

# ASOCIACIÓN ENTRE LAS MUTACIONES ENCONTRADAS EN MSX1 Y AXIN2 Y EL FENOTIPO DE HUELLAS DACTILARES EN FAMILIAS CON FISURA LABIOPALATINA NO SINDRÓMICA

\*Caycedo D; \*Dunn N; \*\*Suárez A; \*\*\*Otero L.

\* Odontóloga, Residente de Odontopediatría Pontificia Universidad Javeriana.

\*\* Odontóloga, Epidemióloga, Asesora Metodológica-Docente Universidad Javeriana.

\*\*\* Odontóloga, especialista en Ortodoncia, Magister en Biología con énfasis en Genética, Doctora en Ciencias Biológicas, Docente del Posgrado de Ortodoncia, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

## RESUMEN

**Antecedentes:** El fenotipo de las huellas dactilares y el genotipo de los padres son factores que han mostrado ser de gran utilidad para determinar el riesgo de fisura labial y/o palatina en su descendencia (FLPNS). **Objetivo:** Identificar la asociación entre el fenotipo de huellas dactilares de los padres con el riesgo de presentar FLPNS y mutaciones en los genes AXIN2 y MSX1 en su descendencia. **Método:** Estudio observacional analítico de casos y controles. La muestra estuvo conformada por 68 padres, 70 madres y 73 probandos para el grupo caso y 76 madres y 66 padres de niños sanos para el grupo control, provenientes de varias ciudades de Colombia. Se tomaron registros de huellas dactilares en padres y madres de ambos grupos y muestras de DNA en tríos y grupo control para identificar mutaciones genéticas en los SNP rs6446693, rs6446694 del gen MSX1 y el SNP rs2240308 del gen AXIN2. **Resultados:** Se observó una asociación entre el fenotipo de huella dactilar verticilo de los padres y la presencia de mutación en MSX1 (rs6446693) en su descendencia (OR: 4.15 [IC 95%= 1.09-16.53]; p=0.02). La presencia de asimetrías en las huellas dactilares en los padres no estuvo asociada con mutaciones de AXIN2 o MSX1 en su descendencia, y no estuvo asociada con el riesgo de FLPNS. **Conclusiones:** Estos hallazgos sugieren que la presencia de huella verticilo en los padres y la mutación en rs6446693 pueden ser considerados como marcadores de riesgo de FLPNS.

**PALABRAS CLAVE:** Huellas dactilares, FLPNS, AXIN2, MSX1

## ABSTRACT

**Background:** The fingerprint phenotype and parents genotype are factors that have been shown to be very useful in determining the risk of having nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate CL/P in their offspring. **Objective:** Identify the association between the fingerprint phenotype in parents with risk of presenting nonsyndromic cleft lip palate (NSCLP) and mutations in AXIN2 and MSX1 in their offspring. **Method:** This is a case-control type of study. The sample consisted of 68 fathers, 70 mothers and 73 probands for the case group and 76 mothers and 66 fathers of unaffected children for the control group from several cities in Colombia. Fingerprint records were taken from parents of both groups and DNA samples in trios and control group to identify genetic mutations in MSX1 SNPs (rs6446693, rs6446694) and in AXIN2 SNP rs2240308. **Results:** An association was observed between the presence of whorl fingerprint phenotype in fathers and the mutation in MSX1 (rs6446693) in their offspring (OR: 4.15 [95% CI= 1.09-16.53]; p=0.02). The presence of fingerprint asymmetries in parents was not associated with mutations of AXIN2 or MSX1 in their offspring, and was not associated with NSCLP risk. **Conclusions:** These findings suggest that the presence of whorl fingerprint in parents and the mutation in rs6446693 can be considered as risk markers for NSCLP.

