

Artículo de Revisión

Labio y paladar hendido: Deleciones asociadas a la malformación congénita

Alexia A. Oliver Orive¹, Ángel G. Bravo López¹, CMF. Carlos Escalera Licéaga², C.D. Jose Carlos Espinoza Chico³, Dr. Alejandro García Muñoz³.

1. Estudiantes Cirujano Dentista, Clínica Odontológica Aragón, FES Iztacala; UNAM, Estado de México, México.
2. Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Juárez de México. Ciudad de México. México
3. Laboratorio de investigación en odontología Almaraz, FES Iztacala, UNAM, Estado de México, México.

Resumen

El labio y paladar hendido es una falla de la fusión del proceso nasal y maxilar que tiene lugar durante las primeras semanas de gestación e involucra distintos estratos. Los genes responsables de la mutación en la formación del labio y paladar son 22q11.2 (22q11.2DS), MSX1 y PAX9 tras una alteración en estos ocurre la formación del labio y paladar hendido. El otro gen candidato para la deformidad de la hendidura podría ser la mutación MTHFR, que conduce a alteraciones en la transformación y el almacenamiento del ácido fólico.

Los pacientes que padecen labio y paladar hendido en algunos casos se desconoce la causa ya que es multifactorial y en otros casos hay predisposición genética.

La incidencia de fisuras orales al nacer varía en cada país. En México, esta anomalía se encuentran entre las malformaciones congénitas más comunes en los recién nacidos, donde es más frecuente en varones que en mujeres.

Los pacientes con paladar hendido presentan distintos problemas como dificultad en el habla o respiración. El tratamiento actual para corregir esta deformidad es la cirugía, una cirugía adecuada puede devolver las funciones como el habla, la masticación, la respiración y la estética con la posibilidad de que el crecimiento celular se lleve a cabo de manera normal.

Palabras clave: Labio hendido, paladar hendido, incidencia, factores, tratamiento, gen MSX1, gen PAX9, Tbx1.

Conclusión: El síndrome de deleción 22q11.2 en combinación con la mutación en la expresión genética de Tbx1 forman un papel principal durante la palatogénesis, dando como resultado paladar hendido aislado. La deleción genética que produce MSX1 conlleva a la formación de labio y paladar hendido cuando actúa junto el gen PAX9

Abstract

The cleft lip and palate is a failure of the fusion of the nasal and maxillary process that takes place during the first weeks of gestation and involves different strata. The genes responsible for the mutation in the formation of the lip and palate are 22q11.2 (22q11.2DS), MSX1 and PAX9 after an alteration in these occurs the formation of the cleft lip and palate. The other candidate gene for the deformity of the cleft could be the MTHFR mutation, which leads to alterations in the transformation and storage of folic acid.

Patients with cleft lip and palate in some cases the cause is unknown since it is multifactorial and in other cases there is a genetic predisposition. The incidence of oral fissures at birth varies in each country. In Mexico, these anomaly are among the most common congenital malformations in newborns, where it is more frequent in males than in females. Patients with cleft palate have different problems such as difficulty speaking or breathing. The current treatment to correct this deformity is surgery, an appropriate surgery can return functions such as speech, chewing, breathing and aesthetics with the possibility that cell growth takes place normally.

Keywords: Cleft lip, cleft palate, incidence, factors, treatment, MSX1 gene, PAX9 gene, Tbx1.

Conclusion: The 22q11.2 deletion syndrome in combination with the mutation in the gene expression of Tbx1 form a major role during palatogenesis, resulting in isolated cleft palate. The genetic deletion produced by MSX1 leads to the formation of cleft lip and palate when it acts together with the PAX9 gene.

(Objetivo)

Realizar una revisión bibliográfica para obtener una recopilación de la información más reciente que se tiene sobre la afectación producida en los genes que participan en la formación de labio y paladar hendido.

