transposición	
	Asociación	Significancia	Asociación	Significancia	Asociación	Significancia	Asociación	Significancia	Asociación	Significancia
<b>AXIN2</b>	-0,114	0,629	-0,354	0,134	-0,224	0,343	-0,224	0,343	0,124	0,599
<b>MSX1</b>	0,161	0,494	-0,125	0,596	0,158	0,502	-0,158	0,502	-0,351	0,137
<b>AXIN2 / MSX1</b>	-0,014	0,952	-0,219	0,352	-0,055	0,814	-0,194	0,410	-0,385	0,103

## Discusión



En el presente estudio se encontró que las anomalías dentales más frecuentes en individuos con FLPNS fueron microdoncia de incisivos laterales y agenesia de los incisivos laterales y premolares. El 94.3% de los individuos presentó alguna forma de agenesia. Se encontró que el 55.5% de los individuos analizados presentaron la mutación del gen MSX1 y el 50%, la mutación del gen AXIN2.

El gen MSX1 en individuos con FLPNS se encontró relacionado con agenesia dental y microdoncia. Sin embargo, la asociación de los genes MSX1 y AXIN2 en los individuos con FLPNS y anomalías dentales no fue estadísticamente significativa.

El 50% de los individuos con sus respectivas madres presentaron la mutación del gen AXIN2 de forma simultánea, encontrándose asociación estadísticamente significativa ( $p=0.004^{**}$ ) con un grado de asociación entre las variables de 0.671 entre la mutación del gen AXIN2 transmitida de la madre a su hijo y entre la presencia de mutaciones en ambos genes AXIN2 y MSX1 transmitida de la madre a sus hijos con un grado de asociación de (0.583), la cual resultó significativa ( $p=0.026^{*}$ ). Resultados similares a los expuestos por Seto y cols (2014) (6) y Cehyan y cols (2014). (10), donde se evidenció que los factores genéticos incluyen variantes de mutaciones en los genes heredados de la madre o el padre, que pueden ser directamente responsables de la causa de la FLPNS, o confieren una susceptibilidad o mayor riesgo.

En la presente investigación se encontró que las anomalías dentales más frecuentes, en individuos con FLPNS, fueron agenesia de incisivos laterales y premolares inferiores y microdoncia de incisivos laterales. Similar a lo encontrado en el estudio de Matern y cols en el 2012(25) el cual informó una alta prevalencia de hipodoncia en sujetos con FLP. Kim y Beak en el 2006(26), informaron que los pacientes con FLP tenían más incisivos laterales y premolares superiores ausentes. En relación a la microdoncia, los autores Aljamal y cols en el 2010 (27) reportaron resultados similares al presente estudio con una mayor prevalencia de microdoncia para el incisivo lateral superior permanente en sujetos con FLP.

En la población analizada en el presente estudio, aunque se encontró una mayor frecuencia de la mutación del gen AXIN2 para anomalías dentales (microdoncia, agenesia), no se encontró asociación entre la mutación de los genes AXIN2 y MSX1 con la presencia de anomalías dentales (rotación, transposición y supernumerarios) en los probandos con FLPNS. Estos resultados contrastan a los reportados en el estudio de Wong y cols en 2014(28), donde la presencia de las mutaciones en el gen AXIN2, en relación a la agenesia dental es poco frecuente en pacientes sin FLPNS, comparado con investigaciones que reportan otros genes causantes de anomalías dentales. Contrario con los resultados expuestos en el estudio de Seto en el 2014(6) y con resultados similares a los de este estudio donde las mutaciones en AXIN2 se han asociado con agenesia dental.

Aunque en el presente estudio se evidenció relación entre la mutación del gen MSX1 con anomalías dentales, este resultado no tuvo significancia estadística, sin embargo, el gen MSX1 podría estar interactuando con otros genes que han sido reportados para la manifestación fenotípica de anomalías dentales y FLPNS. Existen otros genes, reportados en la literatura, los cuales se han encontrado asociados a anomalías dentales y FLP. En el estudio realizado por Chu y cols en el 2016(30) los resultados apoyan un papel del gen IRF6 relacionado con alteraciones en número y morfología dental en individuos con FLP. Kantaputra y cols en el 2011(31) ampliaron el espectro fenotípico de las mutaciones relacionadas con TBX22 para incluir anomalías dentales y FL. Similar a lo reportado en el estudio de Mu y cols en 2013 (18) en donde se sugiere una fuerte evidencia del papel del gen MSX1 en la etiología de FLPNS y las anomalías dentales. Mutaciones del gen MSX1 se han descrito en pacientes con o sin agenesia dental y FLPNS y con agenesia dental sin FLPNS(18). Wang y cols en el 2009(29) demostraron que el gen PAX9 interactúa físicamente con MSX1 y las mutaciones están asociadas con agenesia dental.