**KEY WORDS:** Fingerprints, NSCLP, AXIN2, MSX1

## INTRODUCCIÓN

La fisura labial y/o palatina es la malformación congénita craneofacial más frecuente, que consiste en la separación incompleta entre la cavidad nasal y oral provocada por una alteración en la fusión de los tejidos que darán origen al labio superior y al paladar durante el desarrollo embrionario (1). La prevalencia de FLP en el contexto mundial, es de 1 por cada 500-2000 nacidos vivos, presentando gran variabilidad dependiendo de la zona geográfica y el grupo étnico (2). En Colombia esta alteración afecta a 1 de cada 1.000 nacidos vivos.(3) Esta anomalía puede clasificarse en sindrómica o no sindrómica, el 70% de las fisuras labiopalatinas y 50% de las fisuras palatinas corresponden a casos no sindrómicos (4). La fisura labio palatina no sindrómica (FLPNS), presenta una etiología multifactorial, que involucra factores ambientales y genéticos y consiste en la presencia de la fisura en ausencia de otras manifestaciones que puedan asociarse a síndromes (5,6). Diversos genes se han visto involucrados en la etiología de FLPNS (4). Los genes que han sido asociados a FLPNS juegan un papel relevante en la interacción epitelio mesénquima, regulando la diferenciación, proliferación y muerte celular, durante la morfogénesis craneofacial, lo que sugiere que un desarrollo embrionario inapropiado sea causado por una mutación de los mismos. (7,8)

Beaty y col (2016) (9) reportaron aproximadamente 20 genes involucrados en la etiología de la FLPNS. El gen MSX1 es uno de los genes potencialmente implicados y se ha evidenciado que su mutación está presente en un tercio de los casos de FLPNS (5,10,11). Se ha observado una fuerte asociación de los SNPs rs6446693 y rs6446694 de este gen con la presencia de FLPNS (10,12). De igual forma, el gen AXIN2 ha demostrado un papel importante durante la palatogénesis y se han descrito mutaciones en el SNP rs2240308 de este gen en familias estadounidenses que presentan FLPNS (13). Así mismo, autores como Letra y col (2012) (8) y Han y col (2014) (14) reportaron una implicación de dicho gen en la FLPNS en diferentes poblaciones y encontraron una asociación entre el SNP rs2240308 y FLPNS en familias estadounidenses. Sin embargo, reportaron asociación de otros SNP como rs7224837 en poblaciones europeas y latinoamericanas ( $p = 0.0009$ ).

Es pertinente resaltar que la expresividad genética variable de un polimorfismo, puede manifestarse como una característica anatómica que no difiere altamente de los parámetros de normalidad en familiares no afectados y que pueden considerarse microformas de la FLPNS (12). Admala y col (2014) (15) y Saujanya y col (2016) (16) encontraron que los padres de niños afectados presentaban patrones específicos en los labios asociando estas características con FLPNS en la descendencia. Adicionalmente, Rosenfeld y col (2014) (17) al evaluar características faciales de padres de niños con FLPNS y padres de niños sanos, concluyeron que existe una asociación entre las asimetrías faciales fluctuantes en los padres con la presencia de

FLPNS en la descendencia. En los últimos años, se ha generado un interés acerca de la posible relación que existe entre las huellas dactilares y la FLPNS debido a que el desarrollo embriológico de las mismas ocurre simultáneamente al de los procesos craneofaciales. Las huellas dactilares se caracterizan por mantener una simetría bilateral y la presencia de una asimetría en este rasgo, puede estar asociado a una inestabilidad genética (8,13). Diversos estudios han reportado mayor frecuencia de asimetrías de huellas dactilares en probandos con antecedentes familiares de FLPNS (18,19). Además, se ha investigado la relación entre la presencia de un tipo de huella en particular en los padres y la presencia de FLPNS en los hijos. Sin embargo, los resultados son variados. Jahanbin y col (2010) (20) encontraron una mayor frecuencia del patrón dactilar arco en los padres y madres de niños con FLPNS, mientras que Admala y col (2014) (15) reportaron una mayor frecuencia del patrón dactilar presilla en las madres del grupo caso. Estos hallazgos demuestran evidencia científica relevante pero contradictoria con respecto al patrón de huella dactilar en los padres de niños con FLPNS.

Así mismo, se han realizado diversos estudios que analizan la relación entre las mutaciones de los genes anteriormente mencionados y la presencia de FLPNS, entre los más relevantes se encuentran las investigaciones de Otero y col (2007) (11), Gurramkonda y col (2015) (1) y Machado y col (2016) (21). Sin embargo, resulta pertinente realizar investigaciones que analicen la relación entre el fenotipo de huellas dactilares y el genotipo que da lugar a fisuras labiopalatinas no sindrómicas ya que hasta el momento no se han reportado investigaciones donde se asocien las tres variables sujeto de estudio en el contexto mundial y nacional.