Introducción

La hendidura del labio puede ser clasificada como unilateral o bilateral y como completa o incompleta. Una hendidura completa implica una hendidura del labio y el proceso alveolar que se extiende a través del alféizar nasal (es decir, el aspecto

inferior de la nariz), mientras que una hendidura incompleta involucra parte del alveolo pero no se extiende a través del suelo nasal. Aunque existen sistemas de clasificación para labio y paladar hendido (LPH), es más útil describir la hendidura anatómica porque esto tiene implicaciones directas para el tratamiento. [1-3]

La mayoría de los niños afectados con labio hendido (LH) no tienen asociación con otras anomalías. Se sabe que tienen un fuerte componente genético y, por lo tanto, es posible el riesgo de recurrencia entre los hermanos. Los factores genéticos pueden interactuar con factores ambientales como fumar o el uso de drogas ilícitas durante el embarazo. La presencia de factores de riesgo ambientales puede desempeñar un papel importante en la aparición de LH en los recién nacidos. [4-5]

LPH es más común que el paladar hendido aislado y es menos probable que sea asociado a síndromes congénitos. El síndrome más comúnmente asociado a labio y paladar hendido es el síndrome de Van der Woude, que se caracteriza por fositas comisurales y labiales y labio y paladar hendido. [6]

Etiología

El labio hendido (LH) ocurre después de la falla de la fusión del proceso frontonasal medial con el proceso maxilar del primer arco faríngeo. La fusión normal tiene lugar a las 4-6 semanas de gestación [7]. La falla completa de la fusión da como resultado una hendidura del labio a través del borde bermellón que se extiende hasta la base alar ipsilateral y una hendidura del proceso alveolar ipsilateral (es decir, paladar primario). El paladar primario o premaxila es un componente del proceso nasofrontal medial, que en última instancia se convierte en el labio superior medial y

el alvéolo que aloja los cuatro incisivos maxilares. Se extiende posteromedialmente al foramen incisivo. [8] El paladar secundario está compuesto por los estantes palatinos de los procesos maxilares, que en última instancia se convierten en el paladar duro y el hueso palatino. La fisura del paladar secundario se debe a la falta de fusión de los estantes palatinos de los procesos maxilares, que normalmente tiene lugar a las 8-12 semanas de gestación [8]. Las hendiduras de solo el paladar secundario no suelen afectar la dentición que se encuentra dentro de los procesos alveolares a ambos lados de la hendidura.

Epidemiología

Las posibles explicaciones de las diferencias en la prevalencia entre los orígenes geográficos y los estados socioeconómicos incluyen factores ambientales como el uso de vitaminas, nutrición, acceso a atención médica, enfermedades en la madre y/o efecto teratógeno de su tratamiento, y factores de riesgo de estilo de vida como fumar o consumo de alcohol [9]. La incidencia de fisuras orales diagnosticadas al nacer varía en cada país, pero puede ser tan alta como uno de cada 700 recién nacidos [10]. En Europa, la incidencia reportada es de aproximadamente 6 en 10,000 nacimientos; mientras que en Asia y Canadá estas tasas se duplican [11]. En México, la incidencia informada fue de 0.636 por 1,000 nacimientos en 2003, 0.479 en 2005 y 0.479 por 1000

recién nacidos en 2006, lo que hace que estas anomalías se encuentren entre las malformaciones congénitas más comunes en los recién nacidos [12].

El labio y paladar hendido se encuentra más comúnmente en la zona izquierda del labio. [13]

La incidencia de labio hendido es mayor en los varones y la de paladar hendido en las mujeres; la relación es de 7:3, afectando más a varones. La frecuencia es 21% del labio hendido aislado, 33% de la fisura palatina aislada y 46% de ambas lesiones simultáneas. [14]

De los pacientes que padecen labio y paladar hendido en 25% de los casos se conoce la causa. En 75% de los casos la causa es multifactorial y en 20-25% de los casos existe algún antecedente familiar. [15]