La asociación entre la mutación de los genes AXIN2 y MSX1 y la presencia de anomalías dentales y FLPNS de manera simultánea, no fue identificada en la literatura consultada(32); sin embargo, se ha encontrado asociación entre la mutación de estos genes independientemente, relacionado con anomalías dentales y FLPNS. En el estudio de Modesto y cols en el 2006(33) se reportó una fuerte asociación entre individuos con FLPNS, mutación del gen MSX1 y agenesia dental. También se ha reportado la interacción del gen MSX1 con otros genes como lo expresa el estudio de Yu y Cols en el 2013(34) donde informaron que los trastornos genéticos de los genes MSX1 y PAX9 se asocian con la agenesia de los dientes dentro y fuera del área de la hendidura. Wong y cols en el 2014(28) reportaron la asociación entre anomalías dentales y la mutación del gen AXIN2.

En la presente investigación, de manera similar a lo reportado en la literatura no se encontró asociación entre AXIN2, MSX1, FLPNS y anomalías dentales. Ruf y col en el 2013(35) demostraron que los genes PAX9, EDA, MSX1, AXIN2, EDARADD, NEMO y KRT17 afectan la formación de dientes. Sin embargo, las mutaciones de estos genes no están relacionadas con la presencia de FLPNS y existe una diferencia en la distribución y prevalencia de hipodoncia entre los individuos con y sin FLPNS; por lo tanto, se podría considerar que los efectos condicionales de la FLP son factores causales de hipodoncia y otras anomalías en individuos FLPNS. Por otra parte, existe la hipótesis que por efectos de la cirugía para la FLP aumentaría el riesgo de perder los gérmenes dentales de los dientes permanentes ya que estos pueden verse afectados por maniobras del procedimiento.(32)

Se sugiere, para futuras investigaciones, realizar el análisis de la mutación de otros genes asociados con el fenotipo de FLPNS y la presencia de anomalías dentales. Así mismo, aumentar el tamaño de la muestra para generar resultados más representativos de la población en general y buscar la asociación de estas dos anomalías con otros genes.

## **Conclusiones**

1. El 66.6% de los individuos con agenesia y 50% de individuos con microdoncia y FLPNS presentaron la mutación en el gen MSX1.
2. El 45.4% de los individuos con agenesia y 40% de individuos con microdoncia y FLPNS presentaron la mutación en el gen AXIN2.
3. La mutación del gen AXIN2 fue transmitido de la madre a los hijos con FLPNS y anomalías dentales.

## **Agradecimientos**

Este trabajo fue financiado por la Pontificia Universidad Javeriana.

## **Bibliografía**

1. Pegelow M, Alqadi N, Karsten ALA. The prevalence of various dental characteristics in the primary and mixed dentition in patients born with non-syndromic unilateral cleft lip with or without cleft palate. *European journal of orthodontics*. 2012;34(5):561-70.
2. Prabhu S, Krishnapillai R, Jose M, Prabhu V. Etiopathogenesis of orofacial clefting revisited. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*. 2012;16(2):228.
3. Lozano BRO, de Anda JDO, de la Paz KEP, Chacón H. Casuística de 10 años de labio y paladar hendido en el Hospital Uni en el Hospital Universitario de la U sitario de la U sitario de la UANL. *Medicina Universitaria*. 2003;5(18):19.
4. Fernández N, Zarante I. Prevalencia y escala pronóstico para malformaciones congénitas en Colombia: La responsabilidad de pediatras y neonatólogos. *Registro de*. 2007;54:28-32.
5. GAVIRIA A. IV ESTUDIO NACIONAL DE SALUD BUCAL ENSAB IV. MIN SALUD. In: MUÑOZ N, editor. *COLOMBIA: 2014; 2013-2014*. p. 1-265.
6. Seto-Salvia N, Stanier P. Genetics of cleft lip and/or cleft palate: association with other common anomalies. *Eur J Med Genet*. 2014;57(8):381-93.