Por lo tanto, el objetivo de la presente investigación fue identificar si existe asociación entre el fenotipo de huellas dactilares de los padres con el riesgo de presentar FLPNS y mutaciones en AXIN2 y MSX1 en su descendencia.

## **MÉTODOS**

### **Población y muestra:**

La presente investigación se realizó bajo el diseño de estudio observacional analítico de casos y controles. La muestra poblacional se realizó a través de muestreo no probabilístico intencional, distribuido en tres ciudades de Colombia: Pasto, Cartagena y Bogotá. La población de referencia estuvo conformada en el grupo caso por tríos (madre-padre-probando). Se incluyeron en el grupo caso, niños en edad comprendida entre 0-18 años, que presentaran FLPNS y sus respectivos padres. El grupo control estuvo constituido por 142 individuos: 76 mujeres y 66 hombres (padres o madres de niños sanos), provenientes de las 3 ciudades anteriormente mencionadas. Aquellos padres del grupo control con antecedentes familiares de fisura labiopalatina y/o

alteraciones craneofaciales fueron excluidos del estudio. Así mismo, se excluyeron del estudio, aquellos padres y niños del grupo caso que presentaran síndromes craneofaciales, cirugías de cabeza y cuello y/o de manos; o presencia de otras patologías asociadas. Además, se excluyeron los niños que presentaran fisura palatina aislada.

La presente investigación fue aprobada por el comité de investigación y ética de la Pontificia Universidad Javeriana. Previa firma del consentimiento y asentimiento informado, todos los individuos fueron valorados por un genetista clínico dentro de su plan de atención integral. Los datos de las historias clínicas de cada paciente fueron complementados con el instrumento de recolección de la información, diseñado exclusivamente para este estudio.

### **Análisis de huellas dactilares:**

Se registraron las huellas digitales del segundo dedo, de la mano derecha e izquierda, de todos los padres y madres del grupo caso y grupo control, para observar la presencia de simetría de huella dactilar del segundo dedo comparando ambas manos. Para el registro de las huellas se incluyó el pulpejo y el pliegue que divide la falange media y distal; procurando que el color de la tinta fuese uniforme, para lograr una impresión dactilar nítida. El análisis y la clasificación de las huellas, se realizó basándose en el sistema descrito por Edward Richard Henry en 1896. Se tomó en cuenta la clasificación adaptada y reducida en donde las huellas se clasificaron en: arco, presilla y verticilo.

### **Análisis genético:**

Para la genotipificación de los genes AXIN2 y MSX1 se extrajo DNA a partir de las muestras de saliva que se obtuvo de los probandos y sus padres mediante los kits de Oragene. Para el gen MSX1 se analizaron los SNP rs6446693 y rs6446694 ampliados por PCR según la técnica descrita por Padanilam y col (1992) (reverse 5'-TTAGATTGTCATCAGTCCTC-3\_5 y forward 5'-GGGCATGTTGATGTCTGCTGAC-3\_). Después de amplificar el DNA, los productos de PCR fueron analizados en el ABI 3100 sequencer (Applied Biosystems) y mediante los programas genescan y genotyper. Los primers del SNP rs2240308 para el gen AXIN2 fueron diseñados de acuerdo a la información contenida en el sitio Web: "International HapMap Project website" (<http://www.hapmap.org/>).

La asociación entre AXIN2, MSX1 y FLPNS fue evaluada mediante el software Genehunter. Para el test de desequilibrio de ligamiento se emplearon los programas SIMWALK y LINKAGE. Se analizó la presencia de mutaciones en los genes AXIN2 (rs2240308) y MSX1 (rs6446693, rs6446694).

### **Análisis estadístico:**

El análisis estadístico descriptivo se realizó a través de distribución de frecuencias y porcentajes. Se determinaron medidas de tendencia central y dispersión. Se realizó estadística inferencial, determinando el riesgo de FLPNS a partir del fenotipo digital de los padres mediante el análisis de Odds Ratio para cada una de las variables analizadas. La relación genotipo-fenotipo se analizó mediante el test exacto de Fisher y Odds Ratio. Se utilizaron pruebas paramétricas (prueba de t de Student) y no paramétricas (Prueba U Mann-Whitney), para evaluar la significancia estadística de las diferencias y estimar las probabilidades. El programa empleado para el análisis de datos fue el software STATA (versión 13.1).