Las fisuras labio-alvéolo-palatinas pueden implicar la deformidad de 4 estructuras diferentes: el labio, el proceso alveolar, el paladar duro y el paladar blando, con la posibilidad que la alteración sea unilateral o bilateral, completa o incompleta. El labio hendido puede tener varios grados o tipos: a) una pequeña muesca en el borde labial superior; b) fisura labial aislada con escasa alteración maxilar, pero habitualmente con mala implantación y mala oclusión dentaria y deformidad del ala nasal como alteraciones secundarias de la secuencia, lo mismo que la fisura palatina, c) formas graves de la

queilosquisis y queilognatosquisis con gran deformidad bucal: labio hendido completo y bilateral. En la fisura palatina las gradaciones son: a) forma grave (10%), con fisura labial bilateral y hendidura palatina total, tanto del paladar óseo como blando; b) tipo más frecuente (40%) con labio leporino total unilateral y fisura palatina total; c) fisura palatina aislada (30%) con intensidad variable, pero con participación maxilar; d) fisura del paladar blando (velopalatina) o con hendiduras mucosas (20%); úvula bífida aislada. Si la hendidura es total, el neonato y el lactante tendrán dificultad para la succión y deglución. [16]

Tratamiento

La corrección quirúrgica es fundamental para el enfoque actual del tratamiento de la hendidura. Un diseño quirúrgico ideal debería restaurar de manera eficiente las funciones que incluyen el habla, la masticación, la respiración y la estética, al mismo tiempo que se preserva el potencial de crecimiento normal en el área involucrada. Desafortunadamente, el maxilar hipoplásico, la cara medial cóncava y el arco dental deformado se reportan sistemáticamente después de la cirugía, y ningún protocolo quirúrgico disponible actualmente puede eludir por completo estas complicaciones postoperatorias. [17-19]

Evaluación del paciente

En la actualidad, la combinación de videonasofaringoscopia (VNP) y multiplanarvideofluoroscopia (MPVF)

es el procedimiento de la elección para evaluar la función de la faringe durante el habla. VNP puede proporcionar imágenes de todo el tracto vocal en movimiento durante la producción del habla, también conocida como articulación. MPVF proporciona imágenes de rayos X del tracto vocal durante esta misma función. [20-23]

Los pacientes con paladar hendido pueden estar en riesgo de presentar desórdenes en el habla. Los trastornos de articulación se consideran generalmente como comportamientos compensatorios secundarios a la insuficiencia velofaríngea. Estos errores incluyen disfunción no sólo del esfínter velofaríngeo, sino también de todo el tracto vocal y niveles más altos de control de la articulación en el sistema nervioso central. [24]

El Dr. Fernando Ortiz Monasterio identificó la necesidad de llevar directrices basadas en la evidencia a áreas de escasos recursos ya que estas áreas son más afectado por la atención quirúrgica de baja calidad. [25]

Delección o mutación genética

En genética, una delección, también llamada supresión de genes, deficiencia o mutación de eliminación, es una mutación (una aberración genética) en la que una parte de un cromosoma o una secuencia de ADN se pierde durante la replicación del ADN. La replicación del ADN conserva la información genética al dar a las nuevas células conjuntos completos de

instrucciones de operación. Históricamente, la genética molecular se ha centrado en las secuencias de ADN que codifican las proteínas: los genes. Sin embargo, incluso antes de que se secuenciara el genoma, los investigadores sospecharon que nuestro ADN hace mucho más que proporcionar planos para proteínas. Gran parte del genoma humano en su lugar controla los genes que codifican proteínas, incluso cuando se sintetizan proteínas particulares, a qué velocidad y en qué células en qué condiciones.

El proceso se centra en el ARN. El ARN es el puente entre el gen y la proteína. El ARN y el ADN comparten una relación íntima. Las bases de una secuencia de ARN son complementarias a las de una hebra de la doble hélice, que se denomina hebra plantilla. Una enzima, la ARN polimerasa, ayuda a la construcción de una molécula de ARN. La otra hebra de la doble hélice del ADN es llamada la cadena de codificación.

Si se produce una proteína mal plegada, se producen otras acciones. Las proteínas mal plegadas se envían fuera de la sala de emergencia en el citoplasma, donde se "etiquetan" con otra proteína, llamada ubiquitina.

Una proteína mal plegada que lleva solo una etiqueta de ubiquitina puede enderezarse y replegarse correctamente, pero una proteína con más de una etiqueta se lleva a otra máquina celular llamada proteasoma.