7. Nollet PJ, Kuijpers-Jagtman AM, Chatzigianni A, Semb G, Shaw WC, Bronkhorst EM, et al. Nasolabial appearance in unilateral cleft lip, alveolus and palate: a comparison with Eurocleft. *J Craniomaxillofac Surg*. 2007;35(6-7):278-86.
8. Paredes M, Carreño H, Solá JA, Segú J, Palomino H, Blanco R. Asociación entre el fenotipo fisura labiopalatina no sindrómica y marcadores de microsatélite ubicados en 4q. *Revista médica de Chile*. 1999;127(12):1431-8.
9. Baltaxe E, Zarante I. Prevalencia de malformaciones cardíacas congénitas en 44,985 nacimientos en Colombia. *Archivos de cardiología de México*. 2006;76:263-8.
10. Ceyhan D, Kirzioglu Z, Calapoglu NS. Mutations in the MSX1 gene in Turkish children with non-syndromic tooth agenesis and other dental anomalies. *Indian journal of dentistry*. 2014;5(4):172-82.
11. Prieto S, Mendoza L. 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 common gene? *Universitas Odontológica*. 2006;25(57):34-40.
12. Howe B, Cooper M, Vieira A, Weinberg S, Resick J, Nidey N, et al. Spectrum of Dental Phenotypes in Nonsyndromic Orofacial Clefting. *Journal of dental research*. 2015:0022034515588281.
13. Fraser FC, Pashayan H. Relation of face shape to susceptibility to congenital cleft lip. A preliminary report. *J Med Genet*. 1970;7(2):112-7.
14. Letra A, Bjork B, Cooper ME, Szabo-Rogers H, Deleyiannis FWB, Field LL, et al. Association of AXIN2 with Non-syndromic Oral Clefts in Multiple Populations. *Journal of dental research*. 2012;91(5):473-8.
15. Montenegro MA, Rojas M. Aspectos Moleculares en la Formación de la Cara y del Paladar. *International Journal of Morphology*. 2005;23:185-94.
16. Tello LAM, Paricoto OH. Prevalencia de anomalías dentarias en pacientes con fisura labio alveolo palatina atendidos en el Instituto Especializado de Salud del Niño Lima Perú. *Odontología Sanmarquina*. 2008;11(2):56-9.
17. Martín-González J, Sánchez-Domínguez B, Tarilonte-Delgado M, Castellanos-Cosano L, Llamas-Carreras J, López-Frías F, et al. Anomalías y displasias dentarias de origen genético-hereditario. *Avances en odontoestomatología*. 2012;28(6):287-301.
18. Mu YD, Xu Z, Contreras CI, McDaniel JS, Donly KJ, Chen S. Mutational analysis of AXIN2, MSX1, and PAX9 in two Mexican oligodontia families. *Genetics and molecular research : GMR*. 2013;12(4):4446-58.
19. Mostowska A, Biedziak B, Zadurska M, Dunin-Wilczynska I, Lianeri M, Jagodzinski PP. Nucleotide variants of genes encoding components of the Wnt signalling pathway and the risk of non-syndromic tooth agenesis. *Clinical genetics*. 2013;84(5):429-40.
20. Jezewski PA, Vieira AR, Nishimura C, Ludwig B, Johnson M, O'Brien SE, et al. Complete sequencing shows a role for MSX1 in non-syndromic cleft lip and palate. *Journal of medical genetics*. 2003;40(6):399-407.
21. Slayton RL, Williams L, Murray JC, Wheeler JJ, Lidral AC, Nishimura CJ. Genetic association studies of cleft lip and/or palate with hypodontia outside the cleft region. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2003;40(3):274-9.
22. Strachan T. *Human Molecular Genetics*. In: Read Ap, editor. 3 ed. Londres: Garland Science; 2004. p. 674.
23. González-Lamuño D, García Fuentes M. Enfermedades de base genética. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2008;31:105-26.
24. Torres EA, Otero L. FACTORES ETIOLÓGICOS ASOCIADOS CON LA FISURA LABIO PALATINA NO SINDRÓMICA.

25. Matern O, Sauleau E-A, Tschill P, Perrin-Schmitt F, Grollemund B. Left-Sided predominance of hypodontia irrespective of cleft sidedness in a French population. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2012;49(3):e1-e5.
26. Kim N-Y, Baek S-H. Cleft sidedness and congenitally missing or malformed permanent maxillary lateral incisors in Korean patients with unilateral cleft lip and alveolus or unilateral cleft lip and palate. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 2006;130(6):752-8.
27. Al Jamal GA, Hazza'a AM, Rawashdeh MaA. Prevalence of Dental Anomalies in a Population of Cleft Lip and Palate Patients. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2010;47(4):413-20.
28. Wong S, Liu H, Bai B, Chang H, Zhao H, Wang Y, et al. Novel missense mutations in the AXIN2 gene associated with non-syndromic oligodontia. *Archives of oral biology*. 2014;59(3):349-53.
29. Grant SF, Wang K, Zhang H, Glaberson W, Annaiah K, Kim CE, et al. A genome-wide association study identifies a locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on 8q24. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(6):909-13.
30. Chu E, Tamasas B, Fong H, Foster B, LaCourse M, Tran A, et al. Full spectrum of postnatal tooth phenotypes in a novel *Irf6* cleft lip model. *Journal of Dental Research*. 2016:0022034516656787.
31. Kantaputra P, Paramee M, Kaewkhampa A, Hoshino A, Lees M, McEntagart M, et al. Cleft lip with cleft palate, ankyloglossia, and hypodontia are associated with TBX22 mutations. *Journal of dental research*. 2011;90(4):450-5.
32. Suzuki A, Nakano M, Yoshizaki K, Yasunaga A, Haruyama N, Takahashi I. A Longitudinal Study of the Presence of Dental Anomalies in the Primary and Permanent Dentitions of Cleft Lip and/or Palate Patients. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2016.
33. Modesto A, Moreno L, Krahn K, King S, Lidral A. MSX1 and orofacial clefting with and without tooth agenesis. *Journal of dental research*. 2006;85(6):542-6.
34. Seo Y-J, Park JW, Kim YH, Baek S-H. Associations between the risk of tooth agenesis and single-nucleotide polymorphisms of MSX1 and PAX9 genes in nonsyndromic cleft patients. *The Angle Orthodontist*. 2013;83(6):1036-42.
35. Ruf S, Klimas D, Hönemann M, Jabir S. Genetic background of nonsyndromic oligodontia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*. 2013;74(4):295-308.