## **RESULTADOS**

El análisis de la relación entre los diferentes fenotipos de huella dactilar en los padres y madres, con la presencia de FLPNS en su descendencia, no demostró asociación estadísticamente significativa para ningún patrón de huella dactilar, tanto en los padres (Tabla 1) como en las madres (Tabla 2).

**Tabla 1. Asociación entre el fenotipo de huella dactilar en los padres y la presencia de FLPNS en su descendencia**

<b>Tipo de huella dactilar Padre</b>	<b>Grupo caso</b>	<b>Grupo control</b>	<b>Valor p</b>
	Presenta FLPNS en la descendencia	No Presenta FLPNS en la descendencia	
Arco	25	23	0.858
No Arco	43	45	
<b>Total</b>	68	68	
Presilla	40	38	0.862
No Presilla	28	30	
<b>Total</b>	68	68	
Verticilo	24	25	1.000
No Verticilo	44	43	
<b>Total</b>	68	68	

*Prueba estadística empleada: Test exacto de Fisher (2 sided).*

*Nivel de confianza de la prueba: 95% ( $p < 0.05$ )\**

**Tabla 2. Asociación entre el fenotipo de huella dactilar en las madres y la presencia de FLPNS en su descendencia**

Tipo de huella dactilar Madre	Grupo caso	Grupo control	Valor p
	Presenta FLPNS en la descendencia	No Presenta FLPNS en la descendencia	
Arco	26	21	0.373
No Arco	44	52	
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>73</b>	
Presilla	36	40	0.739
No Presilla	34	33	
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>73</b>	
Verticilo	33	33	0.868
No Verticilo	37	40	
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>73</b>	

*Prueba estadística empleada: Test exacto de Fisher (2 sided)  
Nivel de confianza de la prueba: 95% (p<0.05)\**

Al analizar la relación, entre el fenotipo de huella dactilar de los padres y madres del grupo caso, con la presencia de mutaciones en los genes AXIN2 (rs2240308) y MSX1(rs6446693, rs6446694) en su descendencia, se observó una asociación estadísticamente significativa entre el fenotipo de huella dactilar *verticilo* de los *padres* y la presencia de mutación en MSX1(rs6446693) en su descendencia (Tabla 3). De acuerdo con los resultados, el 68.40% de los padres con patrón de huella verticilo tiene un hijo con FLPNS y mutación en MSX1(rs6446693) (OR= 4,152 [IC 95%= 1.09-16.53]; p=0.02) lo cual significa que un padre que presenta este fenotipo de huella dactilar, tiene una oportunidad cuatro veces mayor de tener un hijo con mutación en MSX1(rs6446693) y FLPNS (Tabla 3.1). Además, se observó una tendencia en la presencia de mutación en el gen MSX1(rs6446694) para aquellos niños cuyo padre tiene tipo de huella verticilo (p=0.057).

**Tabla 3. Asociación entre el fenotipo de huellas dactilares en los padres y la presencia de mutaciones en los genes AXIN2 y MSX1 en los individuos afectados con FLPNS**

Tipo de huella dactilar padre	Probando con mutación en AXIN2 (rs2240308)			Probando con mutación en MSX1 (rs6446693)			Probando con mutación en MSX1 (rs6446694)		
	n	%	Valor p	n	%	Valor p	n	%	Valor p
<b>Arco</b>	Sí	8	40%	8	40%	0.49	14	70%	0.45
	No	12	60%	12	60%		6	30%	
	<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100%</b>	<b>20</b>	<b>100%</b>		<b>20</b>	<b>100%</b>	
<b>Presilla</b>	Sí	16	55.20%	14	46.70%	0.95	21	70%	0.26
	No	13	44.80%	6	53.30%		9	30%	
	<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>100%</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>		<b>30</b>	<b>100%</b>	
<b>Verticilo</b>	Sí	10	52.50%	<b>13</b>	<b>68.40%</b>	<b>0.02*</b>	17	89.50%	<b>0.057</b>
	No	9	47.50%	<b>6</b>	<b>31.50%</b>		2	10.50%	
	<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>100%</b>	<b>19</b>	<b>100%</b>		<b>19</b>	<b>100%</b>	