Un proteasoma es una estructura multi-proteína similar a una túnica. A medida que una proteína se mueve a través de la abertura, se estira, se corta y sus piezas peptídicas se degradan en aminoácidos. Esta es una fuente de

aminoácidos para construir nuevas proteínas. Los proteasomas también destruyen las proteínas correctamente plegadas que están en exceso o que ya no se necesitan. Los proteasomas también controlan la abundancia de proteínas de ciclina, que deben estar presentes en ciertos números para mantener el ciclo celular. También desmantelan las proteínas de los patógenos, como los virus.

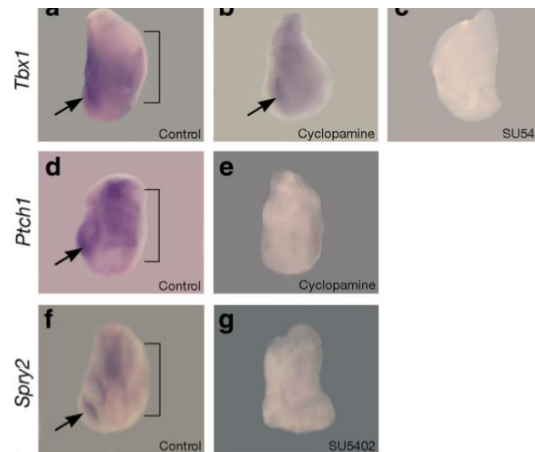
La mayoría de las proteínas mal plegadas son el resultado de errores en cualquiera de los pasos de la síntesis y el procesamiento de proteínas. La estructura primaria (secuencia de aminoácidos) puede ser de tipo salvaje o una variante funcional, pero el proceso sale mal cuando las proteínas se pliegan. O, una mutación puede alterar la estructura primaria de una manera que afecta las atracciones y repulsiones entre partes de la proteína. [26]

Deleción 22q11.2

El síndrome de deleción 22q11.2 (22q11.2DS) es la microdeleción humana más común [27] que ocurre con una prevalencia de 1:4000 e incidencia que va desde 1:2000–6395 [28]. Esta microdeleción está asociada con varias condiciones sindrómicas incluyendo DiGeorge (DGS), velocardiofacial (VCFS), cara de anomalía conotruncal (CAFS o síndrome de Takao); y tracto de salida aislado (OFT) defectos del corazón [29]. Estas condiciones se caracterizan predominantemente por la presencia de defectos congénitos cardíacos, hipoplasia tímica y paratiroidea, y

dismorfismo craneofacial, incluyendo hendiduras orofaciales que predomina como paladar hendido aislado, micrognatia. y (menos común) defectos dentales. [30]

La actividad transcripcional de *Tbx1* está presente en el epitelio de los estantes secundarios del paladar a lo largo de los procesos de crecimiento, elevación y fusión y los ratones con *Tbx1* mutante tienen un paladar hendido completamente penetrante. [31]

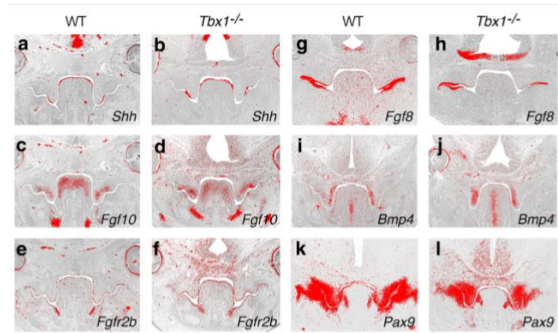


Zoupa, M. (2018) *Genomic* [Figura] Recuperado de <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4782-y>

Fig 1. Regulación de la expresión de *Tbx1* en el paladar secundario temprano. Se montó en hibridación in situ en explantes del estante palatino cultivados durante 24 h en presencia o ausencia del inhibidor de Shh ciclopamina y el inhibidor del receptor de Fgf SU5402. (a) *Tbx1* se expresa en el epitelio de la plataforma palatina y el primer germen de diente molar (flecha); (b) en ausencia de señalización Shh, se mantiene *Tbx1*; (c) en ausencia de señalización Fgf, se pierde *Tbx1*; (d) La

señalización de Shh está activa en el paladar en desarrollo y en el primer molar (flecha), como se muestra mediante la expresión del patrón de transcripción *Shh* *patched1* (*Ptch1*); (e) en presencia de ciclopamina *Ptch1* se pierde la transcripción; (f) La señalización de Fgf está activa en el paladar en desarrollo y en el primer molar (flecha), como se muestra mediante la expresión del brote de diana transcripcional *Fgf2* (*Spry2*); (g) en presencia de SU4502 se pierde *Spry2*. Las líneas marcan el borde medial de la plataforma palatina.

22q11.2DS es un gen contiguo y síndrome haploinsuficiente con al menos 30 genes diferentes que contribuyen potencialmente a las características clínicas características [32]. Entre los genes identificados como candidatos para el desarrollo de 22q11.2DS, T-Box 1 (*TBX1*), que codifica un factor de transcripción que contiene T-Box, se reconoce como un determinante importante a través de su ubicación dentro de la región crítica 22q11 [33], la expresión en los órganos afectados dentro del espectro clínico [34] y las observaciones de que la pérdida de la función *Tbx1* en el ratón recapitula los hallazgos clínicos observados en muchos sujetos con DGS [35]. En apoyo de esto, se ha identificado la mutación *TBX1* en un caso esporádico de DGS [36] y la haploinsuficiencia *Tbx1* da como resultado los fenotipos más característicos relacionados con defectos de desarrollo en el aparato faríngeo embrionario [37].



Zoupa, M. (2018) *Genomic* [Figura] Recuperado de <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4782-y>

Fig 2. Interacciones de señalización durante el desarrollo del paladar secundario en embriones mutantes WT y *Tbx1*. Sección de hibridación in situ que demuestra la expresión de moléculas de señalización clave.

Delección *MSX1* y *PAX9*

La mutación *MSX1* conduce a la formación de labio y paladar hendido, cuando ocurre en paralelo con la mutación del gen *PAX9*. Las mutaciones en *MSX1* también pueden conducir a defectos congénitos raros como el síndrome de Wiktop y el síndrome de Wolf-Hirschhorn. Anteriormente, se ha demostrado que las mutaciones de *MSX1* cambian notablemente la calidad del mesénquima dental, pero no tienen su expresión en los epitelios dentales en las etapas de brote, capuchón o campana del desarrollo dental [38].

El otro gen candidato para la deformidad de la hendidura podría ser la mutación *MTHFR*, que conduce a alteraciones en la transformación y el almacenamiento del ácido fólico [39]. *MSX1* es responsable principalmente

de la formación de paladar secundario, por lo que las mutaciones dentro de ese gen son responsables de paladar hendido aislado. MSX1 es responsable del 2% de todas las fisuras no sindrómicas. Debido a la compleja causa de las deformidades de la hendidura y a la interacción gen-gen, la influencia en la formación del paladar hendido es 9.7 veces mayor, lo que significa que juega un papel en casi el 20% de los casos de hendiduras [40].

La asociación más fuerte entre las fisuras no sindrómicas y la mutación genética se observa para la región rs6446693 en el gen MSX1 [41]. Se encontraron cinco variantes de la mutación MSX1 como responsables de la formación del paladar hendido. Había: A34G, G110G, P147Q, M37L y G267A. Entre ellas, la variante polimórfica más rara es la mutación G267A [42].

Discusión

La literatura actual ha sido enfocada más en el diagnóstico prematuro y tratamiento quirúrgico del labio y paladar hendido ya que actualmente es la única opción para corregir este problema, esto tiene una gran importancia en la rehabilitación del paciente tanto física como psicológica, pero no hay que dejar de lado que el avance tecnológico y el descubrimiento actual de algunos genes involucrados en esta alteración tienen igual importancia, ya que actualmente no todos los pacientes que presentan esta variación son candidatos para realizar un tratamiento quirúrgico.

En los últimos 5 años han sido identificados una gran variedad de genes encargados de la fusión y desarrollo de los maxilares lo cual podría llevar incluso a la identificación de esta mutación en la estructura genética y modificar la transcripción, prescindiendo de una intervención quirúrgica o limitando el número de casos, disminuyendo tanto la predisposición genética y la tasa de incidencia en los países en los cuales se reportan como uno de los padecimientos más comunes en infantes.