*Prueba estadística empleada: Prueba T-student. Nivel de confianza de la prueba: 95% (p<0.05\*)*

**Tabla 3.1 Asociación entre tipo de huella dactilar verticilo en los padres y el riesgo de mutación en MSX1(rs6446693) en su descendencia**

Huella dactilar del padre	Presencia de mutación de MSX1_93 en su descendencia		Ausencia de mutación de MSX1_93 en su descendencia		OR	Intervalos de confianza (IC) 95%		Valor p
	n	%	n	%		LI	LS	
Verticilo								
Sí	13		6		<b>4.152</b>	1.096	16.535	<b>0.0231*</b>
No	12		23					
Total	25		29					

Prueba estadística empleada: Test exacto de Fisher (2 sided). Nivel de confianza de la prueba: 95% (p<0.05\*); Odds Ratio IC (95%)

Por otra parte, no se observó asociación de ningún fenotipo de huella dactilar en las *madres* con la presencia de mutaciones en rs6446693, rs6446694 o rs2240308 en su descendencia. Se observó una tendencia en la presencia de la mutación del SNP rs2240308 del gen AXIN2 para aquellos niños, cuya madre tiene el fenotipo de huella dactilar presilla (p=0.055) (Tabla 4).

**Tabla 4. Asociación entre el fenotipo de huellas dactilares en las madres y la presencia de mutaciones en los genes AXIN2 y MSX1 en los individuos afectados con FLPNS**

Tipo de huella dactilar madre	Probando con mutación en AXIN2 (rs2240308)			Probando con mutación en MSX1 (rs6446693)			Probando con mutación en MSX1 (rs6446694)		
	n	%	Valor p	n	%	Valor p	n	%	Valor p
<b>Arco</b>			0.96			0.69			0.83
Sí	11	52.40%		9	42.90%		16	76.20%	
No	10	47.60%		12	57.10%		5	23.80%	
Total	21	100%		21	100%		21	100%	
<b>Presilla</b>			0.055			0.17			0.35
Sí	18	64.30%		16	55.20%		24	82.80%	
No	10	35.70%		13	44.80%		5	17.20%	
Total	28	100%		29	100%		29	100%	
<b>Verticilo</b>			0.10			0.4			0.78
Sí	9	39.10%		10	40%		19	76%	
No	14	60.90%		15	60%		6	24%	
Total	23	100%		25	100%		25	100%	

Prueba estadística empleada: Prueba T-student. Nivel de confianza de la prueba: 95% (p<0.05\*)

Respecto a la relación entre la presencia de asimetría en los patrones de huella dactilar en padres y la presencia de FLPNS en su descendencia, no se observaron diferencias significativas. Es decir, la presencia de asimetrías en las huellas dactilares no representa un factor de riesgo para presentar FLPNS en la descendencia.

**Tabla 5. Asociación de asimetría en huellas dactilares de los padres con la presencia de FLPNS en los hijos**

Asimetría	Presencia de FLPNS en la descendencia			Valor p
	n	%	Valor p	
Sí	50	27	54%	0.594
No	85	41	48%	
Total	135	68		

Test exacto de Fisher. Nivel de confianza de la prueba: 95% (p<0.05)\*

**Tabla 6. Asociación de asimetría en huellas dactilares de las madres con la presencia de FLPNS en los hijos**

Asimetría	Presencia de FLPNS en la descendencia			Valor p
	n	%	Valor p	
Sí	53	26	49.1%	1.000
No	89	43	48.3%	
Total	142	69		

Test exacto de Fisher. Nivel de confianza de la prueba: 95% (p<0.05)\*

El análisis de la relación entre los patrones de huellas dactilares de los padres y madres con hijos con FLPNS y con la presencia de una mutación en AXIN2 (rs2240308), no arrojó una asociación estadísticamente significativa en los padres (Tabla 7) y madres (Tabla 8).