Referencias:

1. Tolarová MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genet* 1998;75(2):126–137.
2. Yuzuriha S, Mulliken JB. Minor-form, microform, and minimicroform cleft lip: anatomical features, operative techniques, and revisions. *Plast Reconstr Surg* 2008;122(5):1485–1493.
3. Harkins CS, Berlin A, Harding RL, Longacre JJ, Snodgrass RM. A classification of cleft lip and cleft palate. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull* 1962;29:31–39.
4. Burg ML, Chai Y, Yao CA, Magee W, Figueiredo JC. Epidemiology, Etiology and treatment of isolated cleft palate. *Frontiers in physiology*. 2016;7:67

5. Chung KC, Kowalski CP, Kim HM, Buchman SR. Maternal cigarette smoking during pregnancy and risk of having a child with cleft lip/palate. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;105(2): 485-91
6. Rizos M, Spyropoulos MN. Van der Woude syndrome: a review—cardinal signs, epidemiology, associated features, differential diagnosis, expressivity, genetic counselling and treatment. *Eur J Orthod* 2004;26(1):17–24.
7. Ten Cate AR. Embryology of the head, face, and oral cavity. In: Ten Cate AR, ed. *Oral histology: development, structure, and function*. 3rd ed. St Louis, Mo: Mosby, 1989.
8. Merritt L. Part 1: understanding the embryology and genetics of cleft lip and palate. *Adv Neonatal Care* 2005;5(2):64–71.
9. Normando AD, da Silva Filho OG, Capelozza Filho L. Influence of surgery on maxillary growth in cleft lip and/or palate patients. *J Craniomaxillofac Surg* 1992; 20(3): 111–118.
10. Leslie EJ, Marazita ML. 2013. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 163C:246–258.
11. Mossey PA, Shaw WC, Munger RG, Murray JC, Murthy J, Little J. Global oral health inequalities: challenges in the prevention and management of orofacial clefts and potential solutions. *Advances in dental research*. 2011;23(2):247-58.
12. Hook EB. Congenital malformations worldwide: A report from the international clearinghouse for birth defect monitoring systems. *American Journal of Human Genetics*. 1992;51(4):919-20.
13. García RG, Navarro RL. Incidencia de labio y paladar hendido en México: 2003-2006. *Revista ADM*. 2008;65(6):309-13.
14. Cooper ME, Stone RA, Liu Y, Hu DN, Melnick M, Marazita ML. Descriptive epidemiology of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Shanghai, China, from 1980 to 1989. *Cleft Palate Craniofac J* 2000;37(3):274–280.
15. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. SSA. *Prevención, tratamiento, manejo y rehabilitación de niños con labio y paladar hendido*, 2006.
16. Lombarto-Aburto, E. (2017) The intervention of the pediatrician in the child with cleft lip and palate. *Acta Pediátrica de México* 267-23
17. Hayashi I, Sakuda M, Takimoto K et al. Craniofacial growth in complete unilateral cleft lip and palate: a roentgeno-cephalometric study. *Cleft Palate J* 1976; 13: 215–237.
18. Hotz MM, Gnoinski WM. Effects of early maxillary orthopaedics in coordination with delayed surgery for cleft lip and palate. *J Maxillofac Surg* 1979; 7(3): 201–210.