**Tabla 7. Asociación entre fenotipo de huella dactilar y presencia de mutación de AXIN2 (rs2240308) en Padres de niños con FLPNS**

Tipo de huella dactilar padre			Presencia de mutación de AXIN2 (rs2240308)		
			n	%	Valor p
<b>Arco</b>					
Sí	20	8	40.0%	0.571	
No	33	17	51.5%		
Total	53				
<b>Presilla</b>					
Sí	28	13	46.4%	1.000	
No	25	12	48.0%		
Total	53				
<b>Verticilo</b>					
Sí	20	11	55.0%	0.4086	
No	33	14	42.4%		
Total	53				

*Test exacto de Fisher. Nivel de confianza de la prueba: 95% (p<0.05)\**

**Tabla 8. Asociación entre fenotipo de huella dactilar y presencia de mutación de AXIN2 (rs2240308) en Madres de niños con FLPNS**

Tipo de huella dactilar madre			Presencia de mutación de AXIN2 (rs2240308)		
			n	%	Valor p
<b>Arco</b>					
Sí	21	12	57.1%	0.582	
No	34	16	47.1%		
Total	55				
<b>Presilla</b>					
Sí	29	16	55.2%	0.593	
No	26	12	46.2%		
Total	55				
<b>Verticilo</b>					
Sí	26	13	50.0%	1	
No	29	15	51.7%		
Total	55				

*Test exacto de Fisher. Nivel de confianza de la prueba: 95% (p<0.05)\**

## DISCUSIÓN

La presente investigación analizó la frecuencia de mutaciones en MSX1 y AXIN2 en los niños afectados para cada tipo de huella dactilar de los padres y madres, encontrando una relación significativa entre la presencia del fenotipo de huella dactilar verticilo en el segundo dedo de la mano de los padres y la presencia de mutación en rs6446693 en el gen MSX1 en los hijos afectados con FLPNS lo que indica un mayor riesgo de FLPNS en la descendencia de padres que presenten ese fenotipo de huella dactilar. Además, se observó una tendencia en la presencia de mutación en el SNP rs6446694 del mismo gen para aquellos niños con FLPNS cuyo padre presentó tipo de huella verticilo en el segundo dedo de la mano.

Aunque no se encontró una asociación entre los patrones de huella dactilar en las madres y la presencia de mutaciones genéticas en los hijos afectados, se observó una tendencia en la presencia de la mutación del SNP rs2240308 en el gen AXIN2 para aquellos niños con FLPNS, cuya madre presentó el tipo de huella dactilar presilla. Este hallazgo sugiere que la presencia del tipo de huella presilla en la madre puede ser un factor de riesgo de FLPNS en su descendencia. La presencia de mutación en rs2240308 en el probando no se asoció a ningún fenotipo de huella dactilar en el padre. Adicionalmente, se analizó la relación entre el fenotipo de huella dactilar con la presencia de mutación en rs2240308 en los padres y madres del grupo caso y no se encontró una asociación.

En los resultados obtenidos en este estudio, no se encontró una asociación entre un patrón específico de huella dactilar de los padres y madres y la presencia de FLPNS en su descendencia. Estos hallazgos difieren de lo reportado por Jahanbin y col (2010) (20), quienes encontraron una mayor frecuencia del patrón dactilar arco en los padres y madres de niños con FLPNS en una población en Irán. Rosenfeld y col (2014) (17)

analizaron la relación entre el fenotipo de huella dactilar en padres con la presencia de FLPNS en su descendencia, sugiriendo que la presencia de presilla radial incrementa el riesgo de FLPNS en la descendencia en una población colombiana. Asimismo, Admala y col (2014) (15) reportaron mayor frecuencia en la presencia del fenotipo dactilar presilla en padres de niños afectados con FLPNS, y Saujanya y col (2016) (16) entre sus hallazgos encontraron una mayor frecuencia de tipo de huella presilla y una menor frecuencia del huella verticilo, en las madres del grupo caso, mostrando una diferencia estadísticamente significativa con el grupo control. Singh y col (2017) (22) encontraron una mayor frecuencia de tipo de huella verticilo y presilla en los padres de niños afectados y en las madres mayor frecuencia de verticilo y arco. Los resultados de la presente investigación encontraron asociaciones y tendencias entre los fenotipos de huella dactilar verticilo en padres y presilla en madres respectivamente y mutaciones genéticas en los probandos.