19. Friede H. Growth sites and growth mechanisms at risk in cleft lip and palate. *Acta Odontol Scand* 1998; 56(6): 346–351.
20. M.S.GartandA.K.Gosain, “Surgicalmanagementofvelopharyngealinsufficiency”, *ClinicsinPlasticSurgery*, vol.51, pp.253–270,2014.
21. K. J. Golding-Kushner, “Standardization for the reporting of nasopharyngoscopy and multiview videofluoroscopy: a report fromaninternationalworkinggroup,”*The CleftPalateJournal*, vol.27,no.4,pp.337–347,1990.
22. R. J. Shprintzen and E. Marrinan, “Velopharyngeal insufficiency: diagnosis and management,” *Current Opinion in Otolaryngology&HeadandNeckSurgery* ,vol.17,no.4,pp.302–307, 2009.
23. D. J. Lam, J. R. Starr, J. A. Perkins et al., “A comparison of nasendoscopy and multiview videofluoroscopy in assessing velopharyngealinsufficiency,”*Otolaryng ology—HeadandNeck Surgery*,vol.134,no.3,pp.394–402,2006.
24. B.J.McWilliams, H.Morris, and R.Shelton, *Cleft Palate Speech*, BC Decker, Philadelphia, Pa, USA, 1990.
25. Taylor-Alexander S. Ethics in numbers: auditing cleft treatment in Mexico and beyond. *Med Anthropol Q*. 2016.
26. Lewis, R. (2010). *Human Genetics: Concepts and Applications* (9th ed.). McGraw Hill (pp. 185-198)
27. Hacıhamdioglu B, Hacıhamdioglu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet*. 2015;8:123–32.
28. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, Merritt RK, O’Leary LA, Wong LY, Elixson EM, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):101–7
29. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet*. 2007;370(9596):1443–52.
30. Klingberg G, Oskarsdottir S, Johannesson EL, Noren JG. Oral manifestations in 22q11 deletion syndrome. *Int J Paediatr Dent*. 2002;12(1):14–23.
31. Lindsay EA, Vitelli F, Su H, Morishima M, Huynh T, Pramparo T, Jurecic V, Ogunrinu G, Sutherland HF, Scambler PJ, et al. Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature*. 2001; 410(6824):97–101
32. Baldini A. The 22q11.2 deletion syndrome: a gene dosage perspective. *ScientificWorldJournal*. 2006;6:1881–7.

33. Morrow B, Goldberg R, Carlson C, Das Gupta R, Sirotkin H, Collins J, Dunham I, O'Donnell H, Scambler P, Shprintzen R, et al. Molecular definition of the 22q11 deletions in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Hum Genet.* 1995; 56(6):1391–403.
34. Zoupa M, Seppala M, Mitsiadis T, Cobourne MT. Tbx1 is expressed at multiple sites of epithelial-mesenchymal interaction during early development of the facial complex. *Int J Dev Biol.* 2006;50(5):504–10.
35. Lindsay EA, Vitelli F, Su H, Morishima M, Huynh T, Pramparo T, Jurecic V, Ogunrinu G, Sutherland HF, Scambler PJ, et al. Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature.* 2001; 410(6824):97–101.
36. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S, Ichida F, Joo K, Kimura M, Imamura S, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet.* 2003;362(9393):1366–73.
37. Stoller JZ, Epstein JA. Identification of a novel nuclear localization signal in Tbx1 that is deleted in DiGeorge syndrome patients harboring the 1223delC mutation. *Hum Mol Genet.* 2005;14(7):885–92.
38. Wang J., Jjan F., Chen J., Wang H., Lin Y., Yang Z., Pan X., Lai W.: Sequence analysis of PAX9, MSX1 and AXIN2 genes in a Chinese oligodontia family. *Arch. Oral Biol.*, 2011; 56: 1027-1034
39. Jagomägi T., Nikopensus T., Kjutskov K., Tammekivi V., Viltrop T., Saag M., Metspalu A.: MTHFR and MSX1 contribute to the risk of nonsyndromic cleft lip/palate. *Eur. J. Oral Sci.*, 2010; 118: 213-220
40. Kohli S.S., Kohli V.S.: A comprehensive review of the genetic basis of cleft lip and palate. *J. Oral Maxillofac. Pathol.*, 2012; 16: 64-72
41. Jagomägi T., Nikopensus T., Kjutskov K., Tammekivi V., Viltrop T., Saag M., Metspalu A.: MTHFR and MSX1 contribute to the risk of nonsyndromic cleft lip/palate. *Eur. J. Oral Sci.*, 2010; 118: 213-220
42. Świder K., Szozda A., Tokarski T.: Prosthodontic treatment of children – case reports. *Dent. Med. Probl.*, 2013; 50: 106-113