Al analizar la frecuencia de asimetría en patrones de huella dactilar en los padres del grupo caso, en comparación al grupo control, no se encontraron diferencias significativas. Estos resultados difieren con lo reportado por Neiswanger y col (2002) (18) quienes evidenciaron un aumento de asimetría en los patrones de huellas dactilares en los familiares de niños con FLPNS en comparación con familiares de niños sanos. De igual manera, Jahanbin y col (2010) (20) reportaron un aumento significativo de asimetría de huellas dactilares en madres de sujetos afectados al compararlo con madres control.

Hasta la fecha no se han publicado investigaciones donde se analice la relación entre el fenotipo de huella dactilar y mutaciones genéticas en familias con FLPNS, sin embargo, se ha evidenciado una relación entre los patrones de huellas dactilares y la FLPNS, y a su vez, de la FLPNS con las mutaciones genéticas. Menezes y col (2009) (13) reportaron la asociación entre la mutación de rs2240308 con FLPNS en familias estadounidenses. Esos resultados fueron corroborados por Letra y col(2012) (8) en diferentes poblaciones. Por otra parte, Han y col (2014) (14) realizaron una investigación en una población china con un total de 1201 individuos donde a los probandos se les realizó la genotipificación para cuatro polimorfismos del gen AXIN2 (rs2240307, rs11867417, rs2240308, and rs7591) y los resultados no mostraron asociación con la presencia de FLPNS en la población estudiada, ni se evidenciaron diferencias significativas entre los genotipos de ambos grupos de estudio en ninguno de los polimorfismos. Por otra parte, Jagomägi y cols en 2010 (12) observaron una asociación del gen MSX1 (SNP rs6446693) con FLPNS en estonios, al igual que Suazo y cols (2010) (23) en un población chilena.

Se recomienda realizar investigaciones con una muestra de mayor tamaño que permita realizar un análisis por tipo de fisura para obtener resultados con mayor significancia

estadística. Es pertinente realizar estudios futuros que analicen la relación entre huellas dactilares y mutaciones genéticas de MSX1, AXIN2 y otros genes potencialmente implicados en la etiología de la FLPNS en otras poblaciones. Así mismo, se recomienda realizar el análisis genético de los padres para determinar si la mutación se segrega de una generación a otra.

## **CONCLUSIONES**

1. No se encontró asociación entre el fenotipo de huella dactilar en los padres y madres con la presencia de FLPNS en la descendencia.
2. Se observó una asociación entre el fenotipo de huella dactilar verticilo de los padres y la presencia de mutación en MSX1(rs6446693) en su descendencia.
3. Se observó una tendencia en la presencia de mutación en rs2240308 para los probandos, cuya madre presentó el fenotipo presilla.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Alfonso Casas, odontólogo forense docente de la Facultad de Odontología de la Pontificia Universidad Javeriana, por su apoyo en el análisis de huellas dactilares. A la Universidad por hacer posible esta investigación, a nuestros tutores y profesores por hacernos cada día mejores profesionales y a nuestros familiares por su apoyo incondicional.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Gurramkonda VB, Syed AH, Murthy J, Lakkakula BV. Evidence of the involvement of the polymorphisms near MSX1 gene in non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015 Jul;79(7):1081-1084.
- (2) Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet* 2011 Mar;12(3):167-178.
- (3) Gaviria A, Muñoz N, Ruiz F. IV Estudio Nacional de Salud Bucal ENSAB IV. Situación en Salud Bucal. Ministerio de Salud y Protección Social. 2015;4:1-391.
- (4) Farronato G, Cannalire P, Martinelli G, Tubertini I, Giannini L, Galbiati G, et al. Cleft lip and/or palate: review. *Minerva Stomatol* 2014 Apr;63(4):111-126.
- (5) Stuppia L, Capogreco M, Marzo G, La Rovere D, Antonucci I, Gatta V, et al. Genetics of syndromic and nonsyndromic cleft lip and palate. *J Craniofac Surg* 2011 Sep;22(5):1722-1726.
- (6) Burg ML, Chai Y, Yao CA, Magee W, 3rd, Figueiredo JC. Epidemiology, Etiology, and Treatment of Isolated Cleft Palate. *Front Physiol* 2016 Mar 1;7:67.
- (7) Letra A, Menezes R, Granjeiro JM, Vieira AR. AXIN2 and CDH1 polymorphisms, tooth agenesis, and oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009 Feb;85(2):169-173.
- (8) Letra A, Bjork B, Cooper ME, Szabo-Rogers H, Deleyiannis FW, Field LL, et al. Association of AXIN2 with non-syndromic oral clefts in multiple populations. *J Dent Res* 2012 May;91(5):473-478.
- (9) Beaty TH, Marazita ML, Leslie EJ. Genetic factors influencing risk to orofacial clefts: today's challenges and tomorrow's opportunities. *F1000Research* 2016;5.
- (10) Paradowska-Stolarz A. MSX1 gene in the etiology orofacial deformities. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2015 Dec 31;69:1499-1504.
- (11) Otero L, Gutierrez S, Chaves M, Vargas C, Bermudez L. Association of MSX1 with nonsyndromic cleft lip and palate in a Colombian population. *Cleft Palate Craniofac J* 2007 Nov;44(6):653-656.
- (12) Jagomägi T, Nikopensius T, Krjutškov K, Tammekivi V, Viltrop T, Saag M, et al. MTHFR and MSX1 contribute to the risk of nonsyndromic cleft lip/palate. *Eur J Oral Sci* 2010;118(3):213-220.

- (13) Menezes R, Marazita ML, Goldstein McHenry T, Cooper ME, Bardi K, Brandon C, et al. AXIS inhibition protein 2, orofacial clefts and a family history of cancer. *J Am Dent Assoc* 2009 Jan;140(1):80-84.
- (14) Han Y, Zhou L, Ma L, Li D, Xu M, Yuan H, et al. The axis inhibition protein 2 polymorphisms and non-syndromic orofacial clefts susceptibility in a Chinese Han population. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2014;43(7):554-560.
- (15) Admala NR, Arjunan S, Adusumilli G, Thirumala JR, Devanna R, Pichai S. Dermatoglyphics and cheiloscopy in the inheritance of cleft lip and palate: Unraveling the mystery. *J Indian Orthod Soc* 2014;48(3):175.
- (16) Saujanya K, Prasad MG, Sushma B, Kumar JR, Reddy YS, Niranjani K. Cheiloscopy and dermatoglyphics as genetic markers in the transmission of cleft lip and palate: A case-control study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2016 Jan-Mar;34(1):48-54.
- (17) Rosenfeld Seeger SM, Barreto Colmenares AE, Herrera Landáez GA, Otero Mendoza LM, Martínez Rueda MC. Características fenotípicas faciales y de huellas dactilares en padres de niños con fsura labial y/o palatina no sindrómica como factor de riesgo de fisura en su descendencia. *Universitas Odontológica* 2014;33(70).
- (18) Neiswanger K, Cooper ME, Weinberg SM, Flodman P, Keglovits AB, Liu Y, et al. Cleft lip with or without cleft palate and dermatoglyphic asymmetry: evaluation of a Chinese population. *Orthod Craniofac Res* 2002 Aug;5(3):140-146.
- (19) Woolf CM, Gianas AD. Congenital cleft lip and fluctuating dermatoglyphic asymmetry. *Am J Hum Genet* 1976 Jul;28(4):400-403.
- (20) Jahanbin A, Mahdavishahri N, Naseri MM, Sardari Y, Rezaian S. Dermatoglyphic analysis in parents with nonfamilial bilateral cleft lip and palate children. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2010;47(1):9-14.
- (21) Machado RA, Messetti AC, de Aquino SN, Martelli-Junior H, Swerts MS, de Almeida Reis SR, et al. Association Between Genes Involved in Craniofacial Development and Nonsyndromic Cleft Lip and/or Palate in the Brazilian Population. *Cleft Palate Craniofac J* 2016 Sep;53(5):550-556.
- (22) Singh P, Nathani DB. Dermatoglyphics and Cheiloscopy as Key Tools in Resolving the Genetic Correlation of Inheritance Patterns in Cleft Lip and Palate Patients: An Assessment of 160 Patients. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2017;54(5):588-594.
- (23) Suazo J, Santos JL, Jara L, Blanco R. Parent-of-origin effects for MSX1 in a Chilean population with nonsyndromic cleft lip/palate. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2010;152(8):2011-2